

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA

FRANCISCO ROBERTO CASSETTA JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO DESVIO LATERAL DO FEIXE EM
PROTONTERAPIA**

DISSERTAÇÃO

CURITIBA

2013

FRANCISCO ROBERTO CASSETTA JUNIOR

**AVALIAÇÃO DO DESVIO LATERAL DO FEIXE EM
PROTONTERAPIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do grau de “Mestre em Ciências” – Área de Concentração: Física Médica.

Orientador: Prof. Dr. João Antônio Palma Setti

Co-orientador: Prof. Dr. Edney Milhoretto

CURITIBA

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

- C344 Cassetta Junior, Francisco Roberto
Avaliação do desvio lateral do feixe em protonterapia / Francisco Roberto Cassetta Junior. – 2013.
50 f. : il. ; 30 cm
- Orientador: João Antônio Palma Setti.
Coorientador: Edney Milhoretto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica. Curitiba, 2013.
Bibliografia: f. 43-47.
1. Feixes de prótons. 2. Tomografia. 3. Métodos de simulação. 4. Radioterapia. 5. Câncer – Tratamento. 6. Simulação (Computadores). 7. Engenharia biomédica – Dissertações. I. Setti, João Antônio Palma, orient. II. Milhoretto, Edney, coorient. III. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica. IV. Título.

CDD (22. ed.) 610.28

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

Título da Dissertação Nº. 006

“Avaliação do Desvio Lateral do Feixe em Protonterapia”

por

Francisco Roberto Cassetta Junior

Esta dissertação foi apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de **MESTRE EM CIÊNCIAS – Área de Concentração: Física Médica**, pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica – **PPGEB** – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – **UTFPR**, às 09h do dia 31 de julho de 2013. O trabalho foi aprovado pela Banca Examinadora, composta pelos doutores:

Prof. João Antônio Palma Setti, Dr.
(Presidente – UTFPR)

Prof. João da Silva Dias, Dr.
(UFPR)

Prof. Bertoldo Schneider Junior, Dr.
(UTFPR)

Visto da coordenação:

Prof. Bertoldo Schneider Junior, Dr.
(Coordenador do PPGEB)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor João Antônio Palma Setti, por todos os ensinamentos, paciência e exemplo profissional. Ao meu Co-Orientador Edney Milhoretto pelas contribuições científicas essenciais ao meu trabalho. Aos diversos professores da UTFPR e UFSC que disponibilizaram seu tempo e recursos para me ajudar em meu caminho. Agradeço ao meu pai Francisco Cassetta, meu maior professor, que me fez forte e determinado a sempre evoluir. Agradeço as minhas irmãs e minha mãe por sempre acreditarem em mim, e me darem todo suporte que precisei para seguir em busca dos meus sonhos.

RESUMO

CASSETTA JUNIOR, Francisco Roberto. AVALIAÇÃO DO DESVIO LATERAL DO FEIXE EM PROTONTERAPIA. 51 f. Dissertação – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

Neste trabalho foi desenvolvido um estudo sobre o desvio lateral do feixe utilizado em protonterapia. Por meio de softwares, como o SRIM2012 e GEANT4, que permitem simulações de passagem de partículas pesadas pela matéria, foi possível a obtenção de resultados para estudos específicos nessa área. A importância dessas simulações vem de sua simplicidade de uso frente ao alto custo dos aceleradores de hádrons e a enorme variedade de possibilidades para análises de métodos. A protonterapia vem apresentando resultados promissores frente ao tratamento convencional por fótons, e a análise dos parâmetros calculados por simulações e seus níveis de incerteza na região do pico de Bragg será essencial para o futuro aprimoramento de planos de tratamento em protonterapia. Foram utilizados alvos compostos de água e também de materiais substitutos aos tecidos humanos para a análise do espalhamento do feixe de prótons, e os resultados obtidos apresentam a tendência do aumento do desvio lateral na região de máximo alcance dos prótons com o aumento da energia inicial do feixe, sendo esta incerteza lateral da mesma ordem de grandeza da incerteza em profundidade encontrada na literatura atual.

Palavras-chave: Protonterapia, GEANT4, SRIM

ABSTRACT

CASSETTA JUNIOR, Francisco Roberto. EVALUATION OF LATERAL DEVIATION IN PROTON THERAPY. 51 f. Dissertação – Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica , Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2013.

This work developed a study of the lateral deviation of the beam used in proton therapy. Through software, such as SRIM2012 and GEANT4, which allow simulations of heavy particles passing through matter, it was possible to obtain results for specific studies in this area. The importance of these simulations comes from its simplicity of use mainly due to the high cost of hadron accelerators and the huge variety of possibilities for methods analysis. The proton therapy has shown promising results compared to conventional treatment by photons, the analysis of the parameters calculated by simulations and their levels of uncertainty in the region of the Bragg peak will be essential for future improvements of treatment plans in proton therapy. Targets used were composed of water and also of human tissue substitute materials for scattering analysis of the proton beam, and the results show the trend of increased lateral deviation with initial energy of the beam increasing in the region of maximum range of protons, where we find the Bragg peak, and this lateral uncertainty has the same order of magnitude than the uncertainty in depth found in the current literature.

Keywords: Proton Therapy, GEANT4, SRIM

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	– Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária, no Brasil. Fonte: INCA - acesso em:15/03/2013 ...	15
FIGURA 2	– Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma, no Brasil. Fonte: INCA - acesso em:15/03/2013	15
FIGURA 3	– Comparação de dose entre diferentes tipos de feixes(adaptado de: (KHAN, 2009)).	17
FIGURA 4	– Esquema de distribuição de feixe de prótons gerados por um ciclotron para várias salas de tratamento. (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA.) Fonte: (KHAN, 2009)	19
FIGURA 5	– Ciclotron de Protonterapia fabricado pela Varian. (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA.) Adaptado de: (KHAN, 2009)	19
FIGURA 6	– Comparação entre doses absorvidas, de raio x e prótons, por um paciente pediátrico numa sessão de planejamento. Fonte: (GREVILLOT, 2011) ...	25
FIGURA 7	– Contribuição de cada elemento no depósito de dose para um feixe de 150 MeV em água. Adaptado de: (FIPPEL; SOUKUP, 2004)	25
FIGURA 8	– <i>Software</i> de planejamento em protonterapia para um caso de cordoma de clivus. Fonte: (BUSCHBAUM, 2013)	26
FIGURA 9	– Eixo central de distribuição de dose em profundidade para um feixe de prótons de 250 MeV, mostrando um estreito pico de Bragg. (Dados do ciclotron de Loma Linda University) Adaptado de: (KHAN, 2009)	27
FIGURA 10	– Eixo central de distribuição de dose para uma combinação de um feixes de diferentes alcances. Adaptado de: (KHAN, 2009)	28
FIGURA 11	– Trajetória estimada do próton considerando-se: apenas a posição de entrada(a), posição de entrada e saída(b). Fonte: (SCHULTE et al., 2004) ...	29
FIGURA 12	– Imagens reconstruídas a partir das escolhas de trajetórias exemplificadas na figura 11. Embora a resolução espacial seja parecida, há distorções na densidade da imagem à esquerda nos limites do objeto, que não são vistas na outra. Fonte: (SCHULTE et al., 2004)	29
FIGURA 13	– Gráficos que ilustram a composição do alvo em camadas para simulação de irradiação de estruturas humanas. A esquerda tem-se a trajetória do feixe de 98 MeV, e a direita tem-se a distribuição da energia ao longo dessa trajetória. Nota-se uma maior transferência de energia no fim da trajetória, região conhecida como pico de Bragg. Fonte: Autoria própria.	31
FIGURA 14	– Exemplo de configuração de alvo com composição de estruturas substituídas aos tecidos humanos em SRIM2012. Fonte: autoria própria.	33
FIGURA 15	– <i>Phantom</i> composto de água para análise de feixe na região do pico de Bragg em GEANT4. Feixe incidente paralelo ao eixo x e espalhamento detectado no eixo y. Fonte: autoria própria.	34
FIGURA 16	– <i>Phantom</i> de 30 mm de água e o detector atravessados por um feixe de	

	prótons em GEANT4. Fonte: autoria própria.	35
FIGURA 17	– Arquivo de saída das simulações realizadas em GEANT4. Fonte: autoria própria.	36
FIGURA 18	– Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe para a simulação de tratamento na região cerebral em SRIM2012.	38
FIGURA 19	– Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia inicial do feixe para a simulação da interação de feixes de prótons com água em SRIM2012.	39
FIGURA 20	– Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe de prótons para a simulação com bloco de água em GEANT4.	40
FIGURA 21	– Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe de prótons para uma camada de 30 milímetros de água em GEANT4.	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	– ICRU 49	18
TABELA 2	– Dados Região do Pico de Bragg	37
TABELA 3	– Dados Região Pré-Bragg	40

SUMÁRIO

1 OBJETIVOS	11
1.0.1 Objetivo Geral	11
1.0.2 Objetivos Específicos	11
2 INTRODUÇÃO	12
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1 PANORAMA MUNDIAL DO CÂNCER	14
3.1.1 Câncer no Brasil	14
3.2 TERAPIAS	15
3.2.1 Radioterapia	16
3.2.2 Protonterapia	17
3.3 INTERAÇÃO PRÓTON-MATÉRIA	19
3.3.1 Transferência de Energia ao meio	20
3.3.2 Correção Para Efeito de Camadas	22
3.3.3 Área de Choque Efetiva e Livre Caminho Médio	23
3.4 PLANEJAMENTO EM PROTONTERAPIA	24
3.4.1 Tomografia por Prótons - pCT	28
3.5 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS	29
3.5.1 GEANT4	30
3.5.2 SRIM	30
4 METODOLOGIA	32
4.1 SRIM	32
4.1.1 Phantom Cabeça:	33
4.1.2 Phantom Água:	33
4.2 GEANT4	33
4.2.1 Região do Pico de Bragg	34
4.2.2 Região Pré-Bragg	35
4.3 DADOS GERADOS	35
4.3.1 Tratamento dos Dados	35
5 RESULTADOS	37
5.1 SRIM	37
5.1.1 Cabeça	38
5.1.2 Água	38
5.2 GEANT4	39
5.2.1 Região do pico de Bragg	39
5.2.2 Região pré-Bragg	39
6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES	42
REFERÊNCIAS	44
Apêndice A – CÓDIGOS UTILIZADOS EM GEANT4	48

1 OBJETIVOS

1.0.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desvio lateral do feixe de prótons para aplicação no planejamento de protonterapia.

1.0.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar o desvio lateral para feixes de prótons de energias de 59, 60, 63, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 e 98 MeV por meio de simulações utilizando os códigos GEANT4 e SRIM;
- Avaliar os níveis de incerteza do desvio lateral;
- Relacionar as incertezas nos espalhamentos obtidos com as consideradas no planejamento em protonterapia.

2 INTRODUÇÃO

A nova modalidade de radioterapia com feixe de prótons vem trazendo resultados bastante promissores, principalmente por poupar estruturas críticas adjacentes ao tumor, como no caso de olhos, cérebro e canal espinhal, devido ao fato de não possuírem dose de saída (NICHOLS et al., 2012; LAIR et al., 2004; LIN et al., 2000). Porém deve-se ressaltar o grande esforço para o cálculo preciso de dose e posição do pico de Bragg. Com o aprimoramento dos tratamentos, tem-se uma expectativa de vida com qualidade cada vez maior dos pacientes em geral (YOCK et al., 2005; ROMBI et al., 2012; KOZAK et al., 2007). Essa nova modalidade de tratamento ainda não se encontra disponível na América Latina. A ausência de aceleradores de prótons de alta complexidade no país demanda estudos principalmente baseados em simulações computacionais. Há códigos para simulações com hádrons disponíveis na página do CERN, elaborados especialmente para o GEANT4 (Geometry and Tracking) (AGOSTINELLI et al., 2003; FIPPEL; SOUKUP, 2004; ZACHARATOU JARLSKOG; PAGANETTI, 2008), que possibilitam simulações de passagem de partículas pesadas pela matéria e a obtenção de resultados para estudos específicos na área. Como visto no trabalho sobre MLP (Most Likely Path), estudo relacionado ao trajeto mais provável do próton em um meio específico, elaborado por Penfold (PENFOLD, 2010). Outro software muito útil nessa área para o cálculo de interações de íons é o SRIM (Ion Stopping and Range in Matter). Por meio destes códigos, vários estudos são realizados antes de procedimentos experimentais. Esse trabalho tem o propósito de apresentar um estudo, que por meio de simulações das interações do próton ao longo de seu trajeto em substâncias como água e outras que simulam tecidos humanos, serve de base para um constante esforço que visa permitir relacionar os efeitos do espalhamento com as margens de segurança utilizadas no planejamento em protonterapia. Os processos de interação do próton com a matéria também são utilizados em algoritmos que visam a qualidade da imagem reconstruída, pois conhecendo melhor as interações e caminhos dos feixes de prótons por tecidos heterogêneos, pode-se buscar um sistema de imageamento que atenda a alta exigência de qualidade no planejamento, visando menores margens de erro na entrega da dose prescrita.

A protonterapia vive um período de crescimento dadas as evoluções em pesquisas

e técnicas, e também à criação de novos centros de tratamento, principalmente na Europa e nos Estados Unidos (GREVILLOT, 2011). Com o avanço do tratamento de câncer com prótons, também houve intensificação no estudo de tomografia com prótons (pCT - proton computed tomography). A princípio buscava-se a elaboração de um sistema de imageamento com detectores próprios, que permitissem a reconstrução de imagens tomográficas, precedendo a protonterapia. Atualmente, é feito o planejamento à partir de sistemas convencionais de tomografia de raios X, e apenas então faz-se a conversão dos números de CT obtidos em valores de densidade eletrônica relativa (Hounsfield Unit) (WANG et al., 2012). A incerteza resultante dessa conversão pode induzir a erros de posicionamento, desde poucos milímetros até mais de um centímetro, dependendo da região anatômica tratada (SCHWARZ, 2011). Foram criados modelos e simulações para a tomografia com uso de prótons, que pelo fato de utilizar o mesmo tipo de feixe do tratamento, pode-se obter maior reprodutibilidade na interação da radiação com a matéria, eliminando os erros obtidos no processo de conversão de imagens tomográficas convencionais. Estes processos físicos serão importantes tanto na hora de planejar quanto no processo de execução do tratamento. Considerando as diferenças da interação entre próton e fóton com a matéria, o procedimento atual de se adaptar imagens obtidas através de tomografia convencional para um plano de tratamento de protonterapia pode acumular níveis de incertezas significativos para a qualidade do tratamento. Realizar a etapa de planejamento com tomografia por prótons (pCT) deve diminuir estes níveis de incerteza. Pesquisas têm sido realizadas para viabilizar a tomografia com feixe de prótons, no entanto, o pCT ainda não está disponível no mercado mundial. Alguns resultados nas investigações em pCT já foram conseguidos (MILHORETTO, 2012; PENFOLD, 2010), porém a implementação clínica ainda requer maior resolução e mais rapidez no processo de imageamento. Faz-se necessário, portanto, a aplicação de técnicas que garantam resolução espacial e em densidade para que se viabilize a aplicação do pCT com estes níveis de exigências mais altas (SCHULTE et al., 2004). A implementação do pCT encontra algumas dificuldades, dentre elas Wang et al. (WANG et al., 2012) discute sobre a energia necessária para que as imagens sejam adquiridas mantendo o paciente na região pré-Bragg (anterior ao máximo alcance do feixe), algo que pode demandar um feixe significativamente mais potente e uma estrutura mais elaborada para o controle de tal.

Coloca-se como um desafio para os pesquisadores da área o aperfeiçoamento visando resultados que viabilizem mais ampla implementação desses novos métodos de tratamento e diagnóstico.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 PANORAMA MUNDIAL DO CÂNCER

Câncer é um nome genérico para diversos tipos de enfermidades, também é conhecido como tumor ou neoplasia, e tem como principal característica o crescimento acelerado de células anormais ao organismo, atrapalhando funções vitais podendo também se espalhar para outras regiões, processo conhecido como metástase, que é um fato agravador que leva muitos pacientes à óbito. O câncer figura entre as maiores causas de mortes no mundo, em 2008 representou uma soma de 7,6 milhões, que é aproximadamente 13% do total de mortes daquele ano (World Health Organization). Neste mesmo ano foram diagnosticados 12,7 milhões de novos casos de câncer no mundo (Cancer Research UK). Os tipos mais comuns diferem entre os sexos, sendo os casos mais incidentes os que acometem: pulmões, mamas, região colorectal e estômago, que somam mais de 40% dos casos (Cancer Research UK). O processo se inicia com uma só célula, que passa por diversos estágios de transformação até virar uma célula cancerígena. Essas mudanças se dão devido a interação dos fatores genéticos da pessoa com alguns agentes externos, tais como: radiação (processo de dano e reparo do DNA celular pode ser visto em detalhes no trabalho de Hatano (HATANO et al., 2011)); componentes da fumaça do tabaco; alguns contaminantes de água e comida; e também alguns vírus, bactérias ou parasitas. O envelhecimento também é um fator que aumenta o risco de desenvolvimento da doença, além do risco pré-existente, soma-se a condição de menos efetividade no processo de reparo celular (World Health Organization). Estilo de vida pouco saudável também pode contribuir para o aumento do risco de câncer.

3.1.1 CÂNCER NO BRASIL

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) disponibiliza uma base de dados com estatísticas sobre o câncer em relação a população do Brasil. A figura 1 ilustra a projeção desta instituição para novos casos no Brasil em 2012, sendo a taxa de incidência = (novos casos / população) \times 100,000.

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	60.180	62,54	15.660	75,26	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	52.680	52,50	18.160	78,02
Colo do Útero	-	-	-	-	17.540	17,49	5.050	21,72
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	17,90	4.520	21,85	10.110	10,08	3.060	13,31
Cólon e Reto	14.180	14,75	4.860	23,24	15.960	15,94	5.850	25,27
Estômago	12.670	13,20	3.200	15,34	7.420	7,42	2.170	9,47
Cavidade Oral	9.990	10,41	2.760	13,34	4.180	4,18	1.130	4,92
Laringe	6.110	6,31	1.540	7,56	-	-	-	-
Bexiga	6.210	6,49	1.900	9,28	2.690	2,71	880	3,72
Esôfago	7.770	8,10	1.500	7,26	2.650	2,67	520	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.190	6,17	2.220	9,53
Linfoma não Hodgkin	5.190	5,40	1.560	7,66	4.450	4,44	1.560	6,85
Glândula Tireoide	-	-	-	-	10.590	10,59	3.490	14,97
Sistema Nervoso Central	4.820	5,02	1.190	5,82	4.450	4,46	1.200	5,23
Leucemias	4.570	4,76	1.180	5,81	3.940	3,94	1.180	5,02
Corpo do Útero	-	-	-	-	4.520	4,53	1.700	7,39
Pele Melanoma	3.170	3,29	810	4,05	3.060	3,09	790	3,46
Outras Localizações	43.120	44,80	11.100	53,33	38.720	38,61	10.320	44,50
Subtotal	195.190	202,85	51.780	248,60	189.150	188,58	59.280	254,86
Pele não Melanoma	62.680	65,17	14.620	70,39	71.490	71,30	15.900	68,36
Todas as Neoplasias	257.870	267,99	66.400	318,79	260.640	259,86	75.180	323,22

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 1: Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos por câncer, segundo sexo e localização primária, no Brasil. Fonte: INCA - acesso em:15/03/2013

A figura 2 apresenta a projeção da distribuição dos casos de câncer no Brasil separados por sexo para o mesmo ano.

Localização primária	casos novos	percentual		Localização primária	casos novos	percentual
Próstata	60.180	30,8%		Mama Feminina	52.680	27,9%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.210	8,8%		Colo do Útero	17.540	9,3%
Cólon e Reto	14.180	7,3%		Cólon e Reto	15.960	8,4%
Estômago	12.670	6,5%		Glândula Tireoide	10.590	5,6%
Cavidade Oral	9.990	5,1%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.110	5,3%
Esôfago	7.770	4,0%		Estômago	7.420	3,9%
Bexiga	6.210	3,2%		Ovário	6.190	3,3%
Laringe	6.110	3,1%		Corpo do Útero	4.520	2,4%
Linfoma não Hodgkin	5.190	2,7%		Sistema Nervoso Central	4.450	2,4%
Sistema Nervoso Central	4.820	2,5%		Linfoma não Hodgkin	4.450	2,4%

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10

Figura 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2012 por sexo, exceto pele não melanoma, no Brasil. Fonte: INCA - acesso em:15/03/2013

3.2 TERAPIAS

O tratamento do câncer se dá com um ou mais tipos de intervenções. Melhores equipamentos de diagnóstico e o aperfeiçoamento das técnicas de tratamento são formas de, dada a detecção nos estágios iniciais, oferecer boas chances de cura ou prolongamento da vida

com maior qualidade. Métodos mais eficazes em todo processo, da detecção ao tratamento, colaboram com a diminuição de vítimas fatais do câncer, como visto no período de 2000 à 2009, no qual a taxa de mortalidade de pacientes com câncer teve uma diminuição de aproximadamente 1,8% em homens e 1,4% em mulheres (JEMAL et al., 2013).

3.2.1 RADIOTERAPIA

Radioterapia é uma importante modalidade de tratamento do câncer ao lado de cirurgia e quimioterapia. O foco principal dessa modalidade é o controle local do tumor primário. O tratamento com radiação ionizante vem sendo aprimorado desde sua primeira utilização, no começo do século XX. É importante buscar meios de reduzir o excesso de dose no paciente, então por meio de imagens, o físico estuda a melhor forma de ser realizado o tratamento prescrito pelo oncologista da melhor forma possível, esse processo é conhecido como planejamento de tratamento, ou simplesmente, planejamento. Esse processo de planejamento busca a melhora no posicionamento do paciente e técnicas de compensação que miram o propósito de redução de radiação em excesso nos tecidos sadios (HALG et al., 2012a, 2012b; BUZUROVIC et al., 2012; MIYABE et al., 2011).

Normalmente, são obtidas imagens do local a ser tratado para que, a partir da dose prescrita pelo oncologista, se possa planejar o posicionamento do paciente e dos campos de radiação incidentes, visando o fracionamento da dose para que haja efeito satisfatório na região tumoral enquanto se preserva os tecidos sadios próximos ao tumor tanto quanto possível. Aceleradores lineares de megavoltagem são bastante utilizados para esse propósito, sendo um tipo de terapia na qual a fonte de radiação é externa ao paciente.

Outra forma de terapia é a braquiterapia, que é feita por meio de fontes de radionuclídeos encapsulados que são inseridas próximas ao tumor ou mesmo inseridas neste. Essa emissão contínua da fonte atua no tumor por tempo pré-determinado no planejamento, ou então, até o total decaimento do elemento radioativo. Essa modalidade de terapia tem como vantagem a entrega de dose mais localizada no volume de interesse, porém só pode ser usada nos casos do tumor estar bem delimitado e relativamente pequeno. Num setor hospitalar de radioterapia, cerca de 10-20% dos pacientes são tratados com braquiterapia (PODGORSAK; KAINZ, 2006), sendo então a maioria dos pacientes tratados com aceleradores lineares que produzem feixes de elétron até uma faixa de 50MeV.

3.2.2 PROTONTERAPIA

Esta terapia com feixe de prótons tem como objetivo a melhor distribuição e confinamento da dose no volume tumoral comparada à radioterapia convencional, ou seja, pode poupar estruturas do paciente externas ao tumor (SUIT et al., 2010). Uma das características especiais do feixe de prótons é o fato de possuir reduzida dose de entrada, ou seja, ionização reduzida do tecido que antecede a região a ser tratada em relação ao tratamento convencional, a radioterapia com fótons (figura 3).

Os feixes de proton são produzidos e colimados em sua trajetória, de forma a terem um aspecto estreito como um lápis (*pencil beam*). Por meio da IMPT (intensity modulated proton therapy), as regiões onde o equipamento emite radiação sobre o paciente, conhecidas como campos, são organizadas de maneira individual analisando-se a necessidade de poupar algumas estruturas especiais no caminho, sendo essa compensação de dose feita em outros campos. Com a composição de todos os campos, tem-se uma cobertura homogênea da região tumoral e, ao mesmo tempo, regiões críticas são menos afetadas.

Os constantes avanços na área de tratamentos com fótons vem diminuindo a disparidade entre os resultados obtidos, porém esses avanços encontram limitações devido a natureza dessa radiação e podem ser superadas com os avanços das técnicas de protonterapia (PAGANETTI, 2012). Os benefícios relacionados as vantagens da protonterapia são significantes e se tornam ainda mais relevantes quando analisada a diminuição de efeitos secundários e melhora da qualidade de vida de pacientes pediátricos (LAIR et al., 2004; HUG, 2004; LIN et al., 2000; YOCK et al., 2005; ROMBI et al., 2012; KOZAK et al., 2007; NICHOLS et al., 2012).

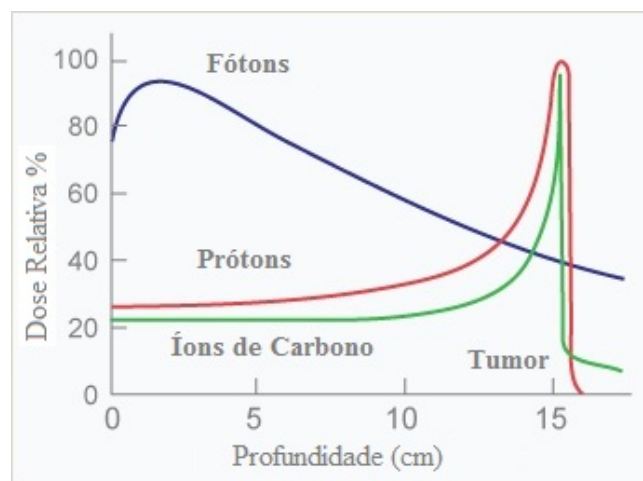


Figura 3: Comparação de dose entre diferentes tipos de feixes(adaptado de: (KHAN, 2009)).

Desde seu início, na década de 1940 até o fim de 2011, 83667 pacientes foram submetidos a protonterapia (The Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG)). A tabela 1, adaptada do ICRU Report 49 (DEASY, 1994), mostra o alcance dos prótons em água, justificando assim a escolha da faixa da energia utilizada na prática clínica de cerca de 3-300 MeV.

Tabela 1: Alcance de prótons em água

Energia Cinética (MeV)	Alcance (cm)
1	0.002
3	0.014
10	0.123
30	0.885
100	7.718
300	51.450

Fonte: Adaptado de Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles. ICRU Report 49 (DEASY, 1994).

O alto custo do equipamento é um dos fatores limitantes da ampla disponibilização desta nova forma de tratamento. O acelerador de forma geral ocupa maior espaço físico, pois a princípio os aceleradores lineares atualmente utilizados na teleterapia com fótons e elétrons não possuem um campo elétrico suficientemente forte para acelerar feixes pesados e ocupar um espaço adequado para sua utilização hospitalar. Um único acelerador de protonterapia é capaz de enviar prótons para diversas salas (figura 4), sendo estes desviados por campos magnéticos e com sistemas eletrônicos de segurança que garantem sua admissão somente quando necessária, tendo uma perda de intensidade durante o transporte geralmente inferior a 5% de acordo com Khan (KHAN, 2009).

São utilizados ciclotrons como o da figura 5 e síncrotrons, ambos visivelmente maiores que os equipamentos mais utilizados atualmente no tratamento convencional. Uma das vantagens do síncrotron é o fato dele poder acelerar as partículas para energias precisas utilizadas na terapia. No Brasil, um protótipo acelerador de prótons se encontra no IEN no Rio de Janeiro. No entanto, é de dimensões reduzidas e alcança energias de apenas aproximadamente um décimo de um acelerador que realiza tratamentos, como o encontrado em Loma Linda, CA - Estados Unidos. Maiores informações sobre aceleradores de protonterapia, como também projetos e estimativas de gastos do serviço em geral, podem ser obtidas no livro escrito por Wioletta Wieszczycka (WIESZCZYCKA; SCHARF, 2001).

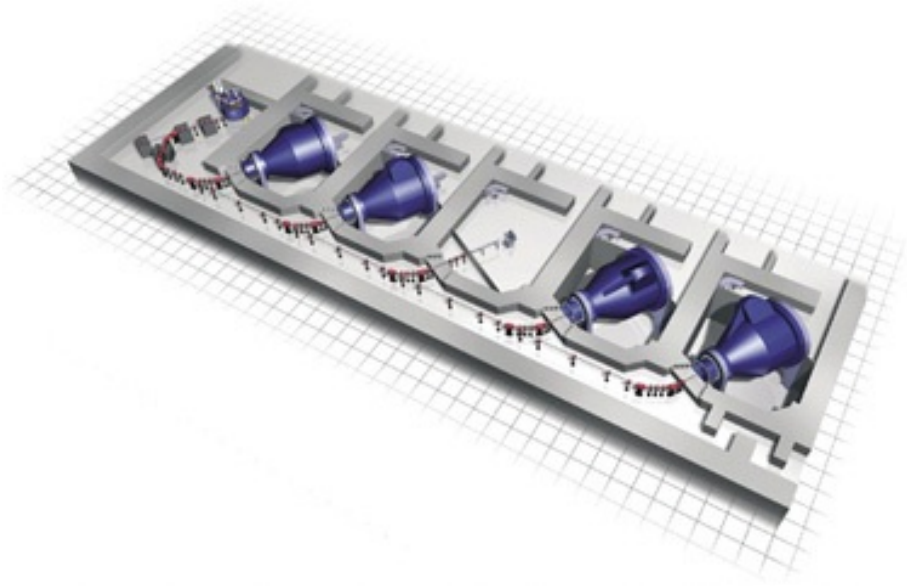


Figura 4: Esquema de distribuição de feixe de prótons gerados por um ciclotron para várias salas de tratamento. (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA.) Fonte: (KHAN, 2009)



Figura 5: Ciclotron de Protonterapia fabricado pela Varian. (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA.) Adaptado de: (KHAN, 2009)

3.3 INTERAÇÃO PRÓTON-MATÉRIA

Um feixe de prótons ao viajar pelo meio, irá interagir com elétrons e núcleos atômicos por meio de força coulombiana (Multiple Coulomb Scattering) (a teoria completa pode ser apreciada no trabalho de Molière (MOLIÈRE, 1947) e no ICRU Report 49 (DEASY, 1994)). Colisões com núcleos do alvo são possíveis, embora pouco prováveis. A probabilidade de reações com o núcleo comparada com a probabilidade de interações ionizantes é menor de 5% para um feixe de prótons de 50 MeV ao penetrar um alvo de água, e esta diminui para menos de 1% com o aumento da energia do feixe para 200 MeV (FIPPEL; SOUKUP, 2004), sendo esta interação considerada como uma pequena parcela do processo de interação eletromagnética total.

O *cross section*, área efetiva de interação entre as partículas, é um conceito utilizado para determinar a transferência linear de energia para o meio de acordo com sua penetração. A distribuição angular da diferenciação do *cross section* em relação a energia dos elétrons ejetados obedece o princípio Rutherford para pequenos ângulos, ou seja, a variação da área de choque efetiva em relação à energia cinética dos elétrons acelerados pelas interações, apresenta comportamento de acordo com o previsto na teoria de Rutherford:

$$d\sigma/dT \approx 1/\theta^4$$

- σ área de choque efetiva dos processos de ionização (*ionisation cross section*)
- T energia cinética do elétron ionizado
- θ ângulo de espalhamento do elétron

As colisões inelásticas nas quais os prótons transferem parte de sua energia cinética aos elétrons, produzem ionizações e excitações nos átomos, sendo estes processos os maiores responsáveis pelo depósito de energia nos tecidos do paciente. Essa energia depositada, decorrente dos processos desencadeados pelo feixe incidente, é conhecida como dose, e esta é quantificada e requisitada em uma prescrição médica para tratamento do câncer.

As colisões citadas anteriormente, são as principais interações no processo de freamento do próton e que produzirá elétrons secundários, não sendo estes produzidos por excitações. A transferência de carga se dá quando um próton adquire um elétron do meio (água) e a partir de então, o hidrogênio formado pode dissociar-se e ionizar o meio (CIANGARU et al., 2009).

3.3.1 TRANSFERÊNCIA DE ENERGIA AO MEIO

Por ser mais pesado que o elétron, os feixes de prótons são espalhados em ângulos menores, mantendo assim um aspecto mais estreito. Em sua passagem, o feixe transfere parte de sua energia (E) ao longo da distância percorrida no meio (x), que pode ser calculada sob a forma de LET (linear energy transfer) (KHAN, 2009). Esse poder de freamento das partículas do feixe pelo meio também é conhecido como *Stopping Power*. A variação da energia em relação a penetração no meio pode ser simplificada na expressão:

$$-dE/dx$$

- E energia do próton incidente
- x distância percorrida ao longo do eixo paralelo de incidência

Pode-se calcular a dose no paciente através do fluxo do feixe de prótons e do *Mass Stopping power* (equação 2), que é essa transferência de energia linear dividida pela densidade no meio. Sendo esta equação uma das bases para os cálculos de protonterapia, que, embora bastante útil para estimativas, não deve ser utilizada para calcular a dose diretamente absorvida pelo paciente. Para tal recomenda-se a utilização de um dosímetro cuidadosamente calibrado como auxílio (PAGANETTI, 2012). Uma análise detalhada do *Stopping power* pode ser encontrada no trabalho de Ziegler (ZIEGLER, 1999).

$$D = \Phi \frac{-dE}{dx} \frac{1}{\rho} = \Phi \frac{S}{\rho}$$

(2)

- D dose
- E energia
- x distância percorrida no meio
- ρ densidade do meio
- Φ fluxo de prótons
- S *stopping power*

O *stopping power* pode ser calculado pela teoria Bethe-Bloch (BETHE, 1930), descrita pela equação 4. Neste trabalho por meio de simulações com o programa Geant4 (*GEometry ANd Tracking*), são feitos os cálculos de interações dos prótons com a matéria. O Geant possui uma base de dados extensa e a organiza em grupos. O grupo de dados *G4hIonisation* contém a perda de energia devido à ionizações e simula a parte 'discreta' das interações, ou seja, a produção de raios delta, que são o conjunto de elétrons ionizados de energia quantizada, devido aos hádrons (partículas pesadas) com carga que interagem com o meio. O valor da máxima transferência de energia para um elétron livre T_{max} é dada pela seguinte relação:

$$T_{max} = \frac{2mc^2(\gamma^2 - 1)}{1 + 2\gamma(m/M) + (m/M)^2}, \quad (3)$$

onde m é a massa do elétron e M é a massa da partícula incidente. O método de cálculo da perda de energia do próton no meio é apresentado pela teoria Bethe-Bloch (equação 4).

$$\left. \frac{dE}{dx} \right]_{T < T_{cut}} = 2\pi r_e^2 m c^2 n_{el} \frac{(z_p)^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2mc^2 \beta^2 \gamma^2 T_{up}}{I^2} \right) - \beta^2 \left(1 + \frac{T_{up}}{T_{max}} \right) - \delta - \frac{2C_e}{Z} \right] \quad (4)$$

r_e	raio do elétron: $e^2/(4\pi\epsilon_0 mc^2)$
mc^2	energia de repouso do elétron
n_{el}	densidade de elétrons no material
I	potencial médio de excitação no material
γ	fator da transmorda de Lorentz
β^2	relação entre velocidade clássica e relativística
T_{up}	$\min(T_{cut}, T_{max})$
δ	função do efeito densidade
C_e	função de correção de camadas

onde z_p é a carga da partícula do feixe. O potencial médio de excitação (I), pode ser assumido igual ao da água, por ter valor similar ao dos tecidos humanos, embora para se atingir valores mais exatos de alcance dos prótons deva-se levar em conta que há uma incerteza de 5-15% deste I devido a variação dos tecidos (ANDREO, 2009). δ é um fator de correção para a perda de energia por ionização devido ao chamado efeito de densidade. Isto torna-se importante porque para altas energias o meio tende a se tornar polarizado com o aumento da velocidade das partículas do feixe, pois a rápida passagem dos prótons será sentida por um conjunto grande de partículas quase simultaneamente. Como consequência, os átomos de um meio já não podem ser considerados como isolados. A densidade eletrônica em um elemento pode ser expressada como:

$$n_{el} = Z n_{at} = Z \frac{\mathcal{N}_{av} \rho}{A}$$

(\mathcal{N}_{av} : Número de Avogrado, ρ : densidade do material, A : massa molar).

Em um material composto, a densidade é expressada da forma:

$$n_{el} = \sum_i Z_i n_{ati} = \sum_i Z_i \frac{\mathcal{N}_{av} w_i \rho}{A_i}$$

w_i é a proporção da massa do i^{th} elemento, com a massa molar A_i .

3.3.2 CORREÇÃO PARA EFEITO DE CAMADAS

É levado em conta o efeito de camadas para baixas energias (análise aprofundada encontrada no trabalho de Ziegler (ZIEGLER, 1999)), que representa o fato de que para baixas energias de elementos leves e em todas as energias para elementos pesados, a probabilidade de colisão com os elétrons das camadas interiores (K, L, ...) é insignificante, como no caso de um feixe de 100 MeV, que o *stopping power* é corrigido em apenas cerca de 1% (GREVILLOT, 2011). A fórmula semi-empírica para a correção de camadas contida em GEANT4, aplicável

para todos materiais, de acordo com Barkas (BARKAS, 1962) é:

$$C_e(I, \beta\gamma) = \frac{a(I)}{(\beta\gamma)^2} + \frac{b(I)}{(\beta\gamma)^4} + \frac{c(I)}{(\beta\gamma)^6}. \quad (5)$$

As funções $a(I)$, $b(I)$, $c(I)$ podem ser encontradas no código fonte. Esta fórmula não é útil para baixas energias, sendo válida apenas quando: $\beta\gamma > 0.13$ ($T > 7.9$ MeV para um próton). Para $\beta\gamma \leq 0.13$ o termo de correção de camadas é calculado como:

$$C_e(I, \beta\gamma) \Big|_{\beta\gamma \leq 0.13} = C_e(I, \beta\gamma = 0.13) \frac{\ln(T/T_{2I})}{\ln(7.9 \text{ MeV}/T_{2I})} \quad (6)$$

por exemplo, a correção é desligada automaticamente para $T = 7.9$ MeV até $T = T_{2I} = 2$ MeV. A perda de energia média pode ser descrita pela teoria Bethe-Bloch (equação 4) apenas se a velocidade da partícula incidente é maior que a velocidade dos elétrons orbitais. Para baixas energias, a parametrização sugerida no ICRU'49 *report* (DEASY, 1994) é utilizada na classe do Gent4 *G4BraggModel*. Sendo a teoria Bethe-Bloch utilizada principalmente para partículas incidentes com alta energia cinética:

$$T > 2 * M / M_{\text{próton}} \text{ MeV}, \quad (7)$$

onde M é a massa da partícula incidente.

3.3.3 ÁREA DE CHOQUE EFETIVA E LIVRE CAMINHO MÉDIO

Para estudar a área de choque efetiva, conhecida como *cross section*, para $T \gg I$ o diferencial do *cross section* é expresso como:

$$d\sigma/dT = 2\pi r_e^2 m c^2 Z \frac{z_p^2}{\beta^2} \frac{1}{T^2} \left[1 - \beta^2 \frac{T}{T_{max}} + \frac{T^2}{2E^2} \right] \quad (8)$$

Em GEANT4 $T_{cut} \geq 1$ keV. Integrando-se de T_{cut} à T_{max} é possível ser obtido o *cross section* total para um átomo:

$$\sigma(Z, E, T_{cut}) = \frac{2\pi r_e^2 Z z_p^2}{\beta^2} m c^2 \times \left[\left(\frac{1}{T_{cut}} - \frac{1}{T_{max}} \right) - \frac{\beta^2}{T_{max}} \ln \frac{T_{max}}{T_{cut}} + \frac{T_{max} - T_{cut}}{2E^2} \right] \quad (9)$$

O último termo é utilizado somente para spin 1/2. Para um dado material, o livre caminho médio (*mean free path*) das partículas de próton ao atravessar o meio, pode ser

expressado como:

$$\lambda = (n_{at} \cdot \sigma)^{-1}$$

λ	livre caminho médio	(11)
n_{at}	densidade eletrônica do material	

O livre caminho médio é definido durante a inicialização da simulação de interações dos prótons com a matéria, em função do material e da energia de todas as partículas com carga envolvidas no processo. Ao penetrarem a matéria, os íons trocam elétrons com o meio, e para a implementação do pacote de dados de simulação do Geant4 que considera esse efeito, o *G4IonIonisation*, é utilizado o método de carga efetiva do elétron (ZIEGLER, 1999). O estado de equilíbrio entre o íon e o meio é assumido, assim a carga efetiva desse íon pode ser calculada em função de sua energia cinética num dado material. Antes e após cada passo essa carga dinâmica do íon é calculada novamente e salva em *G4DynamicParticle*, onde pode ser usada para cálculos de perda de energia e também para amostragem de transporte de carga num campo eletromagnético. Estas e mais orientações sobre os princípios físicos utilizados em GEANT4 podem ser encontradas no *Physics Reference Manual*, na página de seus desenvolvedores.

Embora ocorram menos frequentemente, as interações com o núcleo aparecem sendo mais significativas com o aumento da energia do feixe, pelo caráter cumulativo, e fato de uma maior penetração do feixe aumentar a possibilidade dessa interação, sendo então importantes no cálculo de planejamento da dose, pois são causadoras de uma diminuição da altura do pico de Bragg (FIPPEL; SOUKUP, 2004).

3.4 PLANEJAMENTO EM PROTONTERAPIA

Devido a natureza do próton, observa-se que quanto menor a velocidade, maior será a transferência de energia para a região. Portanto há maior depósito de energia na região de máximo alcance do feixe, logo antes de ser completamente freado pelo meio. Este pico dose próximo à área de máximo alcance do feixe, é conhecido como pico de Bragg. Devido a baixa interação do próton com o meio quando este possui bastante energia cinética, é possível preservar regiões sadias que antecedem o tumor. O planejamento procura então, no local do tumor, depositar toda dose prescrita. O próton para nesta região do pico de Bragg, ou seja, seu alcance máximo se restringe à região tumoral, assim não afeta regiões além das células cancerígenas como faz o tratamento convencional (figura 6), minimizando de forma significativa sequelas futuras (BLAKELY; CHANG, 2004).

As contribuições individuais de depósito de energia para cada partícula decorrente

da interação de um feixe de prótons de 150 MeV com um alvo de água pode ser visto na figura 7. O cálculo da dose se baseia em dados obtidos das estruturas do paciente, que então são dimensionados baseando-se nas aproximações do equivalente de água, que é o tanto de água que terá uma mesma perda de energia (GREVILLOT, 2011). A dose é então calculada integrando-se o *stopping power* na direção de um feixe infinitesimal de prótons (PETTI, 1992).

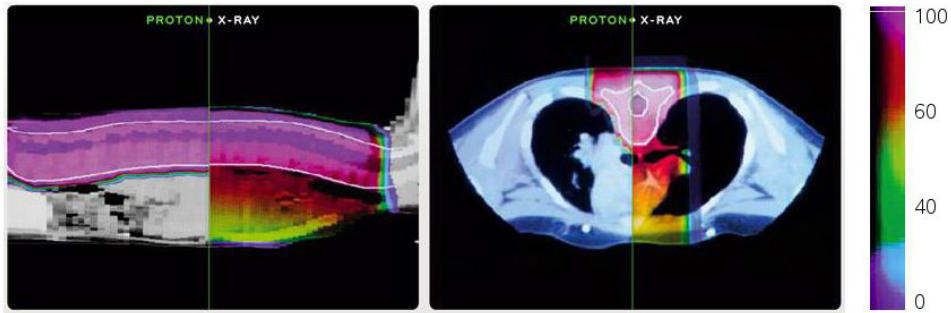


Figura 6: Comparação entre doses absorvidas, de raio x e prótons, por um paciente pediátrico numa sessão de planejamento. Fonte: (GREVILLOT, 2011)

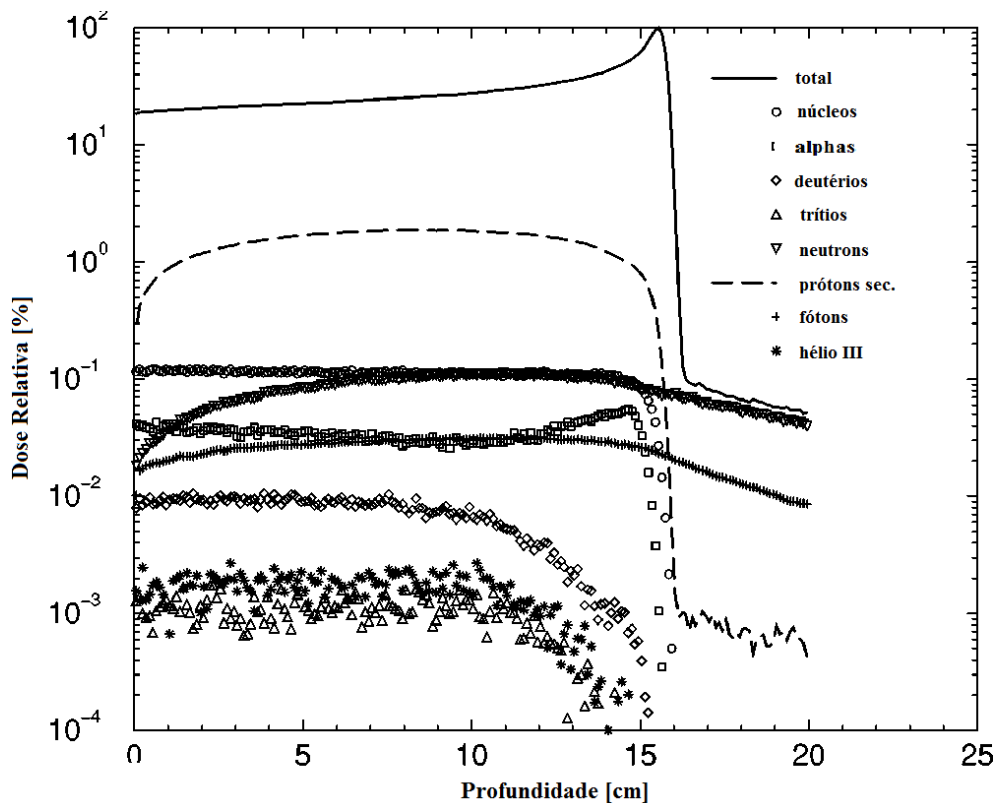


Figura 7: Contribuição de cada elemento no depósito de dose para um feixe de 150 MeV em água. Adaptado de: (FIPPEL; SOUKUP, 2004)

O planejamento é parte essencial da terapia, pois é nele que se busca otimizar o processo de irradiação do tumor poupando tecidos saudáveis adjacentes. Deve-se buscar o melhor plano possível dadas as limitações dos equipamentos, instalações e as condições clínicas do

paciente. Os sistemas de planejamento basicamente calculam a dose baseados em uma grade de feixe de prótons de aproximadamente 1-3 mm de resolução. O alcance e a largura são computados de acordo com os pontos mais próximos e mais afastados da região a ser tratada, e então, com auxílio de imagens obtidas do paciente, é calculado o equivalente de espessura de água para cada feixe, que seria o tanto de água que teria a mesma resposta a radiação que o tecido humano a ser tratado no caso (PAGANETTI, 2012). A interface do *software* de planejamento em protonterapia pode ser vista na figura 8, onde pode-se observar como a protonterapia permite entrega de dose numa região sensível poupando nervos importantes do crânio, pois o físico procura a melhor maneira da radiação incidente desviar dessas regiões críticas ou atingí-las quanto menos possível. A protonterapia também requer menos campos de irradiação no paciente, pouco afeta a região anterior ao tumor (NICHOLS et al., 2012) e possui dose indo rapidamente a zero após o pico de bragg.

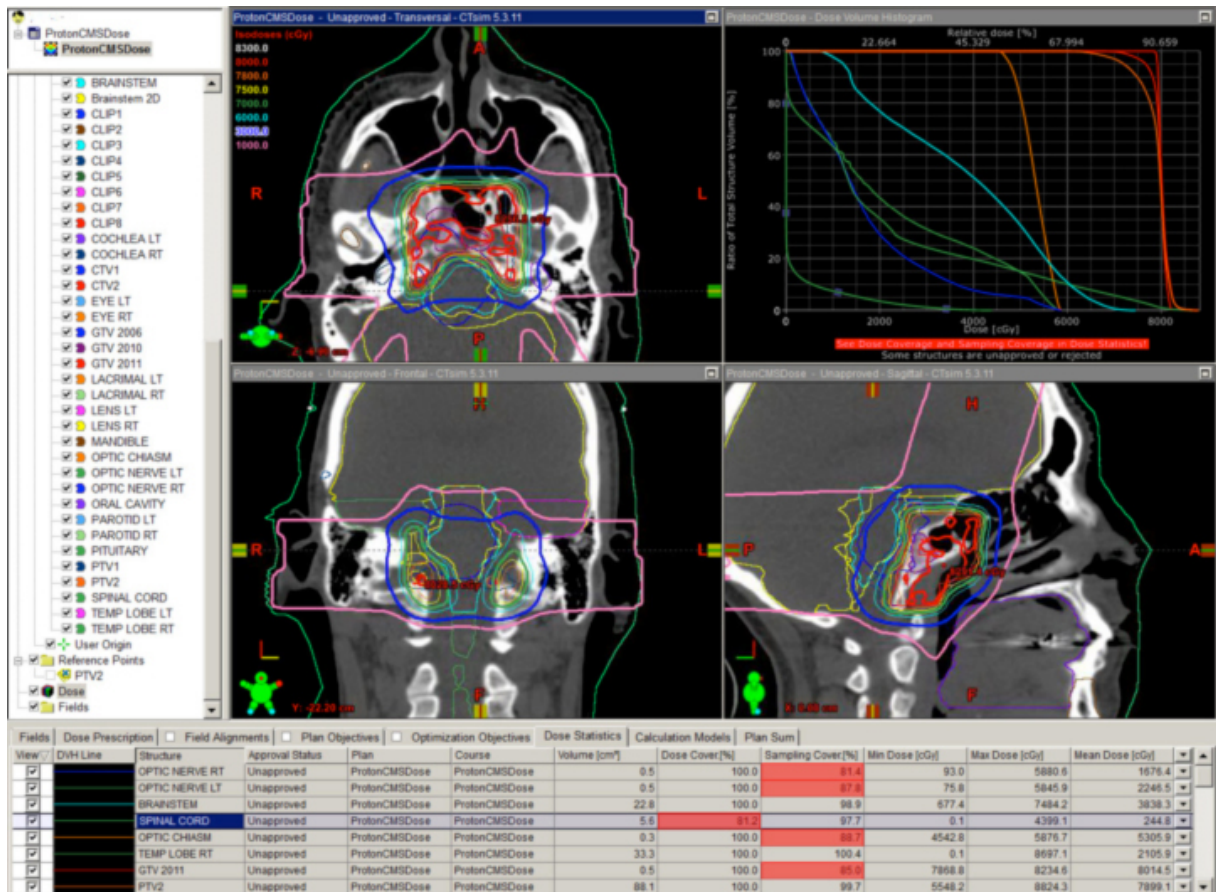


Figura 8: *Software* de planejamento em protonterapia para um caso de cordoma de clivus. Fonte: (BUSCHBAUM, 2013)

Para quantificar os efeitos devidos a ionização do feixe no tecido, é fundamental conhecer como se dá essa distribuição de energia do feixe ao longo de sua trajetória. As análises compreendidas nesse trabalho sobre a incerteza do desvio lateral do feixe de prótons na região

do pico de Bragg vem da necessidade de aprofundamento sobre o processo de interação deste feixe com a matéria no processo de planejamento, devido ao fato de poucas partículas de mesma energia inicial terem o mesmo alcance, o que acarreta em um pico de dose reduzido. Alcances diferentes geram uma largura de pico não facilmente previsível. A dose de entrada depende da energia cinética do feixe, pois prótons somente terão grande interação com a diminuição de sua velocidade, sendo portanto esta dose inicial depositada reduzida em feixes de grandes energias. Prótons bastante energéticos e com grande alcance, dão origem a picos mais amplos e de intensidade reduzida (JUAN et al., 2011).

O planejamento para um tratamento com feixe de prótons deve basear-se em imagens que apresentem o *stopping power* detalhado da região. A conversão de resultados obtidos com a tomografia convencional para valores de densidade eletrônica relativa, de acordo com Wang et al. (WANG et al., 2012), acarreta em um erro de 3% no cálculo do alcance dos prótons no processo de calibração, devido a dependência de Z e Z/A do fóton e do próton em suas interações, tornando a relação entre *Hounsfield Units* e RSP (relative stopping power) não constantes, e de acordo com Penfold (PENFOLD, 2010), pode-se buscar soluções para esse problema com novas propostas de análise direta do feixe de prótons. Alguns métodos atuais, como os propostos por Penfold (PENFOLD, 2010), trabalham com uma predição do caminho do próton pela matéria. O MLP (most likely path), método proposto por este autor, utiliza as trajetórias de cada partícula como integrais de linha para a obtenção de algoritmos cada vez mais eficazes para serem utilizados na reconstrução de imagens tomográficas. Como visto na obra de Paganetti (PAGANETTI, 2012), no processo de planejamento são levadas em conta somente as incertezas no alcance do feixe, que variam em uma faixa de $\pm 1,3$ mm no alcance do feixe.

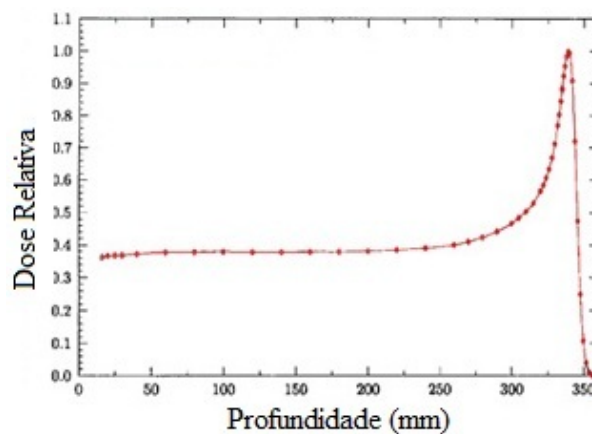


Figura 9: Eixo central de distribuição de dose em profundidade para um feixe de prótons de 250 MeV, mostrando um estreito pico de Bragg. (Dados do ciclotron de Loma Linda University) Adaptado de: (KHAN, 2009)

Para um feixe monoenergético (figura 9) essa região de maior concentração de dose provavelmente será estreita demais para cobrir o volume definido no plano de tratamento, portanto é utilizada a composição de feixes de diferentes modulações de alcance, obtendo-se uma área de pico de Bragg mais larga, como mostrado na figura 10, que abrange a extensão tumoral com maior eficácia (KHAN, 2009).

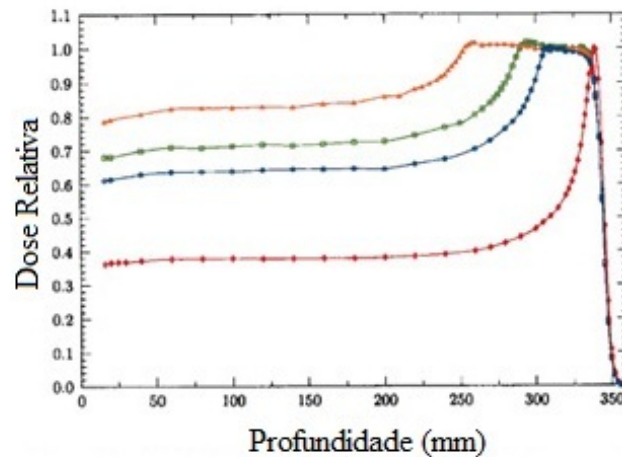


Figura 10: Eixo central de distribuição de dose para uma combinação de um feixes de diferentes alcances. Adaptado de: (KHAN, 2009)

3.4.1 TOMOGRAFIA POR PRÓTONS - PCT

O planejamento para o tratamento com feixe de prótons é feito a partir de imagens de tomografia convencional (fótons) e este fato gera incertezas no processo de cálculo e entrega de dose na região desejada, basicamente pelas diferenças de interação física entre os dois tipos de feixe com as estruturas do alvo. Um tomógrafo de prótons tem a possibilidade de diminuir essas incertezas ao se medir a perda de energia do próton ao atravessar o paciente, e sendo esta a mesma partícula a ser usada posteriormente na terapia conformacional, é tido como resultado a obtenção do mesmo tipo de interação da partícula com o meio, tanto no imageamento quanto na terapia.

As interações básicas do próton com o tecido não alteram suas características físicas, apenas algumas modificações em sua trajetória (ângulo de saída) e energia podem ocorrer (contanto que não tenha sofrido colisão nuclear). Então por meio dessas informações, pode-se remontar a perda de energia linear e a distribuição de densidades do meio, tornando o cálculo de dose do planejamento mais preciso (SANDROZINSKI et al., 2003) e assim pode-se aproveitar ao máximo o potencial da protonterapia.

Para a finalidade de qualidade de obtenção de imagens por pCT, leva-se em conta que o aumento da energia causa menor perda de colimação do feixe na região anterior ao pico de Bragg (região pré-Bragg), fato que afeta diretamente na qualidade da imagem reconstruída pois afeta sua resolução espacial (DENYAK et al., 2011). Os estudos sobre a trajetória dos prótons visam a melhora da qualidade da imagem reconstruída, pode-se perceber como a diferença das trajetórias consideradas na figura 11 afetam a imagem reconstruída na figura 12.

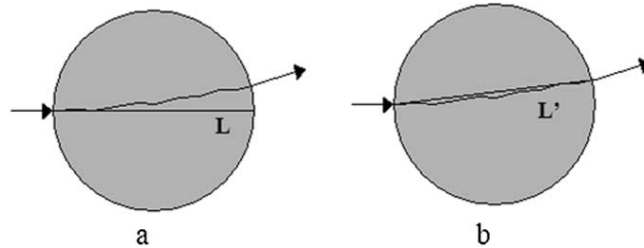


Figura 11: Trajetória estimada do próton considerando-se: apenas a posição de entrada(a), posição de entrada e saída(b). Fonte: (SCHULTE et al., 2004)

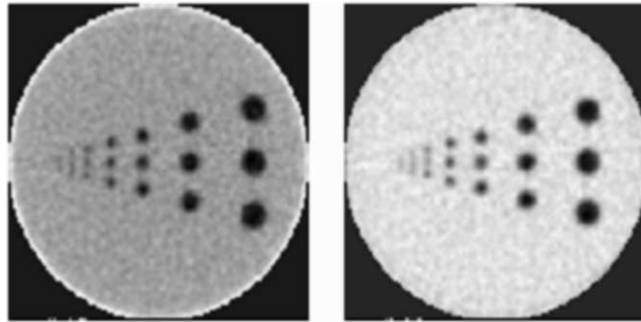


Figura 12: Imagens reconstruídas a partir das escolhas de trajetórias exemplificadas na figura 11. Embora a resolução espacial seja parecida, há distorções na densidade da imagem à esquerda nos limites do objeto, que não são vistas na outra. Fonte: (SCHULTE et al., 2004)

3.5 SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS

Simulações computacionais e *phantoms* são bastante úteis durante a elaboração de protótipos de pCT e simulações de terapia, dadas as dificuldades para o cálculo da dose depositada diretamente nos tecidos do paciente (HATANO et al., 2011). Os físicos têm grande responsabilidade no constante aprimoramento das técnicas e seus ensaios em laboratórios por meio de *phantoms* e simulações que utilizam substitutos a tecidos humanos e a água, são de extrema relevância (YORKE et al., 2008).

Neste trabalho foram utilizados o código computacional Monte Carlo GEANT4 (Geometry and Tracking) e o software SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter). Estes permitem a elaboração de *phantoms* virtuais e a simulação de irradiação destes sob diversos

parâmetros propositalmente escolhidos. Neste trabalho foram utilizados níveis de energia utilizados clinicamente, sendo que a composição de seus picos de Bragg seria suficiente para cobrir uma região a ser tratada de aproximadamente 4 cm.

3.5.1 GEANT4

O GEANT4 (ALLISON, 2007; AGOSTINELLI et al., 2003) é disponibilizado gratuitamente na página do CERN e trabalha com linguagem C++, sua versatilidade o torna bastante utilizado nos meios acadêmicos, este trabalho utiliza a versão 9.5. É um programa que utiliza o método Monte Carlo para realizar operações de seleção randômica dentre os eventos possíveis, sendo um processo estocástico onde a seção de choque se relaciona com a probabilidade de interação da radiação incidente com o meio. Diferentes densidades de probabilidades e propriedades físicas são utilizadas, e são gerados os valores médios das variáveis de interesse (CHRISTOVAO, 2010).

Pode-se trabalhar com diversas áreas da física, e seus conjuntos de dados para áreas específicas de pesquisas, sobre interação de partículas com um dado meio, e geometrias diversas são compartilhadas na internet entre pesquisadores do mundo todo. Com ele é possível criar uma forma geométrica desejada, sua composição, tipo e formato do detector e, por fim, estudar a interação de partículas escolhidas com o material do alvo. A lista de resultados de cada experimento pode ser bastante extensa e completa, dependendo dos objetivos do pesquisador, havendo também a possibilidade de visualização gráfica dos resultados, por exemplo, por meio do *software* DAWN.

Como visto em diversos trabalhos (PENFOLD, 2010; MILHORETTO, 2012; SETTI, 2006; DENYAK et al., 2011; SCHULTE et al., 2004), o GEANT4 mostra-se muito útil para a experimentação no processo de elaboração do tomógrafo de prótons. Com ele podem ser analisados diversos parâmetros e interações que interferem na qualidade da imagem reconstruída. Como por exemplo, no trabalho de Sadrozinski et al. (SANDROZINSKI et al., 2003), que por meio de simulações consegue controlar os efeitos prejudiciais a imagem devido ao espalhamento e divergência do feixe, medindo-se o ângulo de saída de cada próton e estabelecendo limiares mais apropriados.

3.5.2 SRIM

O SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter*) é um conjunto de programas computacionais que tem como principal componente o TRIM (*Transport of Ions in Matter*), que

trabalha com camadas selecionadas pelo usuário que servirão como alvo de partículas também selecionadas. Para estas simulações o TRIM possibilita a faixa de energia de 10 eV até 2 GeV. Seus arquivos de saída podem ser do tipo texto ou gráficos de até três dimensões, e fornece resultados sobre as interações das partículas selecionadas com o alvo através de seus cálculos estatísticos levando em conta princípios físicos de interação das partículas com a matéria. Um exemplo de composição de camadas e gráficos de interação do feixe com o alvo podem ser vistos na figura 13.

O SRIM tem uma interface simples, os parâmetros desejados podem ser facilmente escolhidos e a simulação rapidamente iniciada, não demandando conhecimentos sobre programação em linguagem C++. Porém, sua limitação é grande ao ser comparado com GEANT4, que pode simular serviços de imagens e tratamentos no setor da radioterapia (FIPPEL; SOUKUP, 2004; ZACHARATOU JARLSKOG; PAGANETTI, 2008; PERL et al., 2012; MILHORETTO, 2012), enquanto o SRIM apenas simula a interação de partículas com uma simples composição de camadas. A versão do SRIM utilizada neste trabalho foi a 2012.

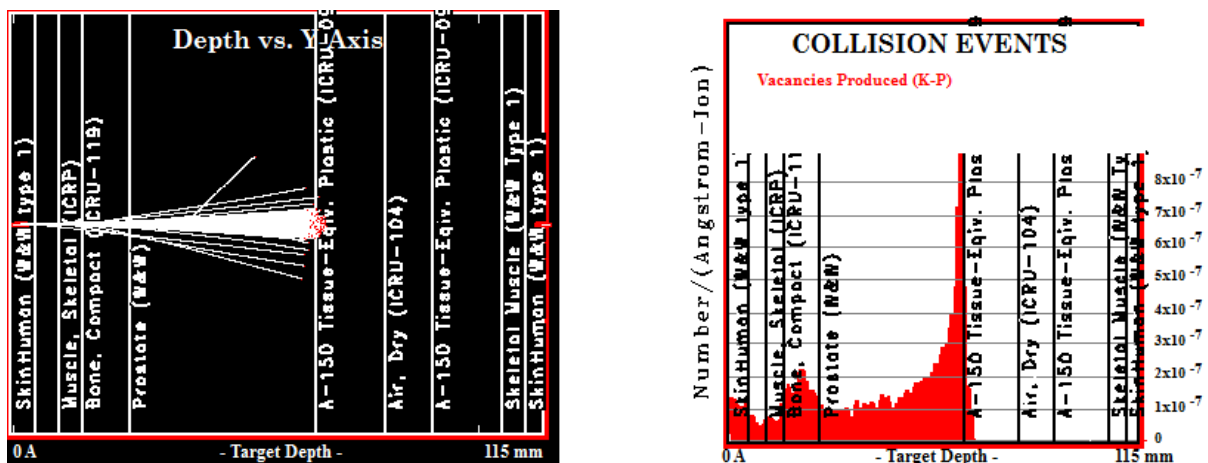


Figura 13: Gráficos que ilustram a composição do alvo em camadas para simulação de irradiação de estruturas humanas. A esquerda tem-se a trajetória do feixe de 98 MeV, e a direita tem-se a distribuição da energia ao longo dessa trajetória. Nota-se uma maior transferência de energia no fim da trajetória, região conhecida como pico de Bragg. Fonte: Autoria própria.

4 METODOLOGIA

Para avaliar o desvio lateral para feixes de prótons de energias de 59, 60, 63, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 e 98 MeV por meio de simulações utilizando os códigos GEANT4 e SRIM:

4.1 SRIM

O SRIM é um programa utilizado em simulações de passagens de partículas pela matéria, e se encontra disponível na página de seus desenvolvedores (www.srim.org). Ele trabalha com *layers* (camadas) e é internamente dotado da capacidade de realizar diversos cálculos estatísticos e levar em conta processos físicos a partir de parâmetros escolhidos na interface disponível ao usuário. Cabe a este escolher o tipo de feixe, composição do alvo, que pode ser tanto de elementos químicos, quanto substâncias compostas que simulam tecidos humanos, a densidade e a espessura de cada camada, como o exemplo da interface vista na figura 14.

Dentro do SRIM há o TRIM(Transport of Ions in Matter), que permite a elaboração de um alvo com até oito camadas, escolhendo-se o tipo de resultados e análises a serem obtidos nos arquivos de saída, que podem ser tanto gráficos como de texto. Os arquivos de texto obtidos com as simulações deste trabalho privilegiaram a posição final do próton em relação ao seu eixo de incidência, o que possibilitou a obtenção do desvio padrão para cada faixa de energia utilizada após a análise desse espalhamento para milhares de partículas.

Para avaliar o desvio lateral, foram organizados dois conjuntos de simulações, e as energias definidas de acordo com uma possível composição dos picos de Bragg de feixes que pudessem cobrir uma região simulada de 4 cm (63, 65, 70, 75, 75, 80, 85, 90, 95 e 98 MeV). As energias foram mantidas para todas simulações para que os resultados fossem comparados entre os diferentes tipos de alvos.

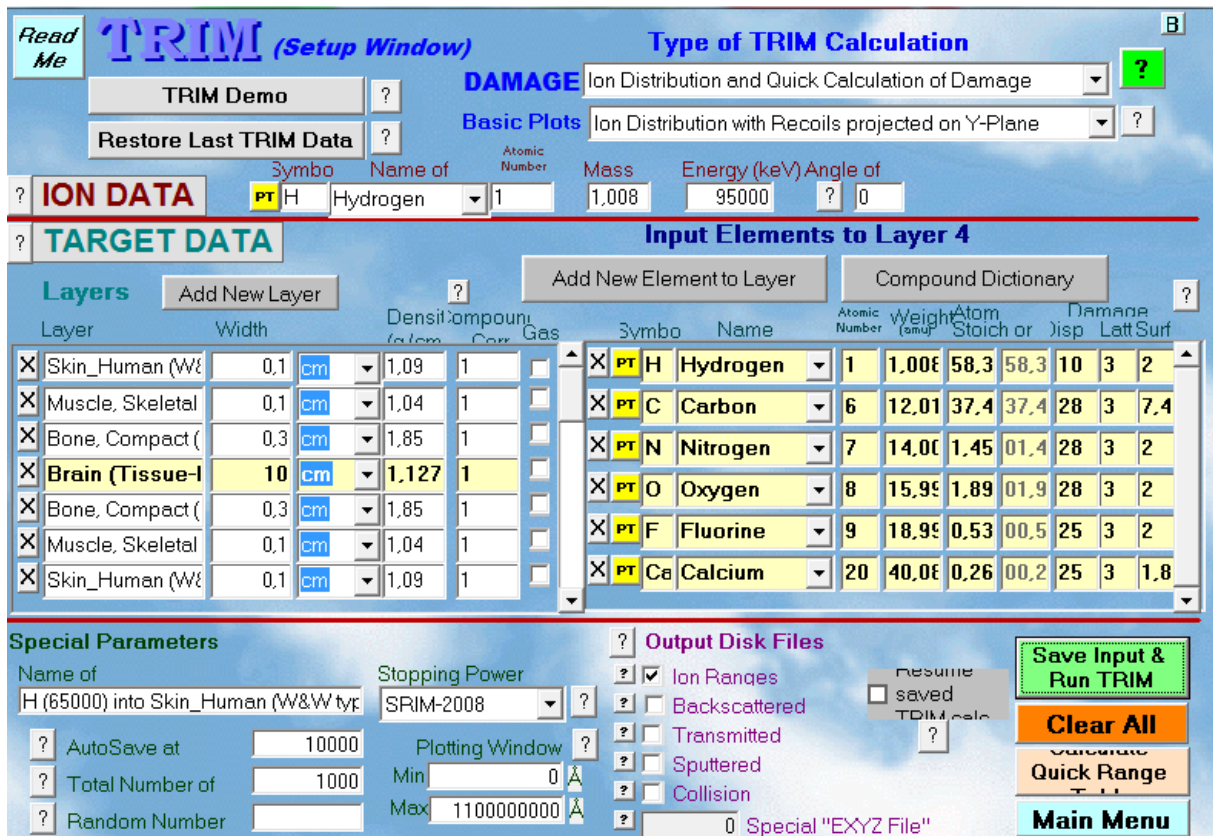


Figura 14: Exemplo de configuração de alvo com composição de estruturas substitutas aos tecidos humanos em SRIM2012. Fonte: autoria própria.

4.1.1 PHANTOM CABEÇA:

No processo de elaboração do alvo a ser irradiado, são escolhidas substâncias que simulam estruturas humanas, como: uma substância equivalente aos tecidos humanos no lugar do cérebro, ossos e músculos. O alvo tem um total de 12 cm de profundidade e toda radiação do pico de Bragg se concentra numa região de aproximadamente 4 cm de comprimento ao longo do eixo do feixe.

4.1.2 PHANTOM ÁGUA:

Novamente são realizadas medidas para o conjunto de mil prótons para cada nível de energia do feixe de prótons, desta vez interagindo com uma camada de água.

4.2 GEANT4

Por meio do GEANT4, foram elaborados *phantoms* de água em linguagem C++. O código pode ser editado em um simples bloco de notas do windows. Porém, neste trabalho

foi utilizado o Notepad++ que tem mais recursos e foi desenvolvido para lidar com códigos de programação, pois aceita diversas linguagens e diferencia comandos por cores.

O arquivo `TschalarDetectorConstruction.cc` contém a configuração de todos os elementos de simulação. Neste arquivo são definidos os materiais, objetos e tamanho do volume de simulação. No processo de ajuste, são modificados alguns parâmetros da estrutura de cada elemento, como dimensões e posicionamento, para serem, por fim, verificadas mudanças geradas na imagem final. Sempre que há modificação, deve-se salvar o arquivo, compilar e executar. No arquivo `TschalarPrimaryGeneratorAction.cc` é modificada a energia do feixe, tipo de partícula e posicionamento de origem dentro do volume principal. São então testados diferentes valores e verificadas suas saídas geradas.

Nestas simulações com GEANT4 foram utilizados dois tipos de posicionamento de detector. No caso da região do pico de Bragg, foi inserido um detector paralelo ao feixe no próprio *phantom*, pois a interação de interesse ocorre dentro deste e se busca a posição dos prótons no eixo perpendicular ao eixo incidente. Portanto, posicionando-se o detector dessa forma, é possível detectar o desvio lateral dos prótons, no eixo perpendicular, para diferentes alcances, no eixo de incidência. No caso da região anterior ao pico de Bragg, utiliza-se um detector perpendicular ao alvo e logo após este, como num caso de tomografia convencional, pois se buscou apenas o aspecto de colimação do feixe naquela região.

4.2.1 REGIÃO DO PICO DE BRAGG

Para avaliar o desvio lateral do feixe de prótons na região do pico de Bragg foi elaborado um *phantom* retangular com um detector de silício dividindo-o ao meio no eixo horizontal. Para cada energia citada anteriormente são enviados conjuntos de vinte mil prótons, analisados individualmente. Este *phantom* está representado na figura 15.

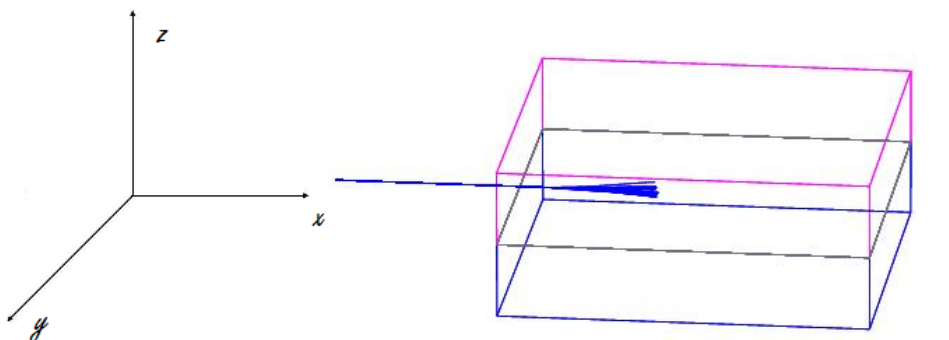


Figura 15: *Phantom* composto de água para análise de feixe na região do pico de Bragg em GEANT4. Feixe incidente paralelo ao eixo x e espalhamento detectado no eixo y. Fonte: autoria própria.

4.2.2 REGIÃO PRÉ-BRAGG

Para analisar o desvio lateral do feixe na região de interesse do pCT (região pré-Bragg), foi elaborado outro alvo de 30 milímetros de espessura de água com um detector de silício posicionado logo na saída do feixe com orientação perpendicular a este. Este esquema se encontra na figura 16. Neste experimento foram utilizadas energias de 59, 60, 63, 65, 70, 75, 75, 80, 85, 90, 95 e 98 MeV.

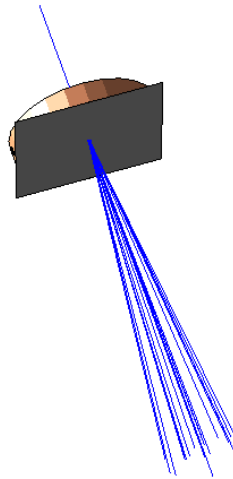


Figura 16: *Phantom* de 30 mm de água e o detector atravessados por um feixe de prótons em GEANT4. Fonte: autoria própria.

4.3 DADOS GERADOS

Após realizadas as simulações são gerados arquivos de saída no formato de texto como o da figura 17. A primeira coluna representa a energia da partícula registrada pelo detector, a segunda, a distância do centro do alvo em relação ao início do feixe, e as duas últimas colunas são referentes a posição registrada no detector nas coordenadas Y e Z respectivamente. O eixo X corresponde a direção do feixe que coincide com o centro do detector. Os valores de Y e Z estão em milímetros. Se os dados forem tratados no Excel ou STATISTICA, é necessário converter o ”.”(ponto) por ”,”(vírgula) para manter o valor correto como mostrado na figura 17, pois se aberto diretamente no excel poderão ser encontrados valores decimais diferentes.

4.3.1 TRATAMENTO DOS DADOS

Para avaliar os níveis de incerteza dos procedimentos citados anteriormente, foram utilizados os arquivos de saída gerados com a posição final de cada próton, observando-se as medidas de desvio lateral no eixo perpendicular ao eixo do feixe. Para o tratamento

estatístico dos dados foi utilizado o programa STATISTICA10®, que possibilitou a descrição do comportamento probabilístico dos feixes e a elaboração de gráficos relacionando as variáveis estudadas: energia do feixe e desvio lateral.

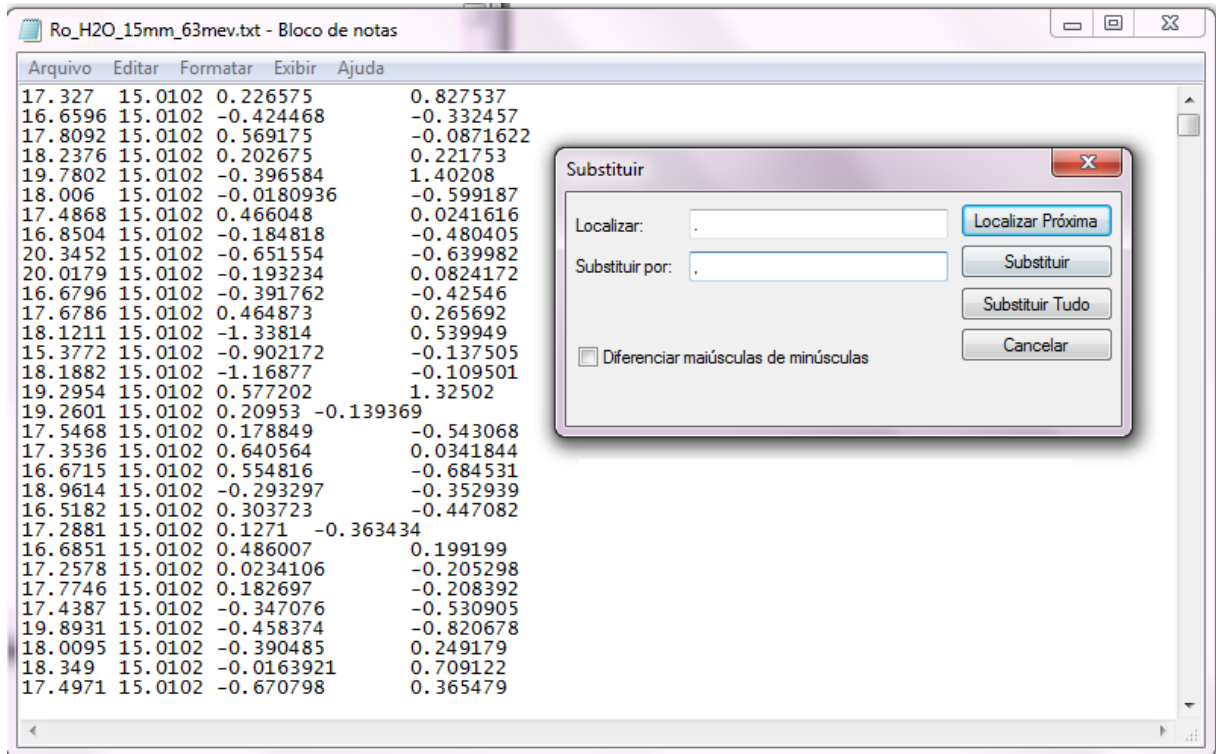


Figura 17: Arquivo de saída das simulações realizadas em GEANT4. Fonte: autoria própria.

5 RESULTADOS

Os principais resultados obtidos para cada conjunto de simulações na região do pico de Bragg se encontram na tabela 2. O comportamento geral se manteve em todas as simulações realizadas para o estudo na região do pico de Bragg. Porém, comparando a interação dos prótons com a água, os resultados apresentados por GEANT4 apresentam um nível de desvio lateral inferior aos obtidos com SRIM para todas as energias utilizadas.

Tabela 2: Desvio padrão para cada conjunto de simulações

Energia (MeV)	$\sigma_{CrânioSRIM}(mm)$	$\sigma_{ÁguaSRIM}(mm)$	$\sigma_{ÁguaGEANT4}(mm)$
63	0,44768	0,46543	0,13509
65	0,39298	0,57862	0,07547
70	0,55503	0,44664	0,16130
75	0,47563	0,78266	0,20449
80	0,53322	0,82443	0,37203
85	0,64196	0,88412	0,15277
90	0,62730	1,06970	0,37013
95	0,67176	1,24950	0,71945
98	1,35100	0,95853	0,69115

Fonte: Autoria própria.

5.1 SRIM

Para os dois casos de simulação de protonterapia, foram obtidos, com auxílio do programa STATISTICA10®, gráficos relacionando a energia inicial do feixe e o desvio padrão no desvio lateral no fim da trajetória dos prótons. Estes gráficos que relacionam energia inicial de feixe e desvio padrão têm um grau de correlação linear maior que 90%, mostrando o crescimento simultâneo das duas variáveis. As linearizações destes comportamentos também são mostradas para cada caso logo em seguida.

5.1.1 CABEÇA

A equação 12 relaciona o nível de espalhamento dos prótons, na região de máximo alcance no eixo de incidência dessas partículas, com a energia inicial do feixe. O desvio padrão do espalhamento, detectado no eixo perpendicular, apresenta o comportamento esperado para o conjunto de mil próton utilizado em cada nível de energia escolhido, e é entendido como a incerteza na descrição do comportamento feixe na região do pico de Bragg.

Linearização:

$$\sigma(mm) = -0,6979 + 0,0166xEnergia(MeV) \quad (12)$$

A correlação entre desvio padrão e energia do feixe neste caso é visto na figura 18:

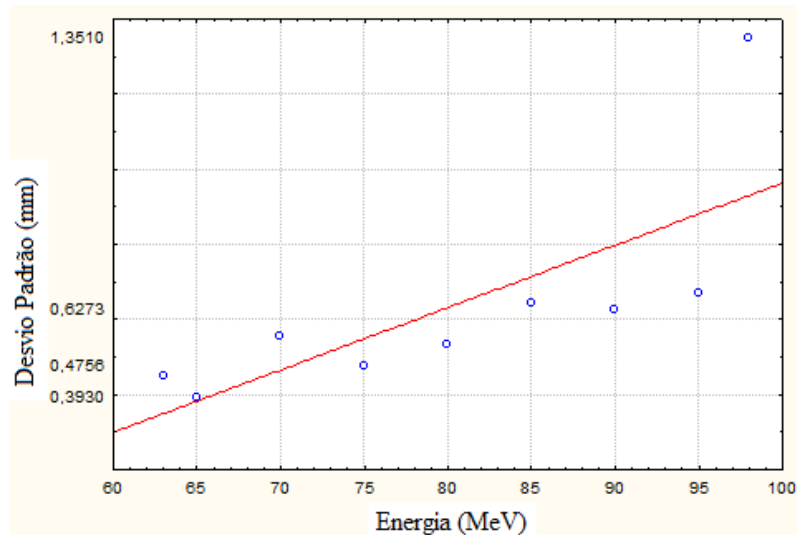


Figura 18: Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe para a simulação de tratamento na região cerebral em SRIM2012.

Fonte: Autoria própria.

5.1.2 ÁGUA

A equação 13 relaciona o crescimento da incerteza no desvio lateral dos prótons, na região do pico de bragg, com o aumento da energia inicial do feixe. Linearização:

$$\sigma(mm) = -0,7393 + 0,0193xEnergia(MeV) \quad (13)$$

A correlação entre desvio padrão e energia do feixe neste caso é visto na figura 19:

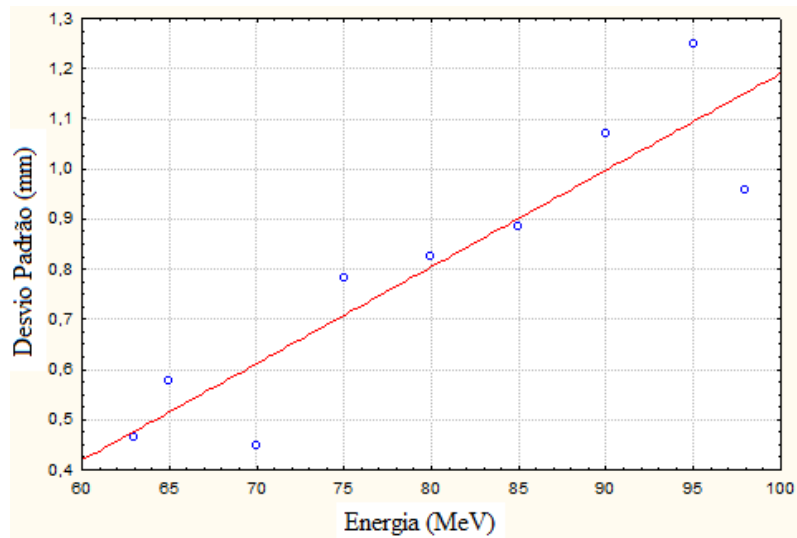


Figura 19: Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia inicial do feixe para a simulação da interação de feixes de prótons com água em SRIM2012.

Fonte: Autoria própria.

5.2 GEANT4

5.2.1 REGIÃO DO PICO DE BRAGG

Na região do pico de Bragg foram obtidos resultados de comportamento semelhante aos obtidos com SRIM. Aumento simultâneo na incerteza (do espalhamento lateral na região de máximo alcance dos prótons) com o aumento da energia inicial do feixe. Para o caso de simulação de protonterapia em um *phantom* de água, por meio do programa STATISTICA10®, foram relacionadas as energias com o desvio padrão do desvio lateral na região de máximo alcance do feixe de cada conjunto de feixe simulado, e esta relação pode ser melhor visualizada na figura 20. A linearização deste comportamento é mostrada na equação 14.

$$\sigma(mm) = -0,9803 + 0,0162xEnergia(MeV) \quad (14)$$

5.2.2 REGIÃO PRÉ-BRAGG

Na análise da região pré-Bragg foram obtidos os resultados mostrados na tabela 3. A correlação entre o desvio padrão do desvio lateral nessa região fixa, após o feixe atravessar 30 mm de espessura de água, e a energia do feixe é mostrada na figura 21, e a linearização mostrada na equação 15, apontando a diminuição da incerteza com o aumento da energia inicial. Portanto,

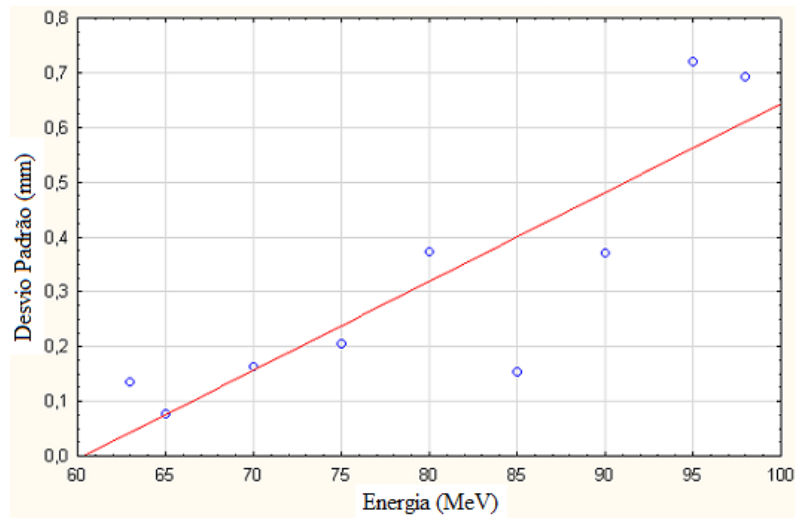


Figura 20: Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe de prótons para a simulação com bloco de água em GEANT4.

Fonte: Autoria própria.

os dados obtidos concordam como visto no trabalho de Denyak (DENYAK et al., 2011), que afirma que na região pré-Bragg o feixe mantém seu aspecto estreito de colimação por mais tempo com o aumento de sua energia inicial, sendo este aspecto estreito responsável pelo ganho em resolução espacial na tomografia com prótons.

Tabela 3: Desvio padrão para região pré-Bragg

Energia (Mev)	Desvio Padrão (mm)
59	0,580590
60	0,614889
63	0,584260
65	0,567087
70	0,501029
75	0,449881
80	0,431216
85	0,384738
90	0,428964
95	0,337000
98	0,328935

Fonte: Autoria própria.

Linearização:

$$\sigma(mm) = 1,008 - 0,007x\text{Energia}(MeV) \quad (15)$$

A correlação entre desvio padrão e energia do feixe é visto na figura 21.

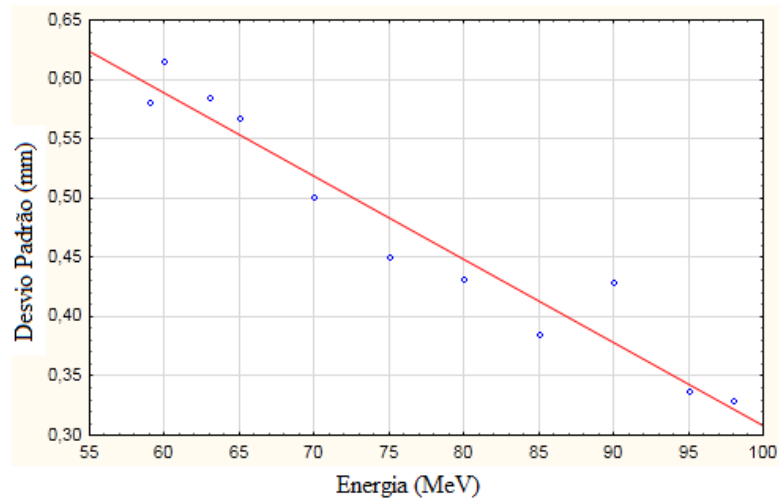


Figura 21: Gráfico que representa o desvio padrão em função da energia do feixe de prótons para uma camada de 30 milímetros de água em GEANT4.

Fonte: A autoria própria.

6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Foram medidos os desvios laterais para cada um dos milhares de prótons utilizados nas simulações e o resultado geral foi o aumento dos níveis de incerteza, no desvio lateral dos prótons na região do pico de Bragg, com o aumento da energia inicial do feixe. Estes resultados que apontam para um aumento no desvio lateral na região do pico de Bragg com o aumento da energia, de forma geral, são similares aos resultados obtidos na literatura (CIANGARU et al., 2005).

É apresentado no trabalho de Paganetti (PAGANETTI, 2012) o processo de planejamento de tratamento em protonterapia, que leva em conta somente as incertezas no alcance do feixe, que variam em uma faixa de até 1,3 mm, que são da mesma magnitude das incertezas encontradas neste trabalho para o perfil lateral do espalhamento. De acordo com Ciangaru et al. (CIANGARU et al., 2009), futuros estudos visando a completa descrição do perfil lateral dos prótons espalhados juntamente com a inclusão dos efeitos nucleares possibilitarão um melhor planejamento de tratamento. Portanto, é importante a inclusão dessa incerteza, no comportamento do feixe, apresentada neste trabalho, visando maior precisão na entrega da dose na região tumoral. Esse aperfeiçoamento também possibilitará a inclusão de simulações no processo de planejamento de tratamento na rotina clínica (PERL et al., 2012; FIPPEL; SOUKUP, 2004; GREVILLOT, 2011).

De acordo com Pia et al. (PIA et al., 2010), as incertezas de origens epistêmicas que afetam simulações de hádrons se devem aos diversos métodos de modelagens, parâmetros experimentais, e principalmente no processo de modelagem do espalhamento múltiplo na linha do feixe. O aprimoramento dos modelos utilizados visam melhores resultados obtidos em simulações de tratamento ou em algoritmos de reconstrução de imagens em pCT (PENFOLD, 2010), uma vez que o profundo entendimento sobre as interações afetam diretamente a qualidade das imagens reconstruídas, dando mais segurança nas margens utilizadas no volume do alvo a ser irradiado.

Tanto com o GEANT4 quanto com o SRIM foram obtidos perfis de espalhamento

compatíveis com estudos solidamente fundamentados de literaturas atuais. Os níveis de desvio lateral na região do pico de Bragg aumentaram proporcionalmente aos níveis de energias iniciais do feixe de prótons. Na região pré-Bragg, o aumento da energia inicial resultou em maior colimação do feixe, sendo então o desvio lateral na região do detector diminuído, tornando factível maior qualidade na imagem reconstruída.

Os resultados obtidos permitem a comparação com estudos similares na área e a constatação de haver uma incerteza no perfil lateral do feixe utilizado clinicamente. A incerteza lateral na região do pico de Bragg é da mesma ordem de grandeza da obtida para o alcance do feixe em profundidade no paciente, que é levada em consideração no planejamento para protonterapia. Utilizando-se ambas nos processos de cálculo, pode-se enriquecer a precisão na entrega da dose prescrita, sendo mais uma etapa importante do desenvolvimento, no aspecto clínico da protonterapia, realizada.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINELLII, S. et al. Geant4 a simulation toolkit. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 506, n. 3, p. 250–303, jul. 2003. ISSN 01689002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900203013688>>.
- ALLISON, J. Geant4 a simulation toolkit. **Nuclear Physics News**, n. June, 2007.
- ANDREO, P. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. **Physics in Medicine and Biology**, v. 54, n. 11, p. N205–N215, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436099>>.
- BARKAS, W. H. The range-energy function, report no. ucrl-10292. **Laurence Radiation Laboratory, Berkley, California**, 1962.
- BETHE, H. Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. **Annalen der Physik**, v. 397, p. 325–400, 1930.
- BLAKELY, E.; CHANG, P. Late effects from hadron therapy. **Radiotherapy and Oncology**, 2004.
- BUSCHBAUM, J. C. Proton therapy What is it and what can it do to help my patients? **Applied Radiation Oncology**, n. February, 2013.
- BUZUROVIC, I. et al. Implementation and experimental results of 4D tumor tracking using robotic couch. **Medical physics**, v. 39, n. 11, p. 6957–67, nov. 2012. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23127089>>.
- CHRISTOVAO, M. T. **PROPLAN - Sistema Computacional para o Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares**. 140 p. Tese (Doutorado) — UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2010.
- CIANGARU, G. et al. Benchmarking analytical calculations of proton doses in heterogeneous matter. **Medical Physics**, v. 32, n. 12, p. 3511, 2005. ISSN 00942405. Disponível em: <<http://link.aip.org/link/MPHYA6/v32/i12/p3511/s1&Agg=doi>>.
- CIANGARU, G. et al. Computation of doses for large-angle coulomb scattering of proton pencil beams. **Physics in medicine and biology**, v. 54, n. 24, p. 7285–300, dez. 2009. ISSN 1361-6560. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19926912>>.
- DEASY, J. Icru report 49, stopping powers and ranges for protons and alph particles. **Medical Physics**, v. 21, p. 709–710, 1994.
- DENYAK, V. et al. Dose energy dependence in proton imaging. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, Elsevier, v. 652, n. 1, p. 747–750, out. 2011. ISSN 01689002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900210021418>>.

FIPPEL, M.; SOUKUP, M. A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy. **Medical Physics**, v. 31, n. 8, p. 2263, 2004. ISSN 00942405. Disponível em: <<http://link.aip.org/link/MPHYA6/v31/i8/p2263/s1&Agg=doi>>.

GREVILLOT, L. **Monte Carlo simulation of active scanning proton therapy system with Gate/Geant4: Towards a better patient dose quality assurance**. 151 p. Tese (Doutorado) — Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, 2011. Disponível em: <<http://hal.archives-ouvertes.fr/tel-00735746/>>.

HALG, R. a.; BESSERER, J.; SCHNEIDER, U. Systematic measurements of whole-body dose distributions for various treatment machines and delivery techniques in radiation therapy. **Medical physics**, v. 39, n. 12, p. 7662–76, dez. 2012. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231314>>.

HALG, R. a.; BESSERER, J.; SCHNEIDER, U. Systematic measurements of whole-body imaging dose distributions in image-guided radiation therapy. **Medical physics**, v. 39, n. 12, p. 7650–61, dez. 2012. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23231313>>.

HATANO, Y.; KATSUMURA, Y.; MOZUMDER, A. **Charged Particle and Photon Interactions with Matter**. CRC Press, 2011. ISBN 978-1-4398-1177-1. Disponível em: <<http://www.crcnetbase.com/doi/book/10.1201/b10389>>.

HUG, E. Protons versus photons: a status assessment at the beginning of the 21st century. **Radiotherapy and Oncology**, p. 35–37, 2004. Disponível em: <<http://ukpmc.ac.uk/abstract/MED/15971306>>.

JEMAL, A. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, Featuring the Burden and Trends in Human Papillomavirus (HPV)-Associated Cancers and HPV Vaccination Coverage Levels. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 3, p. 175–201, fev. 2013. ISSN 1460-2105. Disponível em: <<http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/long/djs491v1>>.

JUAN, C. C.; CRISPIN-ORTUZAR, M.; ASLANINEJAD, M. Depth-dose distribution of proton beams using inelastic-collision cross sections of liquid water. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, Elsevier B.V., v. 269, n. 2, p. 189–196, jan. 2011. ISSN 0168583X. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168583X10007962>>.

KHAN, F. M. **The Physics of Radiation Therapy**. Fourth. Philadelphia: Wolters Kluwer — Lippincott Williams & Wilkins, 2009. 592 p. ISBN 978-0781788564.

KOZAK, K. R. et al. Dosimetric feasibility of hypofractionated proton radiotherapy for neoadjuvant pancreatic cancer treatment. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 68, n. 5, p. 1557–66, ago. 2007. ISSN 0360-3016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544599>>.

LAIR, W. H. S. T. C. et al. Advantage of protons compared to conventional x-ray or imrt in the treatment of pediatric patient with medulloblastoma. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 58, n. 3, p. 727–734, 2004.

LIN, R. L. et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. **Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.**, v. 48, n. 4, p. 1219–1226, 2000.

MILHORETTO, E. **Desenvolvimento de Phantoms para Tomografia com Feixe de Protons**. Tese (Doutorado) — UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ, 2012.

MIYABE, Y. et al. Positioning accuracy of a new image-guided radiotherapy system. **Medical Physics**, v. 38, n. 5, p. 2535, 2011. ISSN 00942405. Disponível em: <<http://link.aip.org/link/MPHYA6/v38/i5/p2535/s1&Agg=doi>>.

MOLIÈRE, G. Theorie der streuung schneller geladener teilchen.i. einzelstreuung am abgeschirmten coulomb-feld. ii. mehrfach undd vielfachstreuung. **Z. Naturforsch. A**, v. 2, p. 133–145, 1947.

NICHOLS, R. C. et al. Protons offer reduced normal-tissue exposure for patients receiving postoperative radiotherapy for resected pancreatic head cancer. **Radiation Oncology Biology**, Elsevier Inc, v. 83, n. 1, p. 158–163, 2012. ISSN 0360-3016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.045>>.

PAGANETTI, H. **Proton therapy physics (Series in medical physics and biomedical engineering)**. [s.n.], 2012. 690 p. ISBN 9781439836453. Disponível em: <<http://www.lavoisier.fr/livre/notice.asp?id=RK2W6SA2XKKOWQ>>.

PENFOLD, S. **Image reconstruction and Monte Carlo simulations in the development of proton computed tomography for applications in proton radiation therapy**. 200 p. Tese (Doutorado) — University of Wollongong, 2010. Disponível em: <<http://ro.uow.edu.au/theses/3305/>>.

PERL, J. et al. Topas : An innovative proton monte carlo platform for research. **Medical Physics**, v. 39, n. November, p. 6818–6837, 2012.

PETTI, P. L. Differential-pencil-beam dose calculations for charged particles. **Medical Physics**, v. 19, p. 137–149, jan. 1992.

PIA, M. G. et al. Physics-related epistemic uncertainties in proton depth dose simulation. **IEEE Trans. Nucl. Sci.**, p. 1–27, 2010.

PODGORSKAK, E. B.; KAINZ, K. **Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students**. [s.n.], 2006. 1920 p. ISSN 00942405. Disponível em: <<http://link.aip.org/link/MPHYA6/v33/i6/p1920/s1&Agg=doi>>.

ROMBI, B. et al. Proton radiotherapy for pediatric ewing’s sarcoma: initial clinical outcomes. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 82, n. 3, p. 1142–8, mar. 2012. ISSN 1879-355X. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21856094>>.

SANDROZINSKI, H.-W. et al. Issues in Proton Computed Tomography. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 511, n. 1-2, p. 275–281, set. 2003. ISSN 01689002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900203018060>>.

SCHULTE, R. et al. Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy. **IEEE Trans.Nuclear Sciencer**, 2004.

SCHWARZ, M. Treatment planning in proton therapy. **The European Physical Journal Plus**, v. 126, n. 7, p. 67, jul. 2011. ISSN 2190-5444. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/index/10.1140/epjp/i2011-11067-y>>.

SETTI, J. a. A. P. **Tomografia computadorizada por feixe de prótons de baixa energia**. 142 p. Tese (Doutorado) — UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ, 2006.

SUIT, H. et al. Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**, Elsevier Ireland Ltd, v. 95, n. 1, p. 3–22, abr. 2010. ISSN 1879-0887. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20185186>>.

WANG, D.; MACKIE, T. R.; TOME, W. a. On proton CT reconstruction using MVCT-converted virtual proton projections. **Medical physics**, v. 39, n. 6, p. 2997–3008, jun. 2012. ISSN 0094-2405. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22755684>>.

WIESZCZYCKA, W.; SCHARF, W. **Proton radiotherapy accelerators**. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2001. 323 p. ISBN 9810245289. Disponível em: <http://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789812811646_0001>.

YOCK, T. et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 63, n. 4, p. 1161–8, nov. 2005. ISSN 0360-3016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15950401>>.

YORKE, E. D.; KEALL, P.; VERHAEGEN, F. Anniversary Paper: Role of medical physicists and the AAPM in improving geometric aspects of treatment accuracy and precision. **Medical Physics**, v. 35, n. 3, p. 828, 2008. ISSN 00942405. Disponível em: <<http://link.aip.org/link/MPHYA6/v35/i3/p828/s1&Agg=doi>>.

ZACHARATOU JARLSKOG, C.; PAGANETTI, H. Physics Settings for Using the Geant4 Toolkit in Proton Therapy. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 55, n. 3, p. 1018–1025, jun. 2008. ISSN 0018-9499. Disponível em: <<http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4545238>>.

ZIEGLER, J. F. The stopping of energetic light ions in elemental matte. **Journal of Applied Physics**, v. 1272, p. 1249–1272, 1999.

APÊNDICE A - CÓDIGOS UTILIZADOS EM GEANT4

```

// GEANT4 version geant4_6_2-p01
//
//
// -----
//
// -----
// Comments
//
// -----
#include <fstream>
#include <iomanip>
#include <iostream>
#include "G4RunManager.hh"
#include "G4UImanager.hh"
#include "G4UITerminal.hh"
#include "G4UITcsh.hh"

#ifdef G4UI_USE_XM
#include "G4UIXm.hh"
#endif

#include "TschalarEventAction.hh"
#include "TschalarDetectorConstruction.hh"
#include "TschalarPhysicsList.hh"
#include "TschalarDetectorSD.hh"
#include "TschalarPrimaryGeneratorAction.hh"
#include "TschalarRunAction.hh"
#include "Randomize.hh"
#include "TschalarSteppingAction.hh"
#include "TschalarSteppingVerbose.hh"

#ifdef G4VIS_USE
#include "TschalarVisManager.hh"
#endif

//int main()
int main(int argc, char** argv)
{
//my Verbose output class
G4VSteppingVerbose::SetInstance(new TschalarSteppingVerbose);

//*****
// choose the Random engine
//*****

// HepRandom::setTheEngine(new RanecuEngine);
// G4int seed = time(NULL);
// HepRandom::setTheSeed(seed);

// Construct the default run manager
G4RunManager* runManager = new G4RunManager;

// Initialize the geometry
TschalarDetectorConstruction* detector;
detector = new TschalarDetectorConstruction;
runManager -> SetUserInitialization(detector);

```

```

#include "TschalarDetectorConstruction.hh"
#include "TschalarDetectorSD.hh"

#include "G4Material.hh"
#include "G4NistManager.hh"
#include "G4Box.hh"
#include "G4Tubs.hh"
#include "G4LogicalVolume.hh"
#include "G4ThreeVector.hh"
#include "G4PVPlacement.hh"
#include "globals.hh"
#include "G4SDManager.hh"

#include "G4VisAttributes.hh"
#include "G4Colour.hh"

TschalarDetectorConstruction::TschalarDetectorConstruction()
:WorldMaterial(0),
  solidExperimentalHall(0), logicExperimentalHall(0),
physiExperimentalHall(0),
  solidAuPhantom(0),      logicAuPhantom(0),      physiAuPhantom(0),
  solidDetector(0),      logicDetector(0),      physiDetector(0),
  solidWaterPhantom(0),  logicWaterPhantom(0),
physiWaterPhantom(0),
  solidWaterPhantom2(0),  logicWaterPhantom2(0),
physiWaterPhantom2(0),
  solidPMMAPhantom(0),   logicPMMAPhantom(0),
physiPMMAPhantom(0),
  solidPMMAPhantomCC(0), logicPMMAPhantomCC(0),
physiPMMAPhantomCC(0)

{;}

TschalarDetectorConstruction::~TschalarDetectorConstruction()
{
}

G4VPhysicalVolume* TschalarDetectorConstruction::Construct()
{
  //===== Materials
  =====

  G4double a; // atomic mass
  G4double z; // atomic number
  G4String name, symbol;
  G4int ncomponents, natoms;
  // G4double fractionmass;

  G4double density;
  G4double temperature, pressure;

  //----- DEFINITION OF MATERIALS AS ELEMENTS -----
  -----

  a = 16.00*g/mole;

```

```

#include "TschalarPrimaryGeneratorAction.hh"
#include "TschalarDetectorConstruction.hh"

#include "G4Event.hh"
#include "G4ParticleGun.hh"
#include "G4ParticleTable.hh"
#include "G4ParticleDefinition.hh"
#include "globals.hh"
#include "Randomize.hh"

TschalarPrimaryGeneratorAction::TschalarPrimaryGeneratorAction(TschalarDe
tectorConstruction* TschalarDC)
  :TschalarDetector(TschalarDC)
{
  particleGun = new G4ParticleGun();
  SetDefaultKinematic();
}

TschalarPrimaryGeneratorAction::~~TschalarPrimaryGeneratorAction()
{
  delete particleGun;
}

void TschalarPrimaryGeneratorAction::SetDefaultKinematic()
{
  // *****
  // default particle kinematic
  // *****

  G4ParticleTable* particleTable = G4ParticleTable::GetParticleTable();
  G4ParticleDefinition* particle = particleTable->FindParticle("proton");
  particleGun -> SetParticleDefinition(particle);
  particleGun -> SetParticleMomentumDirection(G4ThreeVector(1.,0.,0.));
  particleGun -> SetParticleEnergy(90.0 *MeV);
  particleGun -> SetParticlePosition(G4ThreeVector( -20.0 *cm, 0.001
*cm,0.0 *cm ));
}

void TschalarPrimaryGeneratorAction::GeneratePrimaries(G4Event* anEvent)
{
  /* G4double x0,y0,z0;

  // INITIAL BEAM POSITION

  z0=0.0*mm;
  x0=0.0*mm;
  y0=0.0*mm;

  G4double sizeMax = 1.25*mm; // INITIAL BEAM POSITION UNIFORMLY SPREAD
ON A D=2.5mm DISK
  do
  {
    y0 = CLHEP::RandFlat::shoot(-sizeMax,sizeMax);
    z0 = CLHEP::RandFlat::shoot(-sizeMax,sizeMax);
  } while ( ! ( (y0*y0+z0*z0) <= sizeMax*sizeMax) );

```