

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
CURSO DE CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES**

**PROPLAN - Sistema Computacional para o
Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares**

Marília Tavares Christóvão

Belo Horizonte

Julho de 2010

Marília Tavares Christóvão

**PROPLAN - Sistema Computacional para o
Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências e Técnicas Nucleares

ORIENTADOR: Dr. Tarcísio P. Ribeiro de Campos

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Ciências das Radiações

LINHA DE PESQUISA: Aplicações das Radiações à Biomédica

Belo Horizonte

Julho de 2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS - UFMG
ESCOLA DE ENGENHARIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
CURSO DE CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES**

**PROPLAN - Sistema Computacional para o
Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares**

Marília Tavares Christóvão

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de “**Doutora em Ciências e Técnicas Nucleares**”, na área de concentração de “**Ciências das Radiações**”.

Tese aprovada em 09 de julho de 2010.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Tarcisio Passos Ribeiro de Campos - Orientador - DENU/UFMG

Prof. Dr. Arnaldo Prata Mourão Filho – CEFET-MG

Dra. Iza Dalmázio – Pesquisadora do DENU/UFMG

Dr. Márcio Tadeu Pereira – CDTN/CNEN

Dr. Wellington Antônio Soares – CDTN/CNEN

Aos meus filhos, Pedro e Rômulo.

Agradecimentos

A Deus, por sua infinita Graça em Quem deposito minha confiança e gratidão em Jesus.

Ao professor e orientador Tarcísio, por sua competente orientação, pela disponibilidade e generosidade reveladas ao longo destes anos de trabalho.

Aos colegas do grupo de pesquisa NRI - Núcleo de Radiações Ionizantes, do Programa de Pós Graduação do Departamento de Engenharia Nuclear da UFMG, Bruno Trindade e Arnaldo Mourão, por disponibilizar ferramentas e modelo fundamentais para a realização deste trabalho.

À minha colega do CDTN/CNEN, Grazielle de Lima Rocha, pelo apoio nas intermináveis instalações e configurações das ferramentas em Linux.

Ao meu colega do CDTN/CNEN, Apolo Sandokam, pelo apoio relevante nos emaranhados códigos C++.

Aos meus queridos filhos, Pedro e Rômulo, pela compreensão e companheirismo essenciais para a conclusão deste trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio e solidariedade neste período.

Aos demais amigos do CDTN/CNEN que sempre apoiaram e estimularam os meus projetos.

Sumário

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	v
LISTA DE TABELAS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos.....	2
1.2. Justificativa.....	2
1.3. Características Inovadoras.....	3
1.4. Trabalhos Anteriores Relevantes.....	4
1.4.1. O SISCODES.....	4
1.4.2. Modelo Computacional do Olho.....	5
1.5. Organização da Tese.....	7
2. ESTADO DA ARTE.....	8
2.1. Conceitos Físicos da Interação de Partículas Carregadas com a Matéria.....	8
2.2. A Protonterapia.....	12
2.3. Comparação entre os Tipos de Radioterapia.....	16
2.3.1 Comparação entre Radioterapia por Feixes de Nêutrons e por Feixes de Prótons.....	16
2.3.2 Comparação entre Radioterapia por Feixes de Raios X e por Feixes de Prótons.....	17
2.4. Centros de Protonterapia.....	18
2.5. A Protonterapia para Tratamento de Doenças Oculares.....	26
2.6. Aceleradores Utilizados na Protonterapia.....	31
2.7. Tratamento Radioterápico.....	38
2.7.1. Etapas do Tratamento Radioterápico.....	38
2.7.2. Procedimento para Tratamento de Protonterapia Ocular.....	39
2.7.3. Softwares Proprietários de Planejamento da Protonterapia.....	41
2.8. Geant4.....	42
2.8.1. Processos Físicos do Geant4.....	46
2.8.2. Bibliotecas de Dados Utilizadas no Geant4.....	50

3. METODOLOGIA.....	53
4. RESULTADOS - CONFIGURAÇÃO DO AMBIENTE COMPUTACIONAL	59
4.1. Ferramentas Auxiliares do Geant4.....	63
4.2. Descrição do Ambiente de Simulação.....	65
5. RESULTADOS - DESENVOLVIMENTO DO PROPLAN.....	72
5.1. Módulo G4SISCODES.....	77
5.2. Modo de Execução do PROPLAN.....	77
5.3. Visualização da Linha de Irradiação e seus Componentes.....	78
6. RESULTADOS - SIMULAÇÕES.....	92
6.1. Simulações - Avaliação do Pico de Bragg Puro e Modulado.....	92
6.2. Simulações - Modulação do Feixe e Processos Físicos do Geant4.....	96
6.3. Simulações - Avaliação da Dose Absorvida em Profundidade e Perfis Espaciais de Taxa de Dose.....	103
7. CONCLUSÕES.....	111
7.1. Perspectivas.....	113
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115

ANEXOS

Anexo A - Requisitos do Usuário (URD)

Anexo B - Especificação dos Requisitos e Desenho do Software

Anexo C - Primeira Página do Artigo Publicado no International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2007

Anexo D - Primeira Página do Artigo Publicado no Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica - CBEB2008

Anexo E - Primeira Página do Artigo Aprovado na Revista Brasileira de Radiologia
Aceite em 14 de maio de 2010 - Aprovação em 11 de junho de 2010

Anexo F - Mensagem de Aprovação na Revista Brasileira de Radiologia em 11/06/2010

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIDA	<i>Abstract Interfaces for Data Analysis</i>
API	<i>Application Programming Interface</i> ou Interface de Programação de Aplicação
CAL	<i>Centre Antoine Lacassagne</i> , Nice, França
CATANA	<i>Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate</i>
CCO	<i>Clatterbridge Centre of Oncology</i> , Clatterbridge, Inglaterra
CDTN/CNEN	Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear
CLHEP	<i>Class Library for High Energy Physics</i>
CPO	<i>Centre de Protontherapie d'Orsay</i> , Orsay, França
DENU	Departamento de Engenharia Nuclear da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais
EMC	<i>Erasmus Medical Center</i> , Holanda
ERSw	Documento de Especificação dos Requisitos do Software
FPTI	<i>University of Florida Proton Therapy Institute</i> , Jacksonville, Flórida, EUA
Geant4	<i>GEometry ANd Tracking Toolkit</i>
GHV	<i>General Hospital Vienna</i> , Áustria
Gray (Gy)	Nome especial para unidade de dose absorvida, que é expressa em J/kg no Sistema Internacional de Unidades
HIBMC	<i>Hyogo Ion Beam Medical Center</i> , Japão
HMI	<i>Hahn-Meitner Institut</i> , Berlim, Alemanha
IAEA	<i>Internacional Atomic Energy Agency</i> ou Agência Internacional de Energia Atômica - AIEA
ICRU	<i>International Commision on Radiation Units and Measurements</i> ou Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação
IDB/DATASUS	Indicadores e Dados Básicos do Sistema Único de Saúde - SUS
INFN/LNS	<i>Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud</i>
ITEP	<i>Institute of Theoretical and Experimental Physics</i> , Moscou, Rússia
JAS3	<i>Java Analysis Studio</i>
KFU	<i>Karl-Franzens-Universitat Graz</i> , Áustria
LET	<i>Linear Energy Transfer</i> ou Transferência Linear de Energia
LLUMC	<i>Loma Linda University Medical Center</i> , Califórnia, EUA
LMU	<i>Ludwig Maximilian University of Munich</i> , Alemanha
MCNP	<i>Monte Carlo N-Particle Transport Code System</i>
MGH	<i>Massachusetts General Hospital</i> , Boston, EUA
NIRS	National Institute of Radiological Sciences, em Chiba, Japão
MPRI	<i>Midwest Proton Radiotherapy Institute</i> , Indiana, EUA
MRG	<i>Medical Radiation Group</i> , África do Sul

NAPT	<i>National Association for Proton Therapy</i>
NPTC/MGH	<i>Northeast Proton Therapy Center do Massachusetts General Hospital, Boston, EUA</i>
NRI	Núcleo de Radiações Ionizantes, grupo de pesquisa do Programa de Pós Graduação do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), na área de concentração Aplicações das Radiações na Biomédica
OO/UML	<i>Oriented Object Unified Modeling Language</i> ou Linguagem de Modelagem Unificada Orientada a Objetos
OPENGL	<i>Open Graphics Library</i>
OPTIS	<i>Ophthalmologic Proton Therapy Installation Switzerland</i>
PATRO	<i>Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology</i>
PMMA	PoliMetilMetaAcrilato
PMRC	<i>Proton Medical Research Center, University of Tsukuba Hospital, Japão</i>
PNPI	<i>Petersburg Nuclear Physics Institute, Saint Petersburg, Rússia</i>
PRAXIS	PRocesso para Aplicativos eXtensíveis InterativoS
ProCure PTC	<i>ProCure Proton Therapy Center, Oklahoma, EUA</i>
PROPLAN	Sistema Computacional para o Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares
PSI	<i>Paul Scherrer Institute, Suíça</i>
PTCOG	<i>Particle Therapy CoOperation Group</i>
RBE	<i>Relative Biological Effectiveness</i> ou Eficácia Efetiva Biológica
RFQ	<i>Radio Frequency Quadrupole</i> ou Radiofrequência Quadripolo
RPTC	<i>Proton Therapy Center, Munique, Alemanha</i>
SISCODES	Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia
SOBP	Spread-out Bragg Peak ou Pico de Bragg Modulado
SUS	Sistema Único de Saúde
TRIUMF	<i>Canada's National Laboratory for Particle and Nuclear Physics, University of British Columbia, Canadá</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
URD	<i>User Requirements Document</i> ou Documento de Requisitos do Usuário
UV	<i>University of Vienna, Áustria</i>
VMP	<i>Visible Man Project</i>
Voxel	<i>Volumetric Pixel</i> ou <i>Volumetric Picture Element</i> , no conjunto de dados tridimensional (matriz), cada elemento é chamado de <i>voxel</i>
WERC	<i>Wakasa Wan Energy Research Center, Japão</i>
WPTC	<i>Wanjie Proton Therapy Center, China</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo ocular: cortes transversos n. 19 e 20.....	5
Figura 2 - Modelo ocular colorido: corte transverso n. 20.....	6
Figura 3 - Principais interações do próton.....	9
Figura 4 - Curvas de doses para diferentes tipos de feixes na água.....	13
Figura 5 - Curva SOBP obtida por superposição de vários Picos de Bragg.....	14
Figura 6 - Dispositivo personalizado utilizado na protonterapia.....	15
Figura 7 - Leiaute das instalações do PMRC.....	25
Figura 8 - Esquema do olho humano.....	27
Figura 9 - <i>Gantry</i> Rotacional do PMRC.....	32
Figura 10 - <i>Gantry</i> Rotacional do PSI.....	34
Figura 11 - Fotos do ciclotron do CATANA, Itália.....	35
Figura 12 - Leiaute das instalações do CATANA, Itália.....	36
Figura 13 - Esquema do procedimento do tratamento.....	40
Figura 14 - Clips inserido cirurgicamente no paciente.....	40
Figura 15 - Paciente imobilizado para irradiação do bulbo ocular.....	41
Figura 16 - Diagrama de fluxo do processo do sistema de protonterapia na Universidade de Tsukuba, Japão.....	42
Figura 17 - Diagramas da estrutura do Geant4.....	45
Figura 18 - Diagrama de classe detalhado da <i>Hadrontherapy</i>	62
Figura 19 - Diagrama de classe detalhado da estrutura dos processos físicos da <i>Hadrontherapy</i>	63
Figura 20 - Categorias do CLHEP e suas dependências.....	64
Figura 21 - Foto da instalação de irradiação do CATANA.....	65
Figura 22 - Leiaute da instalação de irradiação do CATANA.....	66
Figura 23 - Modulador em anel real e simulado.....	67
Figura 24 - Colimador real e simulado.....	68
Figura 25 - Detalhamento dos elementos da instalação de irradiação do CATANA	70
Figura 26 - Tela do JAS3 com gráficos gerados em simulação.....	71
Figura 27 - Diagrama de processos do PROPLAN.....	73
Figura 28 - Tela principal do PROPLAN.....	74
Figura 29 - Diagrama de atividades do PROPLAN.....	75
Figura 30 - Detalhes de itens de menu do PROPLAN.....	76

Figura 31 - Tela principal do G4SISCODES, executado a partir do PROPLAN.....	79
Figura 32 - Tela do menu “Energia” do G4SISCODES, executado do PROPLAN	80
Figura 33 - Tela do menu “Dose” do G4SISCODES, executado do PROPLAN.....	81
Figura 34 - Tela do menu “Dose” do G4SISCODES, na execução da opção 1 “Gerar Saída - Dose Depositada por <i>Voxel</i> ”.....	82
Figura 35 - Execução do comando <i>run/beamOn 100</i> no modo interativo no menu “Run” do PROPLAN.....	83
Figura 36 - Execução do comando <i>run/beamOn 100</i> no modo <i>batch</i>	84
Figura 37 - Tela de visualização da linha de irradiação completa.....	85
Figura 38 - Tela de visualização do fantoma contendo o volume alvo (<i>detector</i>)...	86
Figura 39 - Tela de visualização do volume alvo (<i>detector</i>).....	87
Figura 40 - Telas de simulação: deslocamento do detector - fantoma - no eixo Y..	88
Figura 41 - Telas de simulação: deslocamento do detector - fantoma - no eixo X..	89
Figura 42- Telas de simulação: visualização do fantoma e detector aplicando diferentes medidas para o diâmetro do colimador.....	90
Figura 43- Telas de simulação: visualização do detector aplicando diferentes medidas para o absorvedor.....	91
Figura 44 - Pico de Bragg produzido sem modulação.....	93
Figura 45 - SOBP com rotação 360°.....	93
Figura 46 - Diagrama macro do Geant4.8.2p01 - <i>LowEnergy Electromagnetic</i>	97
Figura 47 - Diagrama da categoria <i>Hadronic</i> do Geant4.8.2p01.....	98
Figura 48 - SOBP - Modelo físico: <i>Hadronic</i>	100
Figura 49 - SOBP - Modelo físico: <i>Bertini</i>	101
Figura 50 - SOBP - Modelo físico: <i>Default ou Precompound</i>	101
Figura 51 - Partículas secundárias - modelo físico: <i>Bertini</i>	102
Figura 52 - Curva de isodose, sem modulação, colimador 1 mm e absorvedor 8 mm distância de 5 mm direita do centro da lente do olho.....	104
Figura 53 - Curva de isodose, sem modulação, colimador 1 mm e absorvedor 8 mm distância de 7 mm esquerda do centro da lente do olho.....	105
Figura 54 - Curva de isodose, sem modulação, colimador 3,5 mm e absorvedor 6 mm distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho.....	105
Figura 55 - Curva de isodose, com modulação, colimador 3,5 mm e absorvedor 6 mm distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho.....	106
Figura 56 - Curva de isodose, sem modulação, colimador 3,5 mm e absorvedor 6, 8 e 10 mm, distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho..	107
Figura 57 - Curva de isodose, com modulação, colimador 3,5 mm e absorvedor 6, 8 e 10 mm, distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho..	107

Figura 58 - Curva de isodose, com modulação, colimador 3,5 mm e absorvedor 8, 10 e 12 mm, distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho	108
Figura 59 - Curva de isodose, com modulação 60°, colimador 3,5 mm e absorvedor 6 mm distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho.....	109
Figura 60 - Curva de isodose, com modulação 60°, colimador 3,5 mm e absorvedor 6, 8 e 10 mm, distância de 5 a 7 mm direita do centro da lente do olho..	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparativo entre nêutrons e prótons.....	17
Tabela 2 - Instalações de protonterapia em operação.....	20
Tabela 3 - Instalações de hadronterapia em construção e em projeto.....	21
Tabela 4 - Número de pacientes tratados por protonterapia.....	23
Tabela 5 - Números de tratamentos realizados no PNPI de 1975 a 2004.....	24
Tabela 6 - Tratamento de tumores oculares.....	30
Tabela 7 - Dados técnicos do sistema sincrotron PMRC.....	37
Tabela 8 - Especificação do PATRO.....	37
Tabela 9 - Dados de simulação em função do raio interno do colimador e espessura do absorvedor.....	94
Tabela 10 - Dados das condições necessárias para a geração de um feixe direcionado a um melanoma ocular, exposto por unidade de tempo.....	96
Tabela 11 - Resultados incluindo partículas secundárias.....	100

RESUMO

A presente tese aborda o desenvolvimento de um conjunto de módulos computacionais, intitulado PROPLAN – Sistema Computacional para o Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares, seguindo princípios de *software* livre, com código aberto, para auxiliar o planejamento de protonterapia em enfermidades oculares malignas, a fim de otimizar e apoiar à tomada de decisão entre procedimentos radioterapêuticos. O *software* PROPLAN é uma ferramenta para otimização e customização de planos de tratamento aplicados a protonterapia ocular. O PROPLAN apresenta uma interface gráfica projetada a partir do código Geant4 (*GEometry ANd Tracking Toolkit*), onde são configurados os parâmetros do planejamento terapêutico, provido de dados de um experimento real de uma instalação em operação, constituída de seus principais elementos, que utiliza feixe de prótons para o controle de patologias oculares. O PROPLAN foi projetado e implementado por módulos integrados, sendo o G4SISCODES o *Módulo de Conversão* que converte arquivos de saída do código Geant4 para o formato do código do Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia - SISCODES. O *Módulo de Operação* emprega as bibliotecas do Geant4, da aplicação *Hadrontherapy* que foram adaptadas para que as informações de saída do Geant4 fossem integradas a um modelo de olho discretizado em *voxels* gerado no sistema SISCODES, onde se reproduz a distribuição espacial da dose em curvas de isodose. Neste ambiente computacional, foram executadas simulações computacionais, que resultaram na avaliação dos perfis de dose em profundidade e nas distribuições espaciais de dose para protocolos de protonterapia ocular. Outras simulações computacionais são apresentadas, abordando a aplicação de diferentes processos físicos e de configurações nos acessórios utilizados em aplicações clínicas, como: o absorvedor (*range shifter*), o sistema de modulação do feixe e o colimador. Os resultados são apresentados na forma de gráficos e distribuições espaciais de dose, envolvendo pico de Bragg modulado e curvas de isodoses. O PROPLAN demonstrou ser uma ferramenta útil no planejamento da protonterapia ocular. Tais investigações são motivadoras para a introdução desta técnica terapêutica no país.

Palavras chaves: Protonterapia; Radioterapia Ocular; Geant4.

ABSTRACT

This thesis presents a set of computational modules to assist proton radiotherapy planning in malignant ocular diseases, called PROPLAN - Computer System Planning for Proton Therapy in Ocular Tumors, in order to optimize and support decision making between radiotherapeutic procedures or treatment plans, according open source software principles. The software PROPLAN is a tool for optimizing and customizing treatment plans applied to ocular proton therapy. PROPLAN provides a graphical interface designed from code Geant4 (Geometry and Tracking Toolkit), which parameters of the planning are configured, providing data from an actual experiment installation in operation, consisting of its main elements, which applies a proton beam to control eye diseases. PROPLAN was designed and implemented by integrated modules in which the G4SISCODES is a conversion module that performs conversions of the output files from Geant4 code to the Computer System for Dosimetry in Radiotherapy - SISCODES. The operation module integrates the Geant4 libraries, from the application "Hadrontherapy", to the SISCODES. The Geant4 output information were adapted to the eye voxel model provided generated by the SISCODES system. The dose spatial distribution was reproduced by isodose curves. In this computing environment, simulations were performed, resulting in deep dose profiles and the spatial distribution for ocular proton radiotherapy protocols. Other computer simulations are presented, applying physical processes and distinct accessories configurations, used in clinical applications, like as: absorbing material or range shifter, modulation system and beam collimator. The results are presented as graphs and dose spatial distribution, involving modulated Bragg peak and isodoses. The PROPLAN proved to be a useful tool in planning for ocular proton beam radiation therapy. Such investigations are motivated the introduction of this treatment technique in the country.

Keywords: Proton therapy; Ocular Radiotherapy; Geant4.

1. INTRODUÇÃO

A presente tese trata do desenvolvimento de módulos computacionais para auxiliar o planejamento da protonterapia em enfermidades malignas oculares, a fim de otimizar e apoiar a tomada de decisão entre procedimentos radioterapêuticos ou planos de tratamentos de acordo com os princípios de *software* livre, com código aberto.

O código aplicado neste trabalho foi o Geant4 (*Geometry and Tracking Toolkit*), utilizado para simulação do transporte de partículas através da matéria e que consiste num conjunto de ferramentas para aplicações nucleares, médicas, de acelerador e de física do espaço. Desenvolvido por um comitê internacional, envolvendo países da Europa, Japão, Canadá e os EUA, bem como baseado no princípio de software livre, esse *framework* foi implementado na linguagem de programação C++ e explora técnicas avançadas de engenharia de *software* para alcançar transparência e flexibilidade nas implementações físicas. (AGOSTINELLI *et al*, 2003)

A técnica de protonterapia, estabelecida no final da década de 1950, foi difundida e está disponível nos EUA, na Europa, na Ásia e na África do Sul, sendo indicada, principalmente, para o tratamento de tumores na cabeça, cérebro, pescoço, olhos, pulmão, próstata, gastrintestinais e sarcomas. Em especial, é indicada para o tratamento de crianças com tumores, poupando-as de efeitos colaterais severos e traumas, inerentes à radioterapia convencional (radioterapia megavoltagem). Protocolos de protonterapia estão sendo desenvolvidos e aplicados também para o tratamento de câncer de mama. (MGH, 2006)

A protonterapia é o método de irradiação mais preciso e avançado, pois permite irradiar localmente o tumor, preservando os tecidos e órgãos circunvizinhos saudáveis. Dependendo da situação clínica, a protonterapia pode também ser aplicada em conjunto com outro tipo de terapia, como quimioterapia ou cirurgia. Em resumo, a protonterapia, possui as seguintes características:

- Processo de deposição em profundidade da energia da radiação ionizante adequado e superior ao de fótons, elétrons e nêutrons, pois atinge localmente o tumor, preservando mais os tecidos e órgãos circunvizinhos saudáveis.
- Tratamento não invasivo e indolor, que mantém a qualidade de vida do paciente durante o período de tratamento, devido aos mínimos efeitos colaterais apresentados.
- Padrão ouro para tratamento de tumores em cabeça e pescoço, cérebro, olhos, pulmão, próstata, gastrointestinais, sarcomas e em estudo, para mama (MGH, 2006).

- Padrão ouro para o tratamento de tumores cerebrais em crianças, poupando-as de efeitos colaterais severos e traumas.
- Possibilidade de manter associação com outras modalidades de tratamento de câncer.
- Redução do período de tratamento, que pode variar de um dia até sete semanas, dependendo do tipo de câncer e da área afetada.

1.1 Objetivos

O objetivo principal é o desenvolvimento de um conjunto de módulos computacionais integrados e aplicados ao planejamento da protonterapia ocular, definido como “Sistema Computacional para o Planejamento da Protonterapia em Tumores Oculares” e, por analogia, denominado PROPLAN.

1.2 Justificativa

A técnica de protonterapia está em expansão no mundo e ainda é inédita no Brasil. Nos centros de tratamento em funcionamento em diversos países, existem *softwares* proprietários, desenvolvidos na própria instituição ou adquiridos comercialmente. *Softwares* desenvolvidos em plataformas proprietárias não possuem sua codificação aberta para alterações ou customizações realizadas por terceiros, pois envolvem questões de propriedade tecnológica, patente e investimentos de aquisição de licenças e manutenção do código limitada à empresa proprietária.

A disponibilização dos códigos como *software* livre com código aberto, para a simulação de planejamento da protonterapia para tratamento ocular, possibilita o acesso de instituições de saúde e de centros de tratamento que não possuem recursos financeiros para investimentos em *software* proprietário a esta tecnologia. Com isto, estimula-se a implantação dessa promissora modalidade de radioterapia e a melhoria da qualidade dos tratamentos radioterápicos já implantados.

Segundo SCHULZ e SMITH (2007), os custos do tratamento de protonterapia podem ser reduzidos de 30 a 40% se as instituições investirem em medidas como a adoção de sistema de planejamento radioterápico padronizado, para diminuir o custo por licença de *software*, além de aumentar a eficiência no tratamento e otimizar as frações de tratamento.

O *software* PROPLAN é uma ferramenta para otimização e de apoio a tomada de decisão entre procedimentos radioterapêuticos ou planos de tratamento aplicados à protonterapia ocular. O emprego do Geant4, assim como das ferramentas de visualização

(*Open Graphics Library* - OPENGL) e de análise de dados simulados (*Abstract Interfaces for Data Analysis* - AIDA e *Java Analysis Studio* - JAS3) no presente trabalho, como um conjunto de ferramentas de software livre, viabiliza a concretização da proposta de implementação do PROPLAN.

O PROPLAN foi desenvolvido na plataforma do código Geant4, e um dos módulos construídos tem como finalidade integrar os dados resultantes das simulações do PROPLAN com o modelo de olho discretizado em *voxel* gerado no Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons baseado no Método Estocástico - SISCODES (TRINDADE, 2004). Este módulo de conversão de dados se faz necessário, uma vez que o SISCODES é implementado no código *Monte Carlo N-Particle Transport Code System* - MCNP, funcionalidade que amplia a utilização de sistemas desenvolvidos em diferentes plataformas.

A protonterapia é realidade em vários países, em nítida expansão e promissora na abrangência de sua aplicação, conforme demonstra a literatura (PTCOG, 2010b). Assim sendo, a presente tese representa uma semente para a motivação científica precursora da implantação da técnica no país.

1.3 Características Inovadoras

Neste trabalho são apresentadas as seguintes características inovadoras:

- A integração de uma base de dados nucleares com uma interface de parâmetros de planejamento da protonterapia para tratamento ocular, tendo como base a estrutura de uma linha de irradiação real.
- O desenvolvimento e disponibilização de módulos para auxiliar no planejamento da protonterapia, seguindo princípios de software livre, com código aberto. A ampliação do acesso a um sistema de planejamento radioterápico por instituições que não possuem recursos suficientes para adquirir licença e pagar por manutenções.
- O desenvolvimento de um módulo de conversão de dados entre duas plataformas diferentes, como o Geant4 e o MCNP, amplia a utilização das aplicações do PROPLAN e do SISCODES (TRINDADE, 2004), aproveitando os pontos fortes de cada plataforma e aplicações.
- A estrutura do PROPLAN foi implementada no ambiente Linux, agregando ferramentas a partir do conceito de *software* livre, e que poderá ser utilizada como apoio para planejamento radioterápico para outros tipos de feixes, como fótons e elétrons.

- O PROPLAN permite planejar o tratamento de forma personalizada, fato este que não é empregado nos hospitais atualmente.

1.4 Trabalhos Anteriores Relevantes

Para o desenvolvimento do PROPLAN foram fundamentais dois trabalhos descritos a seguir e anteriormente desenvolvidos no grupo de pesquisa NRI - Núcleo de Radiações Ionizantes, do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, na área de concentração Aplicações das Radiações na Biomédica.

1.4.1. O SISCODES

O desenvolvimento do SISCODES foi executado pelo aluno no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Bruno Machado Trindade, e foi objeto da defesa de mestrado em agosto de 2004. (TRINDADE, 2004)

O referido trabalho de TRINDADE (2004) descreve o desenvolvimento do SISCODES, ferramenta para elaboração e simulação de planejamentos computacionais tridimensionais em radioterapia por nêutrons e fótons baseado em método estocástico. Os módulos “Administrativo”, “Criação do Modelo de *Voxels*” e “Marcação das ROIs” foram implementados. Os módulos referentes à execução do plano de tratamento e de apresentação dos resultados da simulação em formas de diagramas (DVH *Dose-Volums Histograms* - Histogramas Dose-Volume; DHI *Dose Homogeneity Index* - Índice de Homogeneidade de Dose), em curvas de isodoses e índices baseados em modelos físicos e biológicos, foram apresentados em formatos de protótipo e de desenho de interfaces, e não foram implementados no trabalho de mestrado do autor. Atualmente, essas funcionalidades estão em desenvolvimento no trabalho de doutorado do autor.

O SISCODES funciona como interface para o código MCNP, utilizado para simulação nuclear baseado em modelo estocástico, onde a trajetória de cada partícula gerada é simulada, permitindo o cálculo de sua interação com a matéria. No SISCODES, o modelo de *voxels* é convertido para o formato compatível com o MCNP. Assim, a interação da radiação gerada no tratamento radioterápico é simulada sendo transportada pelos elementos de *voxels*, preenchidos pelos elementos químicos constituintes dos tecidos com sua respectiva densidade. (TRINDADE, 2004)

1.4.2 Modelo Computacional do Olho

A estrutura do modelo ocular empregado neste presente trabalho foi baseada no modelo descrito em MOURÃO e CAMPOS (2007). O modelo de *voxel* da região ocular é composto por 82 x 100 x 43 *voxels*, não-isotrópico que corresponde a um volume de 41 x 50 x 38,7 mm³, representando uma matriz cujo elemento de volume tem dimensões de 0,5 x 0,5 x 0,9 mm³, de acordo com MOURÃO e CAMPOS (2007).

Esse modelo foi originado do projeto denominado *Visible Man Project - VMP* (2008), adaptado e importado para o SISCODES. O SISCODES possui módulos de criação de modelos volumétricos de *voxels* a partir de uma sequência de imagens de corte, e de tratamento de imagem, onde o modelo foi convertido para uma matriz de imagem em tons de cinza pelo módulo de tratamento de imagem do SISCODES. Na Figura 1 é apresentado o modelo ocular, nos cortes transversos números 19 e 20.

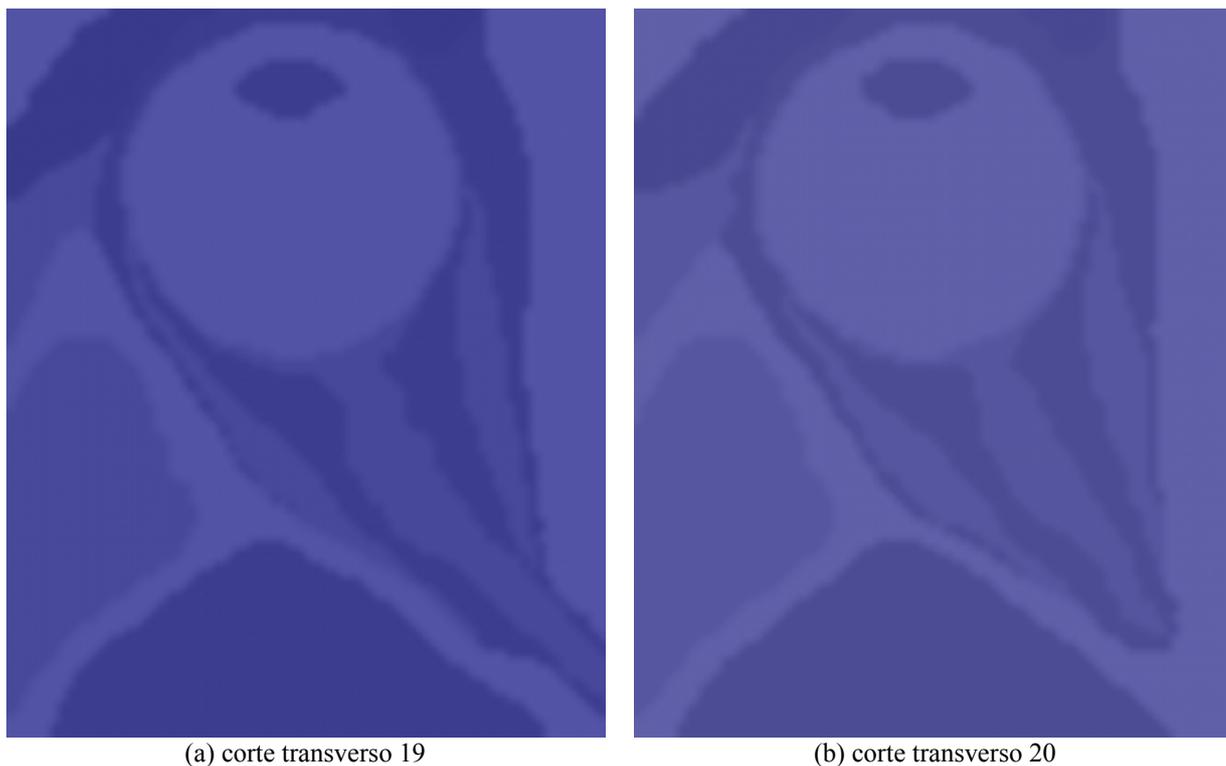


FIGURA 1. Modelo ocular: cortes transversos n. 19 e 20.
Fonte: Imagens geradas no SISCODES em abril de 2010.

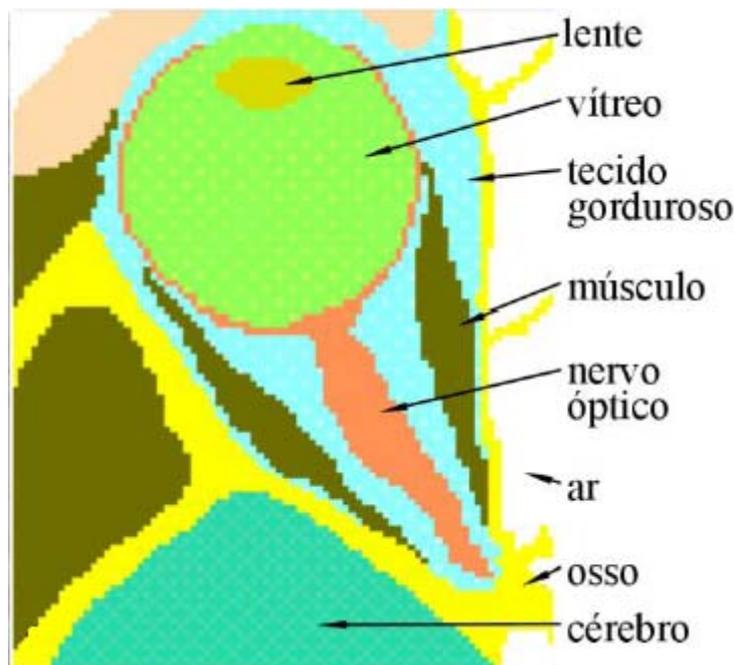


FIGURA 2. Modelo ocular colorido: corte transversal n. 20.
 Fonte: Reprodução de MOURÃO (2008)

O modelo tridimensional da região ocular do SISCODES é composto por *voxels* pela sobreposição de 43 cortes transversos do modelo VMP (2008). Conforme apresentado na Figura 2, original de MOURÃO (2008), as principais estruturas da região ocular estão representadas no referido modelo, como bulbo ocular, músculos e nervo óptico.

De acordo com MOURÃO (2008), utilizando a ferramenta “gera_modelo” do SISCODES, foi possível identificar os doze diferentes tecidos que compõem as imagens de corte, aplicando cor em cada pixel das 43 imagens de corte transversal da região ocular, sendo que cada cor corresponde a um tecido específico. MOURÃO (2008) descreve detalhadamente o modelo de olho:

“...o modelo composto por 82 x 100 x 43 voxels é um modelo não-isotrópico que representa um volume de 41 x 50 x 38,7 mm³ (x, y, z), composto por uma matriz cujo elemento de volume tem dimensões de 0,5 x 0,5 x 0,9 mm³. Portanto, a região selecionada possui uma largura de 41 mm (eixo x), uma profundidade de 50 mm (eixo y) e uma altura de 38,7 mm (eixo z), definida por 43 cortes de 0,9 mm. Neste modelo encontram-se diferenciados os principais tecidos da região ocular: o tecido ósseo, o tecido adiposo, o tecido muscular, o tecido cerebral, a lente do olho, a córnea, o vítreo, a esclera, a coróide, a retina, a pele e o ar.” (MOURÃO, 2008, p.87-88)

1.5 Organização da Tese

A presente tese está estruturada em seis capítulos, incluindo as referências bibliográficas. O Capítulo 1 introduz o leitor ao tema da tese; detalha o trabalho e apresenta as características inovadoras da proposta; referencia trabalhos anteriores relevantes; especifica os objetivos e apresenta a justificativa para o desenvolvimento da tese. O Capítulo 2 trata da revisão de conceitos e do cenário atual, abordando informações sobre: conceitos físicos da interação de partículas carregadas com a matéria; comparação entre os tipos de radioterapia; a incidência de câncer no Brasil; centros de tratamento de protonterapia no mundo, em especial os centros de tratamento de doenças oculares; aceleradores utilizados em protonterapia, *softwares* proprietários de planejamento da protonterapia e o código Geant4. O Capítulo 3 descreve a metodologia aplicada no trabalho, abrangendo etapas de desenvolvimento de *software*. Nos Capítulos 4, 5 e 6 são expostos os detalhes dos módulos desenvolvidos e os resultados alcançados. No Capítulo 7 apresentam-se as conclusões e perspectivas em relação ao trabalho. O capítulo de Referências Bibliográficas apresenta as fontes utilizadas para a elaboração desta tese. Os Anexos A - Requisitos do Usuário (URD) e B - Especificação dos Requisitos e Desenho do Software, são documentos integrantes e referenciados no Capítulo 3 - Metodologia; os Anexos C, D e E são cópias das primeiras páginas de trabalhos publicados.

2. ESTADO DA ARTE

2.1 Conceitos Físicos da Interação de Partículas Carregadas com a Matéria

Os diversos tipos de radiação ionizante interagem diferentemente com a matéria. Assim, alguns tipos de radiação são mais penetrantes que outros. Nêutrons como partículas não carregadas, raios X ou gama podem atravessar a matéria interagindo e perdendo energia através de uma ou poucas colisões. Estas partículas são mais penetrantes, obtendo maior alcance na matéria do que as partículas carregadas. As partículas carregadas interagem muito intensamente com a matéria, principalmente com os elétrons orbitais, devido à sua carga e massa e conseqüentemente pela interação com o campo de força *coulombiano*.

A energia dos prótons é perdida principalmente por interações com os elétrons e o núcleo dos átomos, além de possíveis reações nucleares. A perda de energia por interação com os elétrons é o efeito dominante para os prótons, cuja faixa de energia incidente está entre 50 e 250 MeV.

Os principais tipos de interações dos prótons são ilustrados na Figura 3. Na Figura 3(a), os prótons perdem energia por inúmeras interações de ionização e excitação com elétrons, depositando energia em processos randômicos que desencadeiam flutuações estatísticas do número de colisões e de energia transferida em cada colisão. Esse evento é denominado como *energy straggling* ou *range straggling*.

Os prótons possuem massa muito maior do que a dos elétrons e, por esta razão, perdem somente uma pequena parte de sua energia numa única interação, sendo defletidos por pequenos ângulos em cada interação (Figura 3(b): interação coulombiana). Conseqüentemente, os feixes de prótons percorrem aproximadamente um caminho retilíneo pela matéria, ao contrário do que ocorre com feixes de fótons ou de elétrons.

Ângulos de espalhamento amplos são notados nas colisões elásticas de prótons com núcleo de massa equivalente ou maior, ocorrendo maior perda de energia e possível remoção do próton primário. Na Figura 3(c) representa-se a colisão elástica nuclear e na Figura 3(d) ilustra-se a interação inelástica nuclear. Esta ocorre com prótons de alta energia e produz partículas secundárias como prótons, nêutrons, elétrons, beta e gama. Os prótons primários são perdidos na interação.

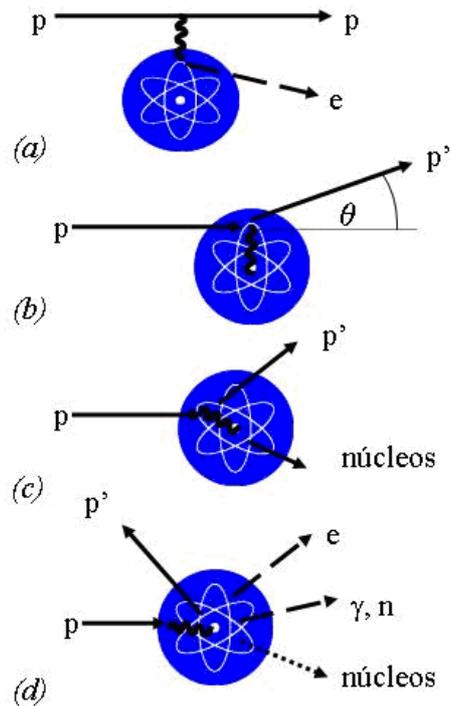


FIGURA 3. Principais interações do próton: (a) ionização e excitação; (b): espalhamento múltiplo - interação coulombiana; (c): colisão elástica nuclear; e, (d): interação inelástica nuclear - reações nucleares.

Fonte: Adaptação de SCHULTE (2006)

Para complementar a abordagem sobre a interação de prótons com a matéria, as seguintes grandezas devem ser consideradas: (EVANS, 1985)

a) *Straggling*: partículas carregadas idênticas, com a mesma velocidade inicial, não obtêm o mesmo alcance (*range*). Os alcances observados de partículas individuais originados de qualquer fonte monoenergética deverão apresentar uma distribuição normal (*gaussiana*), em relação ao alcance médio. O desvio padrão para esta distribuição é da ordem de 1% para raios α (polônio) em qualquer absorvedor. Em 1912, Darwin identificou corretamente essa distribuição como decorrente da flutuação estatística das colisões individuais entre a partícula carregada e os elétrons e nomeou o efeito como *range straggling*.

b) *Energy Straggling*: refere-se a variações na energia apresentada no feixe inicial de partículas monoenergéticas depois da passagem através de um absorvedor. Sendo A_x o número médio de colisões por unidade de comprimento da trajetória, e cuja energia transferida está entre Q_x e $Q_x + dQ$. Então, a partir da teoria clássica da colisão de Bohr, pode-se avaliar A_x em cm, como:

$$A_x = N \times Z \times d\sigma = \left(\frac{2\pi \times z^2 \times e^4}{m_0 \times V^2} \right) \times N \times Z \left(\frac{dQ}{Q_x^2} \right) \quad (1)$$

onde, N - Número de Avogadro;
 Z - Número Atômico do absorvedor;
 σ - densidade do absorvedor;
 Q - energia transferida;
 ze - carga da partícula incidente;
 m_0 - massa em repouso da partícula incidente;
 V - velocidade da partícula incidente.

A energia transferida na distância Δr , deverá ser:

$$\Delta E = (Q_1 \times A_1 \times \Delta r) + (Q_2 \times A_2 \times \Delta r) + \dots \quad (2)$$

E, a energia transferida por unidade de comprimento da trajetória:

$$\frac{\Delta E}{\Delta r} = \sum_x Q_x \times A_x \quad (3)$$

c) *Range Straggling*: parâmetro para raios α no ar, para a equação (3), tem-se que, α_0 é aproximadamente linear com R (*range* médio) e pode ser representado com $\pm 10\%$, ou seja:

$$\alpha_0 \cong 0,015 \times R \quad (4)$$

d) *Straggling for protons* (*straggling* para prótons): a partir da teoria para α , pode-se inferir valores para parâmetros de *range straggling*. Para partículas com a mesma velocidade inicial V_0 , mas diferentes massa M e carga ze , como segue:

$$\alpha_0 = \left(\frac{\sqrt{M}}{z^2}\right) \times \left(\frac{1}{N \times Z}\right) \times F_1(V_0, I) \quad (5)$$

$$R = \left(\frac{M}{z^2}\right) \times \left(\frac{1}{N \times Z}\right) \times F_2(V_0, I) \quad (6)$$

$$\frac{\alpha_0}{R} = \left(\frac{1}{\sqrt{M}}\right) \times F_3(V_0, I) \quad (7)$$

onde: F_1 , F_2 e F_3 são funções da velocidade inicial V_0 , e a média geométrica do potencial de excitação e ionização I , que caracterizam o absorvedor.

Para partículas com a mesma V_0 ,

$$\frac{\left(\frac{\alpha_0}{R}\right)_M}{\left(\frac{\alpha_0}{R}\right)_{\text{raios_alfa}}} = \frac{\sqrt{4}}{M} \quad (8)$$

A equação (8) não é válida para íons pesados, como fragmentos de fissão, pois ocorrem interações nucleares envolvendo grande transferência de energia e conseqüentemente aumenta consideravelmente o *straggling*. Prótons deverão ter cerca de duas vezes o parâmetro *range straggling* em relação à partícula α , com mesma V_0 e *range*.

e) *Bragg Ionization Curve* (curva de ionização *Bragg*): no feixe colimado de raios α ou de partículas similares, a relação gráfica entre a média da ionização específica e a distância da fonte é denominada curva de *Bragg*. A curva de *Bragg* difere no princípio da ionização específica de cada partícula individual e é gerada após um grande número de partículas individuais, incluindo efeitos de *straggling* e com uma acentuada “cauda” muito além do alcance médio. Esta curva pode ser construída pela combinação de curva de ionização específica para uma partícula com distribuição *straggled* de *ranges* reais.

Sendo,

x = alcance da partícula individual

dn = número de partículas com alcance entre x e $x + dx$

r = distância da fonte

$i(x-r)$ = ionização específica ao longo da trajetória da partícula individual, a uma distância $(x-r)$ do final de sua trajetória

$I(r)$ = curva de *Bragg* - ionização média por unidade de comprimento da trajetória

Então,
$$d[I(r)] = [i(x-r)] \times \frac{dn}{n_0} \quad (9)$$

A principal causa da perda de energia das partículas carregadas quando atravessam um material é a ionização, representando cerca de 94% da deposição de dose para feixe de prótons no absorvedor, sendo tratadas como não relativistas. A taxa de perda de energia por unidade de comprimento, dita *stopping power* (poder de freamento) ou $S(E)$, é a perda de energia para partículas carregadas num dado absorvedor. $S(E)$ é definida como a quantidade de energia dE transferida para o material ao longo da distância dx percorrida pela partícula dentro do mesmo. (EVANS, 1985)

$$S(E) = \frac{-dE}{dx} \quad (10)$$

O valor do *stopping power* depende do tipo e energia da partícula e da propriedade do material, sendo que a densidade de ionização da trajetória é proporcional ao *stopping power* do material. O *stopping power*, isto é, a densidade de ionização, usualmente cresce ao longo da trajetória e alcança o máximo no Pico de *Bragg* (*Bragg Peak*), e decresce rapidamente para zero.

A equação que descreve a perda de energia ou *stopping power* no material por ionização é conhecida como equação de Bethe-Bloch, sendo aplicada para pions, prótons e partículas pesadas: (McDERBY, 2001)

$$\frac{-dE}{dx} = \left(\frac{4\pi \times z^2 \times e^4}{m_0 \times V^2} \right) \times N \times B \quad (11)$$

sendo:

$$B = Z \left[\ln \left(\frac{2 \times m_0 \times v^2}{I} \right) - \ln \left(\frac{1-v^2}{c^2} \right) - \frac{v^2}{c^2} \right] \quad (12)$$

Onde, V é a velocidade da partícula incidente, ze é a sua carga, x distância percorrida pela partícula no trajeto, E energia da partícula, N representa a densidade dos átomos do absorvedor ($\text{átomos} \times \text{cm}^{-3}$), Z representa o seu número atômico e I representa a média do potencial de excitação e ionização.

A equação demonstra que a taxa de perda de energia: não depende da massa da partícula, e sim de sua carga; é proporcional ao quadrado da carga da partícula z^2e^2 ; e é inversamente proporcional ao quadrado da velocidade, resultando em um aumento acentuado da dose no Pico de Bragg.

2.2 A Protonterapia

Para a realização da protonterapia, prótons são acelerados em velocidades específicas, isto é, em energias específicas, em aceleradores de partículas carregadas. As energias de incidência dos prótons determinam qual a profundidade atingida pelo feixe de prótons e como sua energia será depositada ao longo do percurso.

Os prótons movem-se pela matéria perdendo energia por interações *coulombianas* com os elétrons orbitais e por interações nucleares, apenas uma pequena fração de energia é transferida através das interações nucleares. De modo geral, as interações nucleares ao longo da trajetória dos prótons no tecido são responsáveis pela atenuação contínua do feixe de cerca de 1,5% por centímetro. Essas interações influenciam a forma e a distribuição de energia das partículas secundárias, assim como diminuem o número de prótons primários no feixe. As interações nucleares tornam-se mais relevantes, quanto maior for a energia do feixe de prótons incidente. Segundo METZ (2006) aproximadamente 21% da energia perdida por um feixe de prótons de 250 MeV na água se deve às reações nucleares inelásticas. Essa parcela decresce para 4% para um feixe incidente de 70 MeV.

A energia perdida no percurso é pequena e constante até a proximidade do alcance final do feixe de prótons, onde a energia residual é depositada em uma curta distância. Nesta região, onde os prótons alcançam seu alvo, ocorre a máxima interação com elétrons orbitais. A máxima energia é liberada no volume alvo determinado e representada pela curva

conhecida como pico de Bragg, conforme ilustrado na Figura 4. Assim, a energia incidente do feixe de prótons pode ser precisamente controlada para maximizar a dose no tumor ou em outros tecidos alvos. Desta forma, as células saudáveis circunvizinhas sofrem significativamente menor dano do que as células alvo.

A dose absorvida (D_T) é a grandeza dosimétrica de referência para radioterapia, que é definida pela energia média depositada em um determinado órgão ou tecido (T), dividida pela massa deste órgão ou tecido, dada pela equação 13:

$$D_T = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (13)$$

onde, ε é a energia média depositada pela radiação ionizante num volume de massa m . A dose absorvida é expressa em $Joules \times kg^{-1}$ e o nome especial para esta unidade é *Gray* (Gy).

A curva de dose absorvida em função da espessura do absorvedor mostra um pico de Bragg típico, cuja largura depende da energia espalhada e do material do absorvedor. Como apresentado na Figura 4, a região inicial da curva de dose prótons, antes do pico de Bragg, apresenta uma distribuição praticamente constante e representa cerca de 30% da dose máxima. A região do pico de Bragg é bastante estreita e sua ocorrência em profundidade depende da energia do feixe, isto é, se a energia do feixe é maior, o pico de Bragg surge mais profundamente no tecido. (METZ, 2006)

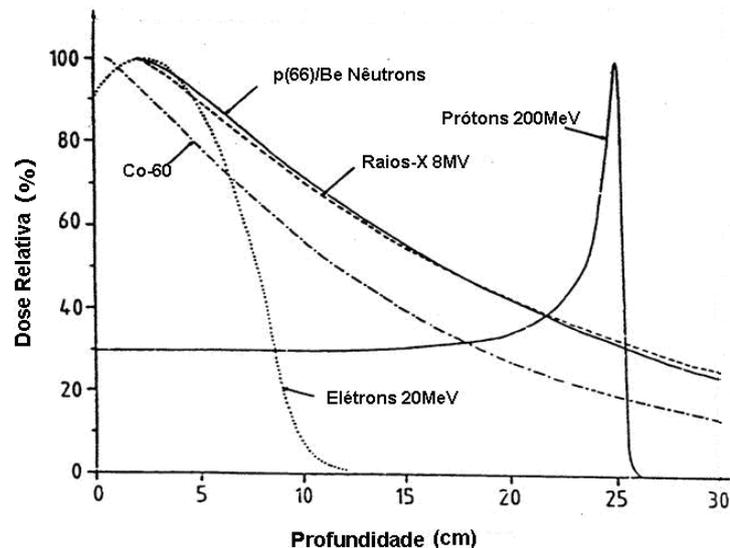


FIGURA 4. Curvas de doses para diferentes tipos de feixes na água.
Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2001)

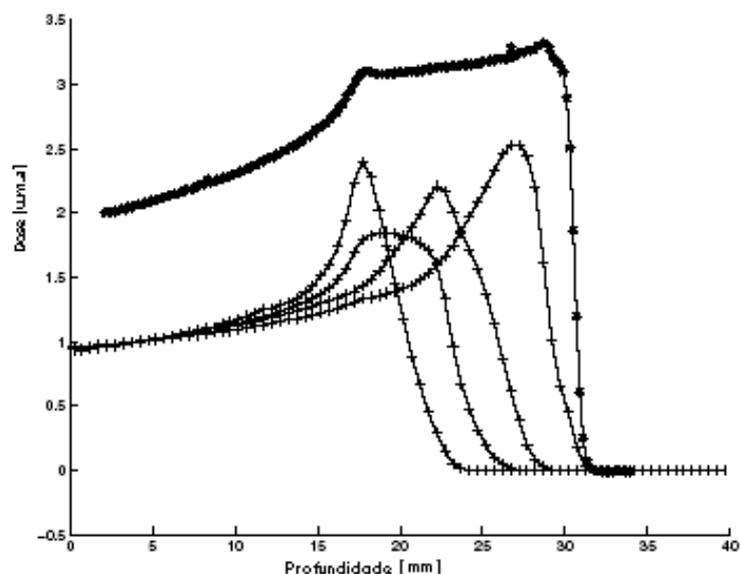


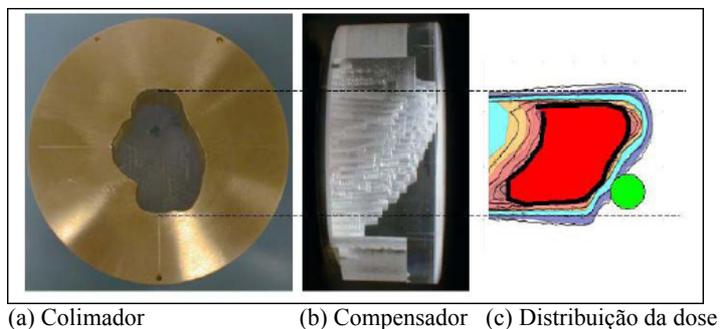
FIGURA 5. Curva SOBP obtida por superposição de vários picos de Bragg.
 Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2004b)

Para a irradiação de volumes alvos, pela variação controlada da energia durante a irradiação, pode acontecer a superposição de diferentes picos de Bragg, e a obtenção do feixe de energia modulado (curva SOBP - *Spread-out Bragg Peak*). Assim, aumenta a região de ocorrência do pico de Bragg, que é formada por feixes de energias próximas, de maneira que abrange a largura do volume alvo, como ilustrado na Figura 5. A modulação pode ser conseguida de duas maneiras: a primeira pela interposição, ao longo do percurso, de material absorvente com espessuras variadas e a segunda é baseada na modulação da energia do feixe durante a irradiação.

Pelo fato do próton ser uma partícula carregada, o feixe pode ser colimado de maneira pontual no formato de um lápis (*pencil beam*). A varredura com feixe lápis ou *scanned pencil* permite atingir precisa e rapidamente qualquer região do alvo. Sendo assim, feixes de prótons permitem tratamento conformacional de grande precisão (AMALDI, 2004). Como a profundidade de deposição de dose depende da energia incidente dos prótons, para alcançar uma profundidade maior que 25 centímetros, a energia inicial não pode ser menor que 200 MeV. Por sua vez, um feixe de 60 MeV alcança cerca de três centímetros.

Diversos acessórios são utilizados para formar e posicionar o feixe de prótons para cada tratamento. Estes acessórios devem ser corretamente configurados e verificados antes do tratamento, com aplicação de um planejamento detalhado, conforme SLATER (1991). Basicamente, ao longo da trajetória do feixe de prótons, são colocados quatro dispositivos que adaptam a irradiação à forma do tumor e protegem ao máximo os tecidos sadios adjacentes, a saber: absorvedor, para adaptar a profundidade de penetração do feixe; modulador, para

espalhar a deposição de energia e abranger todo o tumor; colimador, para moldar lateralmente a forma de deposição de energia; e, o compensador, para modificar a deposição da dose em profundidade, conforme ilustrados na Figura 6. (BUSSIÈRE, 2005)



(a) Colimador (b) Compensador (c) Distribuição da dose

FIGURA 6. Dispositivo personalizado utilizado na protonterapia.

Fonte: Reprodução de BUSSIÈRE (2005)

Durante a protonterapia, para reduzir a quantidade de radiação recebida pelos tecidos saudáveis e direcionar os feixes de prótons para o alvo, dispositivos de diferentes tamanhos são arranjados em uma geometria, de maneira que a forma do campo de irradiação tenha a geometria do alvo, conforme ilustrado na Figura 6.

Para as aplicações clínicas do feixe de prótons devem ser observadas as seguintes interações:

- A produção de elétrons secundários (raios delta) a partir de interações de ionização. Sabe-se que a energia máxima dos raios delta para prótons de 250 MeV no tecido é pequena, sendo que o alcance de 2,0 mm destas partículas garante que o equilíbrio de seu fluxo seja rapidamente atingido.
- A perda de prótons primários antes do término do seu alcance, devido às interações nucleares e o surgimento de partículas secundárias, depende tanto da espessura do material atravessado quanto da energia incidente.
- A ocorrência de interações nucleares elástica e inelástica com prótons de energia abaixo de uma centena de MeV, em geral não é levada em consideração para o cálculo da dose absorvida em situações clínicas.

O impacto biológico de diferentes feixes de radiação é determinado em termos da Eficácia Biológica Relativa (*Relative Biological Effectiveness* - RBE). O RBE de prótons é proporcional à razão entre a dose requerida para produzir um efeito específico, utilizando radiação de referência (fótons ^{60}Co) e a dose requerida de prótons para produzir o mesmo efeito. Considerando o valor do RBE, conforme TERNIER (2006), os prótons possuem efeitos biológicos no tecido comparáveis aos raios X de alta energia, utilizados na radioterapia convencional. Dados experimentais demonstram que a aplicação do valor do RBE para

prótons (1,1) é razoável. Entretanto, segundo experimentos, existe uma “região quente” (*hot region*), que se localiza a poucos milímetros antes do final da curva SOBP, cujo valor do RBE é mais alto, (PAGANETTI e SCHMITZ, 1996). Para PAGANETTI (2002), essa especificidade deve ser considerada no planejamento do tratamento, em particular, se houver estruturas críticas próximas. O autor afirma que ainda é necessário realizar mais experimentos para determinar a variação de valores do RBE nos tecidos desta região da curva.

2.3 Comparação entre os Tipos de Radioterapia

A protonterapia possui vantagens sobre a radioterapia por fótons, pois permite preservar os tecidos sadios circunvizinhos ao tumor. As células saudáveis circunvizinhas sofrem danos significativamente menores que as células-alvo; por esse motivo, malignidades localizadas próximas a estruturas críticas do corpo humano são indicadas para o tratamento de protonterapia. (MGH, 2006).

Esta característica de deposição de energia proporciona maior controle e precisão espacial e, com isto, maior flexibilidade no gerenciamento do tratamento. Devido à melhor distribuição espacial da dose de prótons, o médico pode ampliar a dose no tumor enquanto diminui a dose nos tecidos normais ao redor, permitindo maior controle do processo terapêutico.

2.3.1 Comparação entre Radioterapia por Feixes de Nêutrons e por Feixes de Prótons

Nêutrons e prótons são partículas nucleares com massas aproximadas. Entretanto, os nêutrons não possuem carga e os prótons são partículas carregadas, o que resultam em diferentes propriedades físicas e efeitos biológicos. As propriedades dos tratamentos e as características da instalação de radioterapia por nêutrons e prótons da *Medical Radiation Group* - MRG do *iThemba Labs*, na África do Sul, são apresentadas de forma comparativa na Tabela 1.

A distribuição espacial de dose de nêutrons rápidos é semelhante àquela apresentada na radioterapia por megavoltagem, porém os efeitos biológicos oferecem vantagens radiobiológicas no tratamento de certos tipos de tumores. Enquanto a vantagem do uso de prótons está na distribuição espacial da dose, nenhuma vantagem radiobiológica pode ser observada na comparação entre prótons e fótons, considerando a mesma dose absorvida.

TABELA 1. Comparativo entre nêutrons e prótons

	NÊUTRONS	PRÓTONS
Tipo de partícula.....	Neutro, massa=1 u	Carregado positivamente, massa=1 u
Produção [energia].....	Reações Nucleares [40-70 MeV prótons ou deutérios no berílio]	Energia do Acelerador [60-250 MeV]
Interações com tecidos.....	Nuclear (principalmente no hidrogênio)	Elétrons
Número de centros de tratamento em 2006.....	15 (9 - alta energia)	23 (14 - alta energia)
Emissão dos feixes.....	Vertical, horizontal, principalmente feixes isocentricos. No MRG – Feixes isocentricos, colimador variável.	Horizontal, vertical, feixes isocentricos; feixes ativos espalhados. No MRG - Horizontal, colimadores fixos.
Principal vantagem clínica.....	Efeitos biológicos Aplicação em lesões de crescimento lento.	Distribuição da dose Aplicação em lesões próximas a estruturas críticas.
Número de pacientes tratados no mundo (2006)	22.000 (estimativa)	44.562
Tipo de Lesões.....	Somente lesões malignas Glândulas salivares, sinus paranasal, cabeça e pescoço, sarcoma tecido mole, sarcoma uterino, próstata, melanoma, tumor ósseo, mama.	Lesões benignas e malignas Melanoma uveal, adenoma pituitário, meningioma, próstata, má formação arteriovenosa, cervix, neuroma acústico, sinus paranasal, condrosarcoma.

Fonte: Adaptação de MRG (2008).

Alguns tumores são de crescimento lento e o tempo na fase de divisão do ciclo celular é relativamente curto, fase em que as células são mais sensíveis à radiação. Esses tumores são resistentes à irradiação por feixes de fótons, porém são menos resistentes à irradiação por feixes de nêutrons, que são mais efetivos na cura destes tipos de tumores. Como exemplos de tumores que são efetivamente tratados por nêutrons: tumores das glândulas salivares, de mama e alguns tipos de tumores de tecidos moles. Entretanto, por causa dos danos causados no tecido normal circunvizinho ao tumor, o sistema isocentrico é essencial para que o paciente possa ser irradiado em diferentes ângulos. Assim, a dose é concentrada no tumor, reduzindo a dose no tecido normal.

Os prótons de energia elevada são particularmente apropriados para tratar câncer ou outros tumores benignos que estão próximos a estruturas sensíveis, onde outras formas de radiação podem causar maiores danos no tecido normal. Esta característica se deve ao fato de prótons poderem ser dirigidos e focalizados com maior precisão, determinando exatamente a energia para atingir o alvo desejado, protegendo sobremaneira os órgãos e tecidos saudáveis. Isso permite a aplicação de altas doses no tumor em um menor fracionamento e melhores chances de cura.

2.3.2 Comparação entre Radioterapia por Feixes de Raios X e por Feixes de Prótons

A principal diferença entre o feixe de prótons e o de raios X está em suas propriedades físicas, o que acarreta alterações importantes na definição do tratamento do paciente. Prótons são partículas carregadas positivamente que penetram na matéria em uma profundidade

definida de acordo com a energia do feixe. Raios X são ondas eletromagnéticas de alto poder de penetração, que não possuem massa ou carga e são capazes de penetrar através do tecido enquanto perdem energia. (METZ, 2002)

CHALAIRE (2004) descreve que a principal vantagem dos prótons em relação aos fótons é a maneira como sua energia é depositada no percurso do feixe, sem levar em consideração a profundidade do tumor. Os raios X que são utilizados na radioterapia, a profundidade da dose máxima de radiação liberada está entre 0,5 cm a 3,0 cm, dependendo da energia utilizada. Como o tumor normalmente está localizado mais profundamente do que este intervalo, a dose mais alta é, invariavelmente, liberada nos tecidos normais, anteriores ao tumor. O tumor é sempre tratado na região do feixe onde a energia depositada é decrescente. Os raios X também liberam doses nos tecidos normais posteriores ao alvo, por isso a ocorrência de efeitos colaterais é mais elevada.

Prótons depositam menor fração de dose antes de atingir o tumor, havendo uma concentração de dose no volume tumoral e praticamente cessa a liberação de dose logo após o alvo. Este mecanismo resulta em menor dose nos tecidos normais circunvizinhos e dose mais alta no tumor, resultando em menor ocorrência de efeitos colaterais. A possível maior dose liberada no volume tumoral resulta em maior controle do tumor e aumenta a probabilidade de sobrevivência do paciente.

2.4 Centros de Protonterapia

Em 1946, Robert Wilson propôs a aplicação de feixes de prótons em tratamentos clínicos de radioterapia. Os primeiros testes foram realizados na região intracraniana, utilizando protocolos simples de dose. Os primeiros tratamentos com prótons e hélio foram realizados nas seguintes instalações: Universidade da Califórnia, em Berkeley (EUA), em 1954; Universidade de Uppsala, na Suécia, em 1957; *Massachusetts General Hospital - MGH*, EUA, em 1961; Instituto de Pesquisa de Física (*Physics Research Institute*), Dubna, Rússia, em 1964 e Instituto de Física Experimental e Teórica (*Institute for Experimental and Theoretical Physics*), Moscou, Rússia, em 1969.

Depois de decorridos mais de 50 anos de aplicação da radioterapia por feixes de prótons, os benefícios clínicos em relação à radioterapia convencional foram considerados relevantes, confirmados em estudos por KRENGLI *et al* (1998) e DEVITA *et al* (2001), e resumidamente são descritos a seguir:

- Aumento no controle do tumor, devido à deposição maior de dose no volume alvo.

- Redução de ocorrência de efeitos colaterais relacionados ao tratamento, devido à precisão da dose liberada no alvo, resultando em quantidade limitada de radiação liberada em tecidos sadios adjacentes (fator relevante no tratamento de câncer pediátrico).
- Prótons em comparação com fótons liberam metade da dose nos tecidos sadios. Por esse motivo, a aplicação da quimioterapia, em conjunto com a protonterapia, produz efeitos colaterais menores do que em conjunto com radioterapia por fótons.
- Aumento da taxa de sobrevivência de pacientes para muitos tipos de tumores, devido ao maior controle local do tumor.
- Aumento da dose no tumor, reduzindo o fracionamento do tratamento do paciente. O tratamento é concluído em um curto período de tempo, com custo mais baixo e com a liberação da vaga mais rápida, possibilitando tratar maior número de pacientes por instalação.

O aumento da construção de novos centros de protonterapia coincide com o avanço tecnológico nas áreas de imagens médicas e de processamento computacional. No início da década de 70, o avanço nas técnicas de obtenção de imagens médicas aprimorou a qualidade do contraste da imagem, a resolução espacial e a precisão para a visualização e localização do tumor, aspecto fundamental para a protonterapia; além disso, houve o desenvolvimento de computadores mais potentes e mais rápidos para o processamento dos planejamentos de tratamento.

No mundo, fatores como o desenvolvimento da radiobiologia e o surgimento de computadores mais potentes para aplicações sofisticadas de planejamento de tratamento radioterápico contribuíram para justificar o investimento em instalações de protonterapia. Para CHALAIRE (2004) o surgimento de novos centros de tratamento de protonterapia nos EUA pode ser atribuído a:

- Publicação de estudos clínicos bem sucedidos.
- Reconhecimento como procedimento médico seguro em 2001, pelo FDA (*U. S. Food and Drug Administration*), pelo *American Medical Association* e pelo *Medicare* (EUA) e incluído na cobertura de planos e seguros de saúde para tratamento em hospital.
- Investimentos de centenas de milhões de dólares do governo dos EUA em aceleradores de partículas.
- Tratamento reconhecido e utilizado em diversos países, aumentando o interesse de maior número de fornecedores para projetar e construir instalações, fabricar equipamentos e desenvolver *softwares* específicos.

As principais características das instalações de protonterapia em operação no mundo são apresentadas na Tabela 2. Os grandes centros que produzem prótons de energia na faixa de 160-250 MeV alcançam tumores profundos. O alcance médio para uma energia de 200 MeV é cerca de 26 centímetros, ultrapassando 38 centímetros para 250 MeV.

TABELA 2. Instalações de protonterapia em operação

Instalações de protonterapia - Energia <90MeV (Todos aceleradores são ciclotron)				
Local	País	Energia Clínica Máx. (MeV)	Profundidade no Músculo ICRU (cm)	Direção Feixe
Davis CA	EUA	60	3,1	Horizontal
Clatterbridge	Reino Unido	62	3,3	Horizontal
Nice	França	65	3,6	Horizontal
Villigen	Suíça	72	4,4	Horizontal
Vancouver	Canadá	72	4,4	Horizontal
Berlin	Alemanha	72	4,4	Horizontal
Catania	Itália	60	3,1	Horizontal
Instalações de protonterapia - Energia >200MeV				
Local	País	Energia Clínica Máx. (MeV)	Profundidade no Músculo ICRU (cm)	Direção Feixe
Moscow ^x	Rússia	250	28,3	Horizontal
St. Petersburg ^x	Rússia	1000	328,3	Horizontal
Dubna	Rússia	200	26,2	Horizontal
Uppsala ⁺	Suécia	200	26,2	Horizontal
Loma Linda, CA ^x	EUA	250	28,3	Gantry e Horizontal
Orsay ⁺	França	200	26,2	Horizontal
Faure [*]	África do Sul	200	26,2	Horizontal
Bloomington, IN	EUA	200	26,2	Gantry e Horizontal
Villigen [*]	Suíça	250	33,3	Gantry
Kashiwa [*]	Japão	235	34,5	Gantry
Hyogo ^x	Japão	230	33,3	Gantry
Tsukuba ^x	Japão	250	38,3	Gantry
Boston, MA [*]	EUA	235	34,5	Gantry e Horizontal
Shizouka,	Japão	235	34,5	Gantry e Horizontal
WERC, Tsuruga	Japão	200	26,2	Horizontal e Vertical
WPTC, Zibo	China	230	33,3	Gantry e Horizontal
Houston, TX	EUA	250	28,3	Gantry e Horizontal
Jacksonville, FL	EUA	230	33,3	Gantry e Horizontal
NCC, Ilsan	Coréia do Sul	230	33,3	Gantry e Horizontal
RPTC, Munique	Alemanha	250	38,3	Gantry e Horizontal
ProCure, Oklahoma	EUA	230	33,3	Gantry e Horizontal
HIT, Heidelberg	Alemanha	250	28,3	Horizontal
UPenn, Philadelphia	EUA	230	33,3	Gantry e Horizontal

Fontes: Adaptação de MRG (2008) e PTCOG (2010b)

NOTA: * ciclotron + Sincrociclotron ^xSincrotron .

A protonterapia disponível nos EUA e em alguns países da Europa, Ásia e África, é uma técnica em crescente expansão. No mundo existem 34 (trinta e quatro) instalações em operação, sendo que, de novembro de 2009 a janeiro de 2010, quatro instalações iniciaram as operações (PTCOG, 2010b). Totalizam 20 (vinte) as instalações que estão em fase de construção ou de projeto, com cerca de 70 (setenta) salas de tratamento a serem disponibilizadas em curto prazo, até 2013, de acordo com a Tabela 3 (PTCOG, 2010b).

TABELA 3. Instalações de hadronterapia em construção e em projeto.

Nome/Sigla da Instalação – Local	País	Partícula	Energia Clínica Max. (MeV)	Direção do Feixe	Nº de Salas Tratamento	Previsão do Início de Tratamento
PSI, Villigen*	Suíça	próton	250 SC ciclotron	1 gantry - 1 horizontal	3	2010
PTC, Czech*	Rep. Tcheca	próton	230 ciclotron	3 gantries - 1 horizontal	4	2013
Med-AUSTRON*	Áustria	próton, Carbono-íon	400/u sincrotron	1 gantry (próton) 1 fixo 90° + 45° 1 fixo 90°	3	2013
Trento*	Itália	próton	230 ciclotron	1 gantry - 1 horizontal	2	2011?
CNAO, Pavia*	Itália	próton, Carbono-íon	430/u sincrotron	1 gantry - 3 horizontal - 1 vertical	3-4	2010?
HIT, Heidelberg*	Alemanha	próton, Carbono-íon	430/u sincrotron	1 gantry (C-ions) 2 fixos (em operação)	3	2010
iThemba Labs	África do Sul	próton	230 ciclotron	1 gantry - 2 horizontal	3	...
RPTC, Koeln	Alemanha	próton	250 SC ciclotron	4 gantries - 1 horizontal	5	...
WPE, Essen*	Alemanha	próton	230 ciclotron	3 gantries - 1 horizontal	4	2010
CPO, Orsay*	França	próton	230 ciclotron	1 gantry - 4 fixos	3	2010
PTC, Marburg*	Alemanha	próton, Carbono-íon	430/u sincrotron	3 horizontais fixos 1 fixo 45°	4	2010
Northern Illinois PT Res. Institute W. Chicago, IL*	EUA	próton	250 ciclotron	2 gantries - 2 fixos	4	2011
NRoCK, Kiel*	Alemanha	próton, Carbono-íon	430/u sincrotron	1 fixo 90° + 45° 1 fixo 90° - 1 fixo 90° + 0°	3	2012
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei*		próton	235 ciclotron	4 gantries 1 experimental	4	2011
Gunma University, Maebashi*	Japão	Carbono-íon	400/u sincrotron	1 fixo 0° - 1 fixo 90° 1 fixo 90° + 0°	3	2010
ProCure PT Center, Chicago, IL*	EUA	próton	230 ciclotron	2 horizontal - 2 fixos	4	2011
HUPBTC, Hampton, VA*	EUA	próton	230 ciclotron	4 gantry - 1 horizontal	5	2010
PMHPTC, Protvino*	Rússia	próton	250 sincrotron	1 horizontal	1	2010
CCSR, Bratislava*	Eslováquia	próton	72 ciclotron	1 horizontal	1	2010?
CMHPTC, Ruzomberok*	Eslováquia	próton	250 sincrotron	1 horizontal	1	2010
SJFH, Beijing*	China	próton	230 ciclotron	1 gantry - 1 horizontal	2	2010
Skandion Clinic, Uppsala	Suécia	próton	230 ciclotron	2 gantries	2	2013

Fonte: Dados atualizados em março de 2010, reprodução do documento do PTCOG (2010b)

NOTA: * em construção.

Nos EUA, quatro hospitais baseados na protonterapia entraram em operação no período de apenas três anos, a saber: em 2006, M. D. Anderson, Texas e o da Universidade da Flórida, em Jacksonville; em 2009, o *ProCure Proton Therapy Center* em Oklahoma e o da Universidade da Pensilvânia, totalizando, atualmente, sete hospitais em operação. Além disso, três estão em construção, com previsão para entrar em operação entre 2010-2011, conforme Tabela 3.

O *Loma Linda University Medical Center* - LLUMC foi projetado e construído pelo *Fermi National Accelerator Laboratory* (FermiLab), em meados de 1980. Localizado no sul da Califórnia, nos EUA, é o primeiro hospital no mundo baseado na protonterapia. Desde 1990, o LLUMC tratou mais de 14.000 pacientes (PTCOG, 2010b, Tabela 4), atendendo cerca de 150 pacientes diariamente e disponibilizando tratamento para 50 tipos de tumores (NAPT, 2006). Os grandes centros de tratamento de protonterapia dos EUA somam 31.844 pacientes tratados, que representa 47,46% do total de 67.097, conforme a Tabela 4.

Na Alemanha, em Munique, o *Proton Therapy Center* (RPTC) foi o primeiro centro de tratamento com prótons na Europa, com aplicações em tumores oculares, cerebrais, pescoço, cabeça, espinha dorsal, pulmão e próstata, de acordo com RPTC (2006). Em 2009, dois novos centros entraram em operação e até 2012, cinco novas instalações de protonterapia estarão em funcionamento na Alemanha, conforme apresentado na Tabela 3.

O número de pacientes que receberam tratamento com prótons aumentou de 19.109 (período de 1954 a janeiro de 1997 - THORNTON, 2005) para 44.562, em setembro de 2006. E em dezembro de 2009, esse número passou para 67.097 (Tabela 4, PTCOG, 2010b). Isto representou um aumento significativo de mais de 50% em apenas três anos, de acordo com dados publicados do PTCOG (2010b), apresentados na Tabela 4.

O *Medical Radiation Group* - MRG opera as instalações de hadronterapia (nêutron e próton) do *iThemba Labs*, na África do Sul, único centro de hadronterapia na África e no hemisfério sul. As instalações de iThemba foram construídas com o objetivo de tratar pacientes com nêutrons e prótons de alta energia, sendo o único centro no mundo com essas características, além de produzir radioisótopos para aplicações médicas. No *iThemba*, a radioterapia por nêutrons começou em 1989 e a por prótons, em 1993, com feixe de 200 MeV, sendo utilizada principalmente para tumores intracranianos, cabeça e pescoço. (MRG, 2008)

No Japão, destaca-se o *Proton Medical Research Center da University of Tsukuba Hospital* - PMRC, que realizou tratamento de protonterapia de 1983 até 2000 e atendeu 700 pacientes. Este hospital foi reaberto em setembro de 2001, com novas instalações e equipamentos, sendo que, até dezembro de 2009 atendeu 1.586 pacientes (PTCOG, 2010b, Tabela 4).

TABELA 4. Número de pacientes tratados por protonterapia.

Centro de tratamento - Início/ Fim	Total Pacientes Tratados	Data Atualização
Berkeley 184, CA, EUA - (1954-1957)	30	1957
Uppsala 1, Suécia - (1957-1976)	73	1976
Harvard, MA, EUA - (1961-2002)	9.116	Abril 2002
Dubna 1, Rússia - (1967-1974/1996)	124	1996
ITEP/Moscow, Rússia – (1969-...)	4.162	Julho 2009
St. Petersburg, Rússia – (1975-...)	1.353	Dezembro 2009
Chiba, Japão - (1979-2002)	145	Abril 2002
PMRC 1, Tsukuba, Japão - (1983-2000)	700	Julho 2000
PSI/SIN 72 MeV, Suíça - (1984-...)*	5.300	Dezembro 2009
Dubna 2, Rússia - (1987/1999-...)	595	Dezembro 2009
Uppsala 2, Suécia - (1989-...)	929	Dezembro 2008
Clatterbridge, Inglaterra - (1989-...)*	1.923	Dezembro 2009
Loma Linda, CA, EUA - (1990-...)	14.000	Outubro 2009
Louvain-la-Neuve, Bélgica (1991-1993)	21	1993
Nice, França - (1991-...)*	3.935	Dezembro 2009
Orsay, França – (1991-...)	4.811	Dezembro 2009
N.A.C/iThemba., África do Sul (1993-...)	511	Dezembro 2009
IUCF/MPRI 1, IN, EUA - (1993-1999)	34	1999
UCSF/CNL, CA, EUA - (1994-...)*	1.200	Dezembro 2009
TRIUMF, Canadá - (1995-...)*	145	Dezembro 2009
PSI/SIN 200 MeV, Suíça - (1996-...)	542	Dezembro 2009
H.M.L., Berlin, Alemanha - (1998-...)*	1.437	Dezembro 2009
NCC, Kashiwa, Japão - (1998-...)	680	Dezembro 2009
HIBMC, Hyogo, Japão - (2001-...)	2.382	Novembro 2009
PMRC 2, Tsukuba, Japão - (2001-...)	1.586	Dezembro 2009
NPTC/MGH, MA, EUA - (2001-...)	4.270	Outubro 2009
INFN-LNS, Catania, Itália - (2002-...)*	174	Março 2009
WERC, Japão – (2002-...)	56	Dezembro 2008
Shizouka, Japão - (2003-...)	852	Dezembro 2009
MPRI 2, IN, EUA - (2004-...)	890	Dezembro 2009
Wanjie/WPTC, Zibo, China - (2004-...)	977	Dezembro 2009
MD Anderson, TX, EUA (2006-...)	1.700	Dezembro 2009
FPTI, Jacksonville, FL, EUA (2006-...)	1.847	Dezembro 2009
Ilsan, Coréia (2007 - ...)	519	Dezembro 2009
ProCure PTC, Oklahoma, EUA (2009-...)	21	Dezembro 2009
RPTC, Munich, Alemanha (2009 - ...)	78	Dezembro 2009
TOTAL	67.097	

Fonte: Dados publicados em março de 2010, adaptação de PTCOG (2010b)

NOTA: * Centro especializado para tratamento de olhos em operação - **em negrito**.

O *Institute of Theoretical and Experimental Physics* - ITEP, localizado em Moscou, Rússia, está em operação desde 1969, com 4.162 pacientes tratados (PTCOG, 2010b, Tabela

4), com três salas de tratamento, que irradiam desde tumores de superfície até os mais profundos, utilizando energias de 70 a 200 MeV. Em uma das três salas de tratamento do ITEP funciona uma unidade de tratamento de tumores na cabeça e no pescoço (PROLOG), inclusive doenças oculares, com mais de 500 pacientes com melanoma e câncer nos olhos tratados. Em 95% dos casos, os olhos foram preservados e a enucleação foi evitada. (ITEP, 2006)

O *Petersburg Nuclear Physics Institute* - PNPI em St. Petersburg, na Rússia, aplica o método de protonterapia, utilizando prótons de alta energia (1.000 MeV). Desde 1975, o PNPI atendeu 1.353 pacientes (PTCOG, 2010b, Tabela 4). Resultados da protonterapia por tipo de enfermidade são apresentados na Tabela 5, com dados de maio de 2004.

TABELA 5. Números de tratamentos realizados no PNPI de 1975 a 2004.

1. Irradiação Pituitária	773
1.1. Adenoma Pituitário (Remissão clínica é estável em 85-100% dos pacientes)	449
1.2. Oftalmológica, retinoblastoma (Efeitos clínicos positivos observados na maioria dos pacientes)	54
1.3. Glândulas mamárias e câncer de próstata (prolongamento da vida do paciente e observado efeitos analgésicos em 90% dos pacientes de casos de metástases ósseas)	270
2. Irradiação Cerebral	484
2.1. Malformação arteriovenosa, aneurisma arterial (Para 74% de pacientes, efeitos positivos foram alcançados para o volume de AVM menor que 8 cm ³ e completa recuperação foi obtida para 55% dos casos)	479
2.2. Epilepsia	5
Número Total de Irradiações	1.257

Fonte: Adaptação de PNPI (2006)

O custo de investimento em grandes centros dedicados exclusivamente à protonterapia é elevado. Por exemplo, o *M.D. Anderson Proton Therapy Center*, em Houston, EUA, entrou em operação em 2006, custou cerca de US\$ 125 milhões (NAPT, 2006), com área total de 27.432 m², sendo projetado para tratar 3.000 pacientes/ano (MD ANDERSON, 2006). Porém o custo decresce exponencialmente para instalações com feixe de prótons na faixa de 70 MeV, no caso de tratamento de doenças oculares e de instalações que estão inseridas em instituições de pesquisa e universidades, que utiliza o acelerador para protonterapia e para outras aplicações. Este é o caso da construção do PMRC, localizado no Japão, que tem a finalidade de prover tratamento de protonterapia, além das atividades de pesquisa e desenvolvimento de novas técnicas e tecnologias e de treinamento de pesquisadores e profissionais da área.

Segundo MOLODOJENTSEV *et al* (2000), a avaliação do custo do PMRC era cerca de US\$ 20 milhões, incluindo: linac (6%), injetor do feixe (5%), sincroton 250 MeV (21%), extrator do feixe (3%), duas salas de controle e de tratamento de imagens (22%), três salas de tratamento com *gantries* rotacionais (36%), duas salas de tratamento com feixe horizontal

(7%). O leiaute da instalação do PMRC, com duas salas de tratamento com *gantries* rotacionais é apresentado na Figura 7.

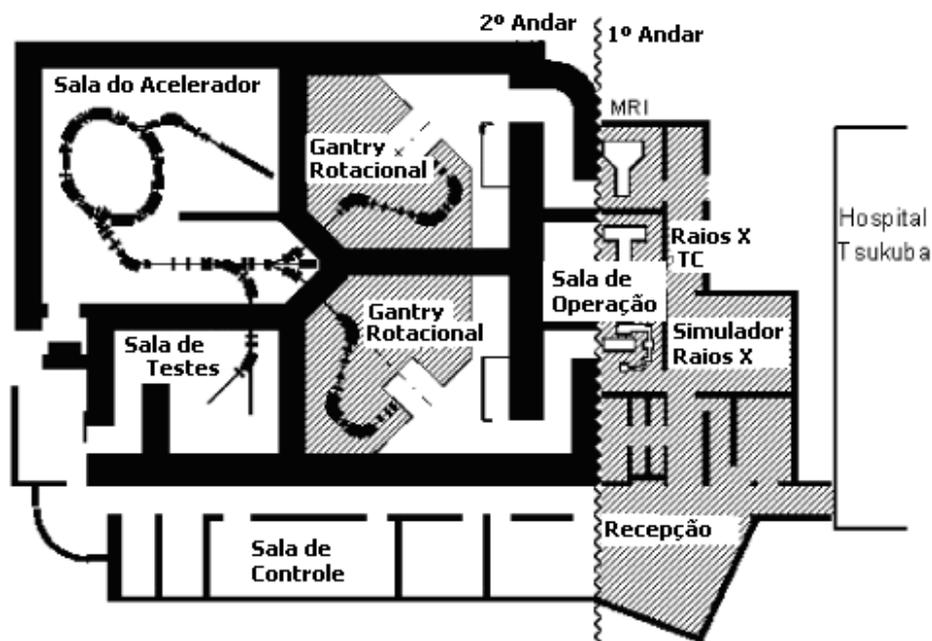


FIGURA 7. Leiaute das instalações do PMRC.
Fonte: Adaptação de PMRC (2006)

O *Wanjie Proton Therapy Center -WPTC* é o primeiro centro de protonterapia na China, um projeto de US\$ 40 milhões, que começou a operar em dezembro de 2004. O WPTC adquiriu o acelerador ciclotron de energia fixa de 230 MeV Proteus 235 PTS da IBA. O WPTC possui uma sala de tratamento com feixes fixos e três salas de tratamento com *gantries*. A sala de tratamento com feixe horizontal é utilizada para tratamentos de doenças e tumores nos olhos, cabeça e pescoço.

Quando se relata o custo do tratamento de protonterapia, em relação às outras técnicas, é destacado o alto investimento em instalações, equipamentos e *softwares* aplicados. Porém, a longo prazo esse custo tende a se diluir se forem considerados outros fatores como o custo de internação e de tratamento dos efeitos colaterais e de lesões causadas pelo tratamento, o que devido as suas características, para protonterapia é muito baixo.

Deve-se considerar que, atualmente, a tendência é construir instalações de menor custo e mais eficientes, que podem ser utilizadas para tratar cerca de 2.000 pacientes/ano. Como os casos do MGH (EUA) que custou US\$42 milhões, do PMRC, no Japão, que custou cerca de US\$ 20 milhões e do WPTC, na China, de US\$ 40 milhões; estes valores estão bem abaixo dos US\$125 milhões do *M.D. Anderson Proton Therapy Center*, em Houston, EUA.

A compensação do investimento está também no tempo de vida dos aceleradores aplicados na protonterapia, que é relativamente longo, mais de trinta anos. Em comparação, por exemplo, com a IMRT (*Intensity-Modulated Radiation Therapy* - Radioterapia com Intensidade Modulada de Feixe) por elétrons e fótons, o investimento é menor, porém o tempo de vida é inferior a quinze anos, além do que, os aceleradores de elétrons são substituídos frequentemente. (TURESSON *et al*, 2003)

Para SMITH (SCHULZ e SMITH, 2007), o questionamento em relação ao tratamento com prótons é: “se o ganho diferencial compensa o custo adicional?” O autor responde que a partir do momento que os benefícios clínicos dos tratamentos por prótons forem quantificados de maneira otimizada, então serão estabelecidos os seus custos verdadeiros e resolvida a relação custo / benefício.

2.5 A Protonterapia para Tratamentos de Doenças Oculares

Antes de a protonterapia ser aplicada a doenças oculares era uma prática comum a remoção dos bulbos oculares, em casos de tumores oculares ou, dependendo do caso, ocorria a remoção do tumor cirurgicamente, ou ainda realizado o implante de um disco radioativo na superfície dos olhos por alguns dias, limitado às lesões com 8 a 10 mm de profundidade.

Porém, essas práticas são inadequadas para tumores de volumes elevados e com grande probabilidade de danificar estruturas sensíveis do olho (nervo óptico, córnea, retina e cristalino), além de resultar frequentemente em perda de visão. Nesse caso, a protonterapia obtém indiscutivelmente melhores resultados clínicos em relação a outras técnicas, pois os prótons penetram no olho a uma energia cuidadosamente controlada e alcançam o alvo com precisão, destruindo o tumor enquanto preservam estruturas sensíveis do olho, reduzindo significativamente os efeitos colaterais, e aumentando a taxa de preservação dos bulbos.

O esquema do olho humano é apresentado na Figura 8. O bulbo ocular pode ser dividido em três túnicas: externa (esclera e córnea), média ou úvea (coróide, corpo ciliar e a íris) e interna (retina). A coróide é feita de tecido conjuntivo, vascularizado e rica em melanócitos e tem a função de nutrir a retina; a retina é responsável pela formação de imagens e é formada por células fotossensoras (cones e bastonetes). As doenças oculares normalmente tratadas com prótons são: tumores benignos e malignos, inclusive metástases; melanoma uveal (coróide) e da retina.

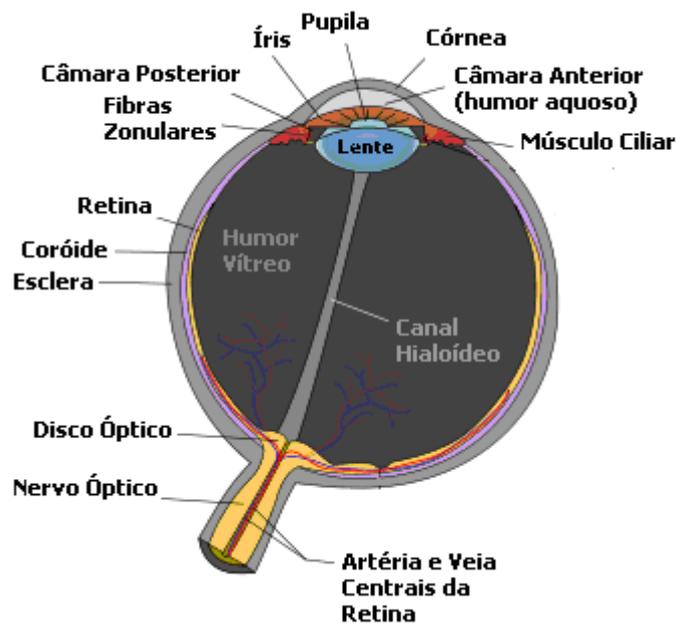


FIGURA 8. Esquema do olho humano.

Fonte: Adaptação de WIKIMEDIA COMMONS (2007)

O melanoma é um tumor maligno que tem origem nas células de formação da pigmentação dos olhos, cujo local de maior incidência é na coróide, sendo o mais comum dos tumores oculares primários. Segundo VIRGILI (2007) a incidência da doença na Europa varia de 2 a 8 casos/milhão anualmente e para SINGH (2003) a incidência nos EUA é de aproximadamente 4,3 casos/milhão anualmente.

Historicamente, pelo fato de grande parcela dos tratamentos de protonterapia ser aplicada em instalações de pesquisa, a doença mais tratada é o melanoma uveal, pois requer a utilização dos equipamentos em períodos breves de tempo (tempo total do tratamento: de quatro a cinco dias, dose diária entre 12 a 15 Gy), liberando os mesmos para serem utilizados em outras aplicações. O tratamento de tumores oculares por prótons não requer a infraestrutura hospitalar, devido a simplicidade do projeto da instalação que trabalha com campos fixos de baixas energias, entre 60 a 70 MeV e a facilidade em aplicar a técnica de imobilização da cabeça durante as sessões do tratamento. (COX, 2007; THORNTON *et al*, 2007)

As experiências mais significativas no tratamento definitivo de melanoma uveal são as das seguintes instalações: *Massachusetts General Hospital* - MGH, EUA (MUNZENRIEDER, 1999), *Paul Scherrer Institute* - PSI, Suíça (EGGER *et al*, 2003), Orsay, França (DENDALE *et al*, 2006), Nice, França (COURDI *et al*, 1999), *Clatterbridge Centre of Oncology* - CCO, Inglaterra (DAMATO *et al*, 2005); e, *Hahn-Meitner Institut* - HMI, Berlim (HOCHT *et al*, 2004). Milhares de pacientes foram tratados obtendo taxas de controle local

do tumor entre 89% a 97%; preservação dos olhos em 87,5 a 92% dos casos, com mínimos efeitos colaterais. Esses resultados indicam que o tratamento de protonterapia é a melhor escolha para melanoma uveal, especialmente se o tumor for mais profundo e de tamanho considerável. Resultados bem sucedidos são registrados também para tratamento de protonterapia de retinoblastoma (KRENGLY *et al*, 2005), de metástases coroidal (TSINA *et al*, 2005) e de sarcoma orbital (YOCK *et al*, 2005), alcançando a taxa de 100% para controle local tumoral.

LODGE *et al* (2007) apresenta resultados consolidados de um levantamento em artigos científicos originados de onze bases de dados, conforme Tabela 6. Estes resultados destacam a superioridade da protonterapia no tratamento de tumores oculares em comparação com outras técnicas. De acordo com LODGE *et al* (2007) e THORNTON *et al* (2007), os pacientes possuem entre 90 a 95% de chance de preservação dos bulbos oculares e cerca de 50% de chance de adquirir visão útil, após cinco anos.

THORNTON *et al* (2007) apresenta taxas semelhantes às apresentadas na Tabela 6, especificamente para tratamento de melanoma uveal por protonterapia, descritos a seguir:

- No PSI, em Villigen, na Suíça, foram tratados 1.351 pacientes de melanoma uveal. Para os primeiros dez anos de funcionamento a taxa de preservação dos bulbos oculares foi de 94%, a de controle tumoral foi de 96% e a taxa de sobrevivência absoluta foi de 70%. Pacientes com tumores pequenos (≤ 10 mm de diâmetro) obtiveram taxa de sobrevivência de 88%, bem superior se comparado com pacientes com tumores grandes (≥ 20 mm de diâmetro) com taxa de sobrevivência de 24%.
- No *Harvard Cyclotron*, em Massachusetts, nos EUA, entre 1975 e 2002, 5.000 pacientes de melanoma uveal foram tratados. Para um período de 10 anos, a taxa de retenção dos olhos foi de 87% e a de controle tumoral foi de 96%. A taxa de enucleação foi de acordo com o tamanho do tumor: 2% para pequenos tumores (≤ 3 mm espessura e ≤ 10 mm diâmetro) e 10% para tumores grandes (≤ 8 mm espessura e ≤ 30 mm diâmetro).

Os principais centros especializados de protonterapia dedicados para doenças oculares são descritos a seguir.

- CCO, localizado na Inglaterra (CCO, 2008), hospital fundado em 1958, e que, a partir de 1980, foi escolhido pelo *Medical Research Council* para a instalação de um ciclotron destinado a pesquisas com prótons e nêutrons, nas áreas de oncologia clínica, médica e

cirúrgica. Este estabelecimento possui cinco aceleradores, dois simuladores, além das instalações de imagens médicas, de internação e para tratamento de pacientes.

– O *Centre Antoine Lacassagne* - CAL, situado na cidade de Nice, na França, é um dos vinte centros do *Lutte Contre le Cancer* - CLCC, que funciona há mais de 40 anos para diagnóstico e tratamento de câncer. Em protonterapia é utilizado feixe de energia de 65 MeV, sendo que o primeiro paciente com tumor ocular foi tratado em 1991.

– O *Centre de Protontherapie d'Orsay* - CPO localizado em Orsay, França, recebe anualmente cerca de 250 novos casos oftálmicos e do total de 4.811 pacientes tratados (Tabela 4), 3.936 foram submetidos a tratamento ocular. Este centro também está na vanguarda europeia em tratamento de tumores intracranianos. (CPO, 2006)

– O HMI, em Berlin, é um centro de pesquisas especializado, que possui um reator de pesquisa e um acelerador de partículas e estende sua atuação para aplicações práticas. Desde junho de 1998 aplica tratamentos de protonterapia em pacientes com tumores oculares. (HMI, 2006).

– O PSI, na Suíça, possui o Projeto *Ophthalmologic Proton Therapy Installation Switzerland* - OPTIS para tratamento de pacientes com tumores oculares (72 MeV). Com excelentes desempenhos para 5.000 pacientes tratados, de acordo com PSI (2008), onde mais de 98% alcançaram controle tumoral e em mais de 90% o olho foi preservado. O OPTIS trata cerca de 250 pacientes por ano para doenças oculares dos tipos: melanoma uveal e da conjuntiva, hemangioma da coróide, metástases intra-ocular e doenças relacionados à degeneração macular. Também possui um centro para tratamento de protonterapia para tumores profundos, utilizando feixe de energia de 230 MeV.

– O Centro de Tratamento de *Canada's National Laboratory for Particle and Nuclear Physics, University of British Columbia* - TRIUMF, situado no Canadá, é dedicado ao tratamento de câncer ocular do fundo do olho por feixe de prótons de 70 MeV de energia.

– O *Crocker Nuclear Laboratory* da Universidade da Califórnia, em Davis, EUA, hospeda grupos de pesquisas em variadas áreas, sendo que um dos programas é o tratamento de tumores oculares, como o melanoma retinal, com 1.200 casos tratados, apresentados na Tabela 4.

TABELA 6. Tratamento de tumores oculares.

Tratamento	Autor, ano	Instituição	Número pacientes	5 anos CL (%)	5 anos SG (%)	5 anos CES	Taxa Retenção de Olhos (%)	Glaucoma (%)
Fótons (SRT) (P)	Diekmann, 2003	GHV, Austria	90	98 ^a	sr	sr	92	9
Fótons (SRT) (P)	Langmann, 2000	KFU, Austria	60	93 ^c	sr	sr	85	35
Fótons (SRT) (P)	Zehetmayer, 2000	UV, Austria	62	98 ^a	sr	sr	87	30
Fótons (SRT) (P)	Muller, 2005	EMC, Holanda	38	100 ^b	sr	sr	100	5
Fótons (SRT) (R)	Mueller, 2003	LMU, Alemanha	100	98 ^a	sr	sr	89	8
Média Ponderada	-	-	...	97 (N = 350)	-	-	90 (N = 350)	16 (N = 350)
Prótons	Naeser, 1998	Uppsala, Suécia	20	40	85	sr	55	35
Prótons (P)	Hocht, 2004	Berlim, Alemanha	245	95,5 ^a	sr	sr	92,6	8,7
Prótons (P)	Damato, 2005	Clatterbridge, Inglaterra	349	97	sr	90	91	3
Prótons (R)	Damato, 2005	Clatterbridge, Inglaterra	88	sr	sr	sr	sr	sr
Prótons (R)	Courdi, 1999	Nice, França	538	89	sr	86,3	88	10,2
Prótons (R)	Fuss, 2001	Loma Linda, EUA	78	91	70,3	76	75,3	17,9
Prótons (R)	Gragoudas, 2002	MGH, Boston, EUA	2069	96,8	90,6	87	91	4,1
Prótons (C)	Wilson, 1999	Londres, Inglaterra	267	94,8	79	91	89	5,7
Prótons (R)	Dendale, 2006	CPO, França	1406	96	78	81	92,3	28,6
Prótons (R)	Egger, 2003	PSI, Suíça	2648	99	sr	85	89	sr
Média Ponderada	-	-	...	97 (N = 7620)	85 (N = 3840)	85 (N = 7355)	90 (N = 7620)	12 (N = 4972)
Ions (R)	Castro, 1997	Berkeley, EUA	347	96	80	-	81	35
Ions (CR)	Char, 1993	Berkeley, EUA	86	-	-	-	90,7	29,1
Ions (P)	Tsuji, 2006	NIRS, Chiba, Japão	59	-	-	84,8 ^a	91,1	40
Ions (P)	Hirasawa, 2006	NIRS, Chiba, Japão	55	-	-	-	92,7	42,6
Média Ponderada	-	-	...	96 (N = 347)	80 (N = 347)	85 (N = 59)	84 (N = 1055)	36 (N = 406)

Fonte: Adaptação de LODGE *et al* (2007)

NOTAS: SRT - Radioterapia estereotáxica; CR - controle randômico; R - retrospectiva; P - prospectiva; C - estudo comparativo; N - número de pacientes; CL - controle local; SG - sobrevida global; CES - causas específicas de sobrevivência; sr - sem registro.

(a) 3anos - (b) 2 anos - (c) período indefinido.

– O CATANA (*Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate*), do INFN - LNS (*Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud*) localizado em Catania, Itália, tem colaboração da Universidade de Catania, PSI e CCO para os programas clínicos. Utiliza feixes de prótons de 62 MeV produzidos no Ciclotron Supercondutor (*Superconducting Cyclotron – SC*) para tratamentos de patologias oculares, principalmente a melanoma uveal (90% dos pacientes tratados, CIRRONE *et al*, 2006); tumor ocular mais comum em adultos, na Itália: são 300 casos novos por ano. Segundo pesquisa de CUTTONE (2007), de 172 pacientes atendidos: 98% sobreviveram, 95% obtiveram controle local do tumor e 95% com taxa de retenção dos olhos. Detalhes da referida instalação, que foram empregados no presente trabalho, estão descritos no Capítulo 4 - Resultados.

Os centros que foram citados na seção anterior têm a capacidade de irradiar tumores superficiais e profundos, abrangendo diversas áreas do corpo, inclusive os olhos, pelo fato de possuírem equipamentos e instalações que operam em uma faixa extensa de energia (40 a 250 MeV, podendo chegar a 1.000 MeV, no caso do PNPI, Rússia).

2.6 Aceleradores Utilizados na Protonterapia

Segundo ICRU Report 59 (1998), os aceleradores utilizados na protonterapia devem ter os seguintes requisitos: produzir feixes com energia além de 200 MeV, ser suficiente para alcançar tumores profundos; ter corrente do feixe até 20 nA; ter capacidade para prover doses uniformes, de acordo com o alcance no volume alvo; permitir extração de mais de 5×10^{10} prótons por segundo e possuir um eficiente sistema de espalhamento do feixe.

O feixe de prótons utilizado na protonterapia é produzido por dois tipos de aceleradores, o ciclotron e o sincrotron. É fundamentalmente requerido que o acelerador para aplicações médicas seja confiável, seguro, estável, fácil de operar e compacto.

Os ciclotrons são utilizados para acelerar prótons e íons, produzem essencialmente feixes contínuos e são projetados para operar em uma energia fixa. No sincrotron, cuja variação da energia do próton incidente é inerente, a energia do feixe pode ser alterada de acordo com a profundidade do tumor, o que permite que o sistema de liberação do feixe ocorra sem a utilização de um absorvedor de energia, sem irradiação indesejada e sem degeneração da qualidade do feixe. (YAMAGUCHI, 1998)

O desenvolvimento dos sincrotrons foi necessário para melhorar as soluções de aceleração de partículas, cujas trajetórias são de raios fixos. Estes, da mesma forma que os

ciclotrons, aceleram as partículas eletricamente e as confinam em campos magnéticos. A diferença é que o sincrotron utiliza o princípio da estabilidade de fase, mantendo desta forma o sincronismo entre o campo elétrico aplicado e a frequência de revolução da partícula. O funcionamento se dá através de um campo magnético, que causa a deflexão da partícula para uma órbita circular e cuja intensidade do campo é modulada de forma cíclica, mantendo assim órbitas cujo raio é estável e constante. Uma vez que se usa o campo magnético para manter a órbita, ao invés de acelerá-la, as linhas de campo magnético só são necessárias na região anular que é definida pela órbita. (PTCOG, 2010a)

Instalações com acelerador de partículas dedicado a aplicações médicas possuem diferentes atributos em relação a qualquer acelerador similar dedicado a programas de pesquisas de física básica. Confiabilidade e segurança são critérios para ambas as instalações, mas, para as instalações com pacientes, alguns requisitos são diferenciados e mais restritivos, como: a variação da energia durante o tratamento; a extração uniforme do feixe e o tempo de manutenção reduzido. Esses requisitos alteram o projeto do sistema de controle e do sistema de transporte, além do fato de que todas as características do feixe devem ser monitoradas por processos de calibração e tratamento, incluindo: energia precisa; intensidade estável; posição; foco; duração da extração do feixe e uniformidade do tratamento. (SLATER, 1991)

As características dos aceleradores utilizados na protonterapia são apresentadas na Tabela 2. Até 1992, a maioria das instalações de protonterapia utilizava feixes de prótons fixos, principalmente horizontal. A partir da operação em LLUMC, em 1990, adotaram-se *gantries* com largas estruturas mecânicas que rotacionam em volta de um eixo horizontal, suportando magnetos e quadrupolos. (AMALDI, 2004). Na Figura 9 apresenta-se o *gantry* da instalação do PMRC, *University of Tsukuba Hospital, PMRC* (2006).



FIGURA 9. *Gantry* Rotacional de PMRC, Japão.
Fonte: Adaptação de PMRC (2006)

A tradicional técnica de transporte de feixes de prótons é a do espalhamento passivo (*passive scattering*), onde o feixe de prótons é espalhado pelo material em direção do alvo (paciente), de maneira que produz um fluxo homogêneo de prótons no ângulo sólido da irradiação. A dose é moldada na direção lateral, utilizando colimadores. O modulador, com formato de hélice de diferentes espessuras de material absorvente, rotaciona rapidamente durante a passagem em determinados intervalos de tempo. Isto resulta em uma modulação do alcance dos prótons, produzindo uma região homogênea de dose em profundidade, a curva SOBP. Um compensador individual pode ser adicionado na linha do feixe para transferir os limites do campo de dose para alcançar o lado mais profundo do volume alvo. Esse método produz um campo de dose homogêneo com a SOBP fixa em profundidade (*fixed range modulation* - modulação de alcance fixo). (PEDRONI, 2000)

Pelo fato do próton ser uma partícula carregada é possível varrer (*scanning*) o feixe de prótons focalizado no alvo (corpo do paciente) por deflexão magnética, essa técnica é denominada *beam scanning* ou *spot scanning*. A alta conformidade é alcançada pelo controle da deposição de dose e do posicionamento de cada *pencil beam* por controle computacional. A direção lateral do feixe é usualmente controlada por sua deflexão magnética em direção ao paciente. A modulação em profundidade é alcançada pela alternância dinâmica de energias do feixe de prótons. O alcance pode ser ajustado assim como a posição do feixe nas direções transversais (*variable range modulation* - modulação de alcance variável). (PEDRONI, 2000)

As maiores vantagens do *beam scanning* sobre o *passive scattering* são: a dose adicional poupada devido à variação da modulação; a dose liberada sem hardware específico para o paciente; e a capacidade em realizar terapia modulada intensiva, sem modificações adicionais. A maior desvantagem é a alta sensibilidade do método para movimento de órgãos durante a operação, razão pela qual, o *Paul Scherrer Institute* (PSI) utiliza este método apenas para irradiar tumores na cabeça e na pélvis.

O PSI utiliza um ciclotron supercondutor para tratamento de pacientes com tumores oculares (72 MeV). O outro ciclotron, de 250 MeV, é utilizado para tratamento de tumores profundos, projetado para ter alta eficiência de extração, baixo consumo de energia, alta confiabilidade e características de operação *beam scanning* e modulação da intensidade do feixe. Em 1997, o sistema de espalhamento ativo (*active spreading system*) foi implementado integrado em um compacto *gantry*, conforme ilustrado na Figura 10. O alvo é subdividido em milhares de *voxels* e cada um é irradiado em sucessivas etapas pelo envio do feixe de próton, de seção de aproximadamente 5 mm, para uma determinada energia e direção. Para irradiação de tumores superficiais (60-70 MeV) o *active spreading system* não é necessário.



FIGURA 10. *Gantry Rotacional do PSI.*
Fonte: Reprodução de JERMANN (2007)

Os *gantries* dedicados para *passive scattering* são caracterizados pelo amplo diâmetro da estrutura rotacional, da ordem de 11-12 metros. Isso é consequência da necessidade de um longo lançamento para expandir o feixe para atravessar o alvo (paciente). O *gantry* do PSI, que utiliza a técnica de *beam scanning*, é compacto, sendo o feixe varrido ao longo dos eixos ortogonais (varredura cartesiana). O sistema de *gantry* executa movimentos rotacionais em volta do paciente, aplicando o feixe a partir de diferentes direções no sentido do tumor e distribuindo a entrada do feixe para diferentes regiões do corpo, de acordo com a Figura 10. Parte da varredura é executada com feixe óptico antes de o feixe ser direcionado para o alvo (paciente). Dessa maneira nenhum espaço é perdido entre o magneto e o paciente, reduzindo o diâmetro do *gantry* de 11-12 metros para 4 metros.

No sincrotron do LLUMC (EUA) a faixa de energia para tratamento é de 70 a 250 MeV, a intensidade da corrente é de 0,2 a 10 nA, com extração de 10^{11} prótons. s^{-1} . O injetor é um Linac de radiofrequência quadripolo - RFQ de 2 MeV. Sua eficiência da extração do feixe maior que 95%. O acelerador sincrotron possui sete metros de diâmetro, três salas de tratamento com *gantries* e uma sala com feixe horizontal. Cada *gantry* pesa 100 toneladas. Esta instalação tem capacidade de tratar entre 1000 a 2000 pacientes por ano, com o máximo de 150 tratamentos por dia. (PTCOG, 2010a)

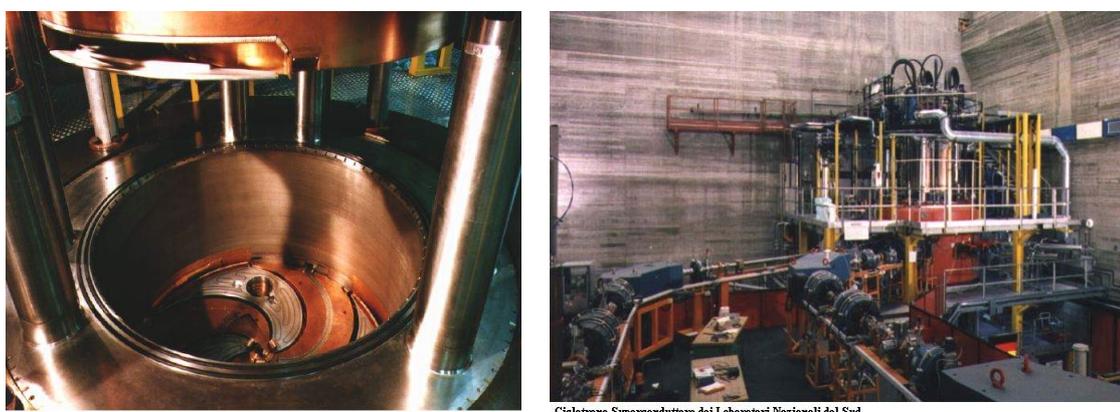
O *Northeast Proton Therapy Center* (NPTC, EUA), com ciclotron de 235 MeV, possui três salas de tratamento (BUSSIÈRE, 2005), duas salas com *gantries* rotacionais e uma sala com duas linhas de feixe especializados; um especialmente projetado para tratar lesões nos olhos e o outro dedicado para tratamento na cabeça e no pescoço.

Em 2004, o *Midwest Proton Radiotherapy Institute* (MPRI, EUA) voltou a operar com novos equipamentos e instalações. O ciclotron IUCF k220 foi atualizado, tendo sido construído novo sistema de liberação de feixe com energia variável de prótons. O feixe é produzido em 235 MeV e distribuído em três linhas independentes, com parâmetros de energia e intensidade do feixe ajustados para uma sala de tratamento de feixe horizontal com campo amplo e para duas salas com *gantries* rotacionais.

O TRIUMF realiza tratamento em tumores oculares utilizando prótons com energia que varia de 65 a 120 MeV, extraídos de um ciclotron de 500 MeV. A intensidade do feixe de prótons extraído varia de 2 a 10 nA corrente.

Na Inglaterra, o CCO utiliza um ciclotron que produz feixes de prótons de 62 MeV de energia, construído pelo *Scanditronix*, com magneto de 800 A e uma fonte de RF de 25,7 MHz (50 kV). É dedicado ao tratamento de doenças oculares.

Na Itália, o CATANA é uma instalação de protonterapia provida de um Ciclotron Supercondutor, que produz feixes de prótons de 45-100 MeV e utiliza feixes de 62 MeV dedicados a tratamento de doenças oculares, conforme ilustrado na Figura 11. O feixe é transportado por uma distância de 80 metros após a extração até chegar à sala de tratamento, de acordo com o leiaute da instalação apresentado na Figura 12. A partir da sala de tratamento o feixe atravessa três metros até atingir o paciente.



Ciclotrone Superconduttore dei Laboratori Nazionali del Sud

FIGURA 11. Fotos do ciclotron do CATANA, Itália.
Fonte: Reprodução de CATANA (2006)

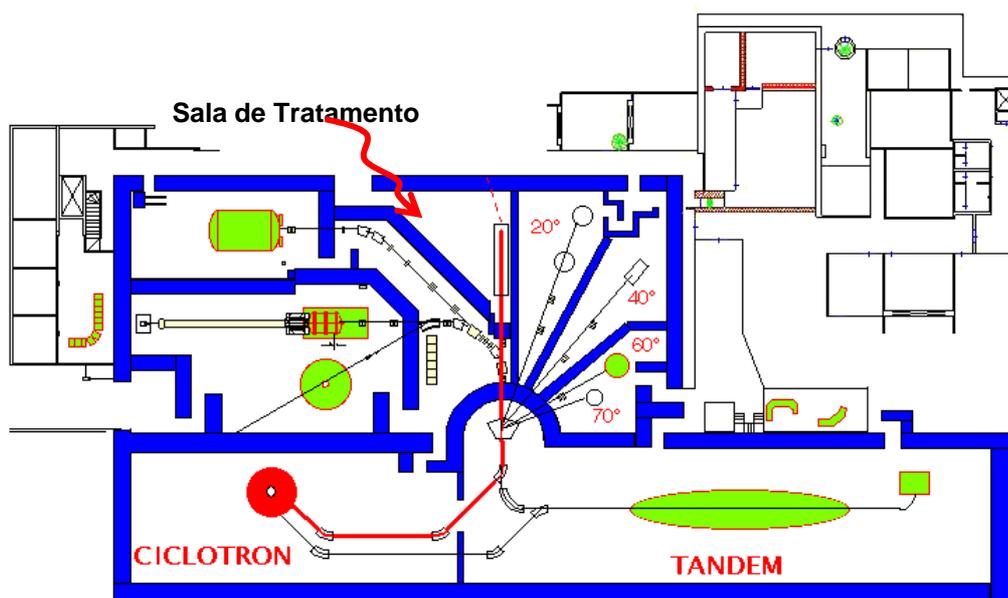


FIGURA 12. Leiaute das instalações do CATANA, Itália.
 Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2004a)

Na Rússia, o PNPI aplica a protonterapia utilizando prótons de alta energia. O PNPI possui um equipamento *Gatchina Sincrociclotron*, em funcionamento desde 1975. O acelerador possui três extratores com energia fixa de 1.000 MeV em feixes de prótons e intensidades reguláveis de uma faixa de 10^7 a 10^{11} próton/segundo. Para fins de pesquisa em física existem feixes de pión e de muon.

O PMRC da Universidade de Tsukuba, Japão, opera com sincrotron compacto de 250 MeV desde 2001. O projeto denominado PROBEAT (PROton BEAM Therapy) é composto por: acelerador; linha do feixe; duas *gantries* rotacionais; dois dispositivos fixos de feixe para pesquisa básica; sistemas de controle, de planejamento do tratamento, de banco de dados, de segurança e de proteção radiológica; e, equipamentos de imagens médicas. Segundo UMEGAKI (2006), o irradiador permite o tratamento de alvos na profundidade de até 30 cm no interior do corpo, além de irradiar alvos medindo até 20 cm de diâmetro. Os dados técnicos são apresentados na Tabela 7.

O sistema de irradiação do *Hyogo Ion Beam Medical Center* (HIBMC), no Japão, possui dois tipos diferentes de feixes, para prótons de 70 MeV e de 230 MeV. O injetor consiste de duas fontes de íon 10-GHz, radiofrequência quadrupolo *linac* - RFQ de 1MeV/u e Alvarez Linac 5 MeV/u. A frequência de operação dos *linacs* é de 200 MHz. A circunferência do anel do sincrotron é de 93 metros. O HIBMC possui cinco salas de tratamentos, duas com *gantries*, uma com linha de feixes horizontal e vertical, uma com a linha do feixe a 45°

oblíqua e uma com linha do feixe horizontal. Dados do *Particle Accelerator for Therapy, Radiology and Oncology* - PATRO estão apresentados na Tabela 8.

TABELA 7. Dados técnicos do sistema sincrotron PMRC.

Dados Técnicos do Sistema Sincrotron Próton	
Parâmetros	Valores
Injetor	RFQ Linac 3,5 MeV
Energia de Injeção	7 MeV, Injeção horizontal
Circunferência do Anel	23,3 m
Energia de Extração	70 MeV - 250 MeV
Extração de prótons	$6,1 \times 10^{10}$ prótons/segundo
Raio da Curvatura	1,40 m
Campo Máximo	1,74 T
Processo de Extração	Extração Ressonante Lenta
Intensidade do Feixe	7-10 nA (0,5Hz) e 20 nA (1 Hz)
Frequência RF	1,5 - 8,2 MHz
Voltagem Max. RF	1,3 kV

Fonte: Adaptação de PMRC (2006)

TABELA 8. Especificações do PATRO.

Especificações do PATRO	
Partículas	Próton, Hélio e Carbono
Energia do Feixe	70 - 230MeV/u Próton e Hélio 70 - 320MeV/u Carbono
Intensidade do Feixe	$7,2 \times 10^{10}$ pps para Próton $1,8 \times 10^{10}$ pps para Hélio $1,2 \times 10^9$ pps para Carbono
Taxa de Dose	5 GyE/min
Alcance do Feixe	40 - 300 mm para Próton e Hélio 13 - 200 mm para Carbono
Sala de Tratamento e Campo de Irradiação	Horizontal e Vertical - 15cmx15cm Obliqua (45°) - 15 cmx15 cm Horizontal - 10 cm de diâmetro 2 Gantries para próton - 15 cm de diâmetro
Taxa de repetição Sincrotron	0,5 Hz para Hélio e Carbono 1,0 Hz para Próton

Fonte: Adaptação de HIBMC (2006)

MOLLER *et al* (2006) propuseram sistemas de acelerador para partículas-terapia para as instalações em Darmstadt, Alemanha. Tais sistemas basearam-se no acelerador sincrotron, de 50-250 MeV para prótons e 85-430 MeV para íons Carbono, associado ao injetor de 7 MeV/u para prótons e íons leves, com linhas de feixes horizontais fixas e semi-vertical acoplado com *gantries* e sistemas de transporte e liberação do feixe.

Para a instalação de Heidelberg, Alemanha, que deverá entrar em operação em 2010, conforme apresentado na Tabela 3, o projeto é de um sincrotron para acelerar prótons, carbono, oxigênio e hélio. As energias deverão alcançar 220 MeV para prótons e 430 MeV/u para carbono; atingindo assim, profundidade em água, de até 40 cm para prótons e hélio, 30 cm para carbono e 23 cm para oxigênio. A extração de prótons é de 4×10^{10} por segundo e de 1×10^9 por segundo para carbono. (PTCOG, 2010a)

A escolha do acelerador para uso clínico da protonterapia deve ser fortemente influenciada pela ponderação de diferentes características como o custo inicial do acelerador e da instalação como um todo, confiabilidade, disponibilidade de espaço, número de salas de tratamento, complexidade e custo operacional, alcance de energia empregada e técnica de liberação do feixe, dentre outras. (ICRU Report 59, 1998)

2.7 Tratamento Radioterápico

Para que a aplicação do tratamento de radioterapia no paciente seja efetiva, é necessária a elaboração do seu planejamento, resultado de uma análise de vários parâmetros referentes às características do paciente e do tumor. O planejamento envolve simulações do tratamento no computador, ajustes e cálculos da dose ótima e é definido de acordo com as características dos equipamentos da instalação, da linha do feixe e do paciente. Segundo CHALAIRE (2004) o planejamento é uma etapa fundamental do processo do tratamento.

Atualmente, em alguns países, os centros de tratamento de radioterapia possuem infraestrutura de equipamentos e sistemas computadorizados sofisticados, que integram desde o tratamento da imagem médica obtida até a simulação do planejamento radioterápico, incluindo o cálculo da dose a ser ministrada. O uso de *software* de planejamento tridimensional de radioterapia facilita a análise e comparação entre diversos planos de tratamento. Estes sistemas se baseiam na reconstrução tridimensional das imagens médicas obtidas e integração destas imagens com o plano de tratamento, conseguindo-se prever, de maneira mais exata, as doses de radiação que envolvem o tumor e os tecidos normais adjacentes.

2.7.1 Etapas do Tratamento Radioterápico

A escolha da modalidade de radioterapia depende do tipo de câncer e da profundidade em que se encontra o tumor. Para execução do procedimento de radioterapia é necessário realizar algumas etapas, a saber: diagnóstico, planejamento, simulação e tratamento.

O diagnóstico abrange a localização e avaliação do tumor por imagens médicas. O tumor deve ser histologicamente diagnosticado e mensurado. Deve ser realizado o levantamento da história clínica do paciente e um exame físico minucioso que fornecem dados sobre a exposição a agentes cancerígenos, sintomas e sinais clínicos específicos e inespecíficos, dentre outros. Dependendo do diagnóstico, é escolhido o tipo de radiação e de tratamento.

SCAFF (1997) define que o planejamento radioterápico é baseado na avaliação médica, no diagnóstico e nos exames de imagem, no volume a ser tratado (volume alvo que engloba o tumor acrescido de uma área adjacente ao tumor) e na dose (total e fracionada, considerando tamanho do tumor, região anatômica e histologia). O planejamento deve levar em conta, ainda, as vias de disseminação, os efeitos colaterais, a idade e estado geral do paciente, o estadiamento da doença, o prognóstico e o acesso à tecnologia.

A simulação do tratamento é parte do processo de planejamento para pacientes de radioterapia. Seus objetivos são: determinação do posicionamento do paciente a ser mantida em todas as aplicações, identificação do volume alvo, determinação da geometria do campo de tratamento e aquisição de dados do paciente para o planejamento computadorizado. Além disso define-se a utilização de colimadores no paciente submetido a tratamento radioterápico, com a finalidade de proteger regiões e órgãos críticos.

As aplicações do tratamento radioterápico geralmente são fracionadas e obedecem a intervalos programados pelo médico. Durante o período de tratamento, é feito acompanhamento das reações do organismo ao tratamento. A maneira como o organismo reage é um dos fatores importantes na determinação da duração do tratamento.

2.7.2 Procedimento para Tratamento de Protonterapia Ocular

Segundo CIRRONE *et al* (2004a), o procedimento para o tratamento de protonterapia ocular abrange os aspectos seguintes, como ilustrado na Figura 13:

- Planejamento do tratamento elaborado por físico médico, especificando os seguintes parâmetros: posição do ponto fixo de luz; desenho e posicionamento do colimador do feixe e do absorvedor (*range shifter*); localização dos *clips* a serem implantados no olho; dados de calibração de monitores e de cálculo de doses e curvas de isodoses.
- Avaliação oftalmológica para levantamento de parâmetros necessários ao tratamento, como: dimensões da estrutura do bulbo ocular e do tumor; posição do tumor e do *clips*; dados sobre a acuidade visual; dentre outros dados clínicos. A inserção cirúrgica de *clips* metálicos nos olhos do paciente, ao redor da base do tumor, é realizada para controle da posição do alvo e para orientação do alinhamento do feixe por dois tubos de raios X, posicionados ortogonalmente. Conforme ilustrado na Figura 14.
- Imagens diagnósticas, como a tomografia computadorizada, para identificar possíveis metástases, dando suporte para o planejamento do tratamento.

- Tratamento do paciente na cadeira controlada por computador, que possui quatro movimentos para a base e três para o apoio da cabeça. Posicionamento do alvo no isocentro do feixe, deslocando o olho do paciente na direção do ponto fixo de luz, durante o tratamento.
- Imobilização do paciente, por máscara facial termoplástica e bloqueador de mordida, conforme ilustrado na Figura 15.
- Controle de movimento dos olhos durante a irradiação, monitorado por câmera de vídeo.
- Controle computacional das características do feixe e da dose fracionada e total.
- A calibração do feixe de prótons depende do modulador e do absorvedor adotado na prática clínica. Considerando o mesmo modulador, a dose diminui cerca de 35%, quando a espessura do absorvedor aumenta de 6 mm para 12 mm.
- Para o tratamento de melanoma uveal, a dose total aplicada é de 60 Gray (Gy), liberada em quatro ou cinco frações entre 12 a 15 Gy em quatro ou cinco dias consecutivos. O tempo de cada aplicação é de 30 a 60 segundos, usando a RBE constante de 1,1 no SOBP.

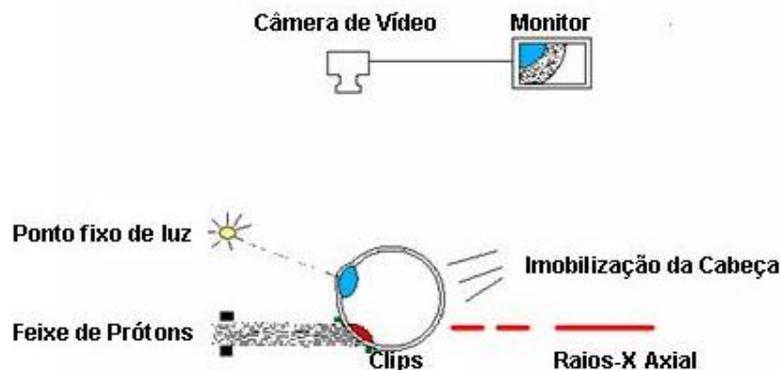


FIGURA 13. Esquema do procedimento do tratamento
 Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2004a)

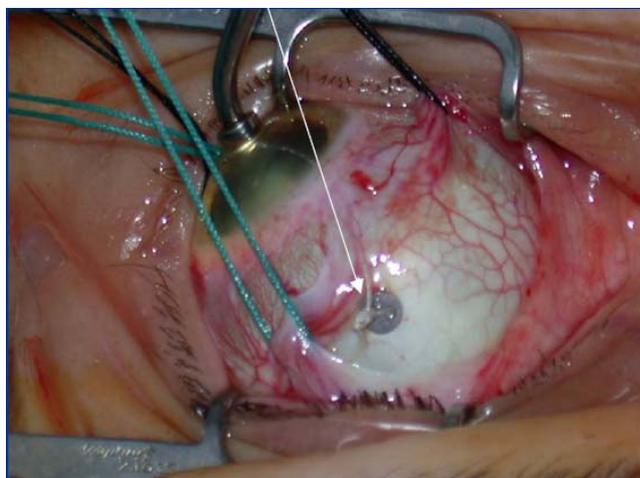


FIGURA 14. Clips inserido cirurgicamente no paciente.
 Fonte: Reprodução de CIRRONE *et al* (2004a)



FIGURA 15. Paciente imobilizado para irradiação do bulbo ocular.
Fonte: Reprodução de CIRRONE *et al* (2004a)

2.7.3 Softwares Proprietários de Planejamento da Protonterapia

Nos centros de tratamento de protonterapia em funcionamento no mundo são utilizados *softwares* proprietários, que foram desenvolvidos na própria instituição ou adquiridos comercialmente. *Softwares* desenvolvidos em plataformas proprietárias têm um custo elevado, o que, conseqüentemente, aumenta consideravelmente o custo na implantação do sistema de planejamento radioterápico e restringe sua aplicação a grandes centros de tratamento que dispõe de recursos para essa finalidade.

Segundo THORNTON (2005), o relacionamento entre os fornecedores de *softwares* e os centros de tratamentos radioterápicos mudou devido à necessidade de integração entre equipamentos utilizados na radioterapia e *softwares* de aplicação, configurando cada vez mais a predominância de plataforma de *hardware/software* proprietários nos centros de tratamentos radioterápicos. Os sistemas computadorizados integrados abordam desde o tratamento da imagem médica obtida até a simulação do planejamento radioterápico, o que envolve vários parâmetros que dependem da radioterapia e dos equipamentos utilizados. Como exemplo, o diagrama do processo do sistema de protonterapia na *University of Tsukuba*, localizada no Japão, é representado pela Figura 16. (PMRC, 2006)

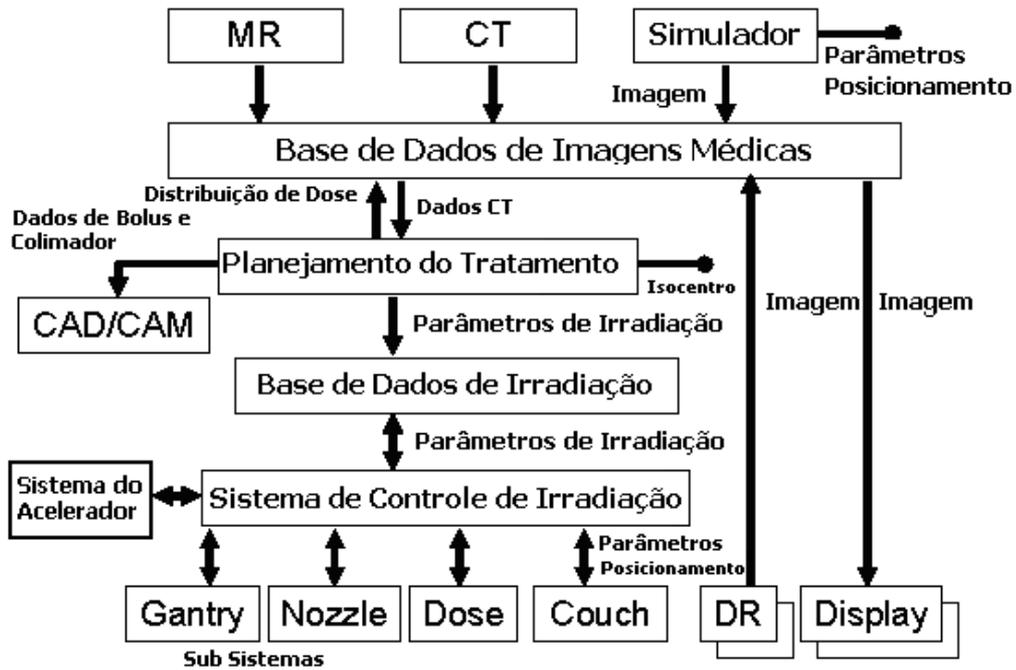


FIGURA 16. Diagrama de fluxo do processo do sistema de protonterapia na Universidade de Tsukuba, Japão.

Fonte: Adaptação de PMRC (2006)

2.8 Geant4

O *Geant4 Toolkit* é um pacote de *software* livre utilizado neste trabalho, composto de ferramentas que podem ser utilizadas para simular a passagem de partículas através da matéria, pelo método de Monte Carlo. O método de Monte Carlo é uma técnica de simulação numérica para transporte de partículas em geometrias complexas como fantomas e instalações de irradiações. Este método envolve a seleção randômica de um evento (trajetória de uma partícula ou fóton) a partir do conjunto de todos os possíveis eventos, regidos pela equação de transporte.

Desta forma, este método trata o transporte de radiação como um fenômeno estocástico, onde o conceito de seção de choque representa a probabilidade de interação da radiação com o meio. O programa de Monte Carlo é baseado em um gerador de números randômicos utilizados para amostragem dos vários fenômenos físicos que ocorrem durante o transporte de partículas. Distribuições e densidades de probabilidades conhecidas e relacionadas com o processo referente ao fenômeno físico também são utilizadas no programa. O resultado da simulação é expresso em termos de valores médios que estão relacionados às grandezas físicas de interesse, como fluxo de partículas e deposição de energia por radiação ou dose.

O processo de desenvolvimento do código Geant4, inclusive da aplicação *Hadrontherapy*, é composto por técnicas avançadas de engenharia de software baseadas na metodologia orientada a objeto, que utiliza a notação *Unified Modeling Language* ou Linguagem de Modelagem Unificada - UML (BOOCH, RUMBAUGH e JACOBSON, 1999). O modelo de ciclo de vida adotado para o código Geant4 é do tipo incremental-iterativa ou espiral e o produto é desenvolvido em uma série de iterações (Análise de Requisitos - Desenho - Implementação - Testes). Cada nova iteração corresponde a uma volta na espiral, que é agregada ao produto, na medida em que a experiência descobre sua necessidade. Assim o processo se repete a cada iteração. (AGOSTINELLI *et al*, 2003 e COSMO, 2001)

O Geant4 é um produto de estrutura hierárquica de subdomínios (categoria de classes), como é observado no sentido unidirecional dos fluxos de dependências de seus diagramas de classes, de acordo com a Figura 17. O *software* se torna modular e flexível, além da transparência na implementação de processos físicos e de validações personalizadas executadas por usuários. Estas características permitem ao usuário compreender, customizar e estender o software ou aplicação em todos os domínios, ao mesmo tempo em que a arquitetura modular permite ao usuário carregar apenas os componentes necessários para sua aplicação. (AGOSTINELLI *et al*, 2003 e COSMO, 2001)

No Geant4 diferentes tipos de partículas de 250 eV até muitos PeV, podem ser transportadas através de complexas geometrias. O Geant4 pode ser empregado tanto para aplicações que utiliza energias terapêuticas quanto para aplicações físicas de alta energia. (RAGONA *et al* 1997, GOTTSCHALK *et al*, 1999)

O *kernel* do Geant4 *Toolkit* é estruturado de acordo com as categorias representadas nos diagramas da Figura 17 e descritas a seguir, com fluxo de dependência unilateral que permite a modularidade e a flexibilidade do software. A arquitetura modular permite ao usuário utilizar apenas os componentes necessários para sua aplicação e a flexibilidade permite a implementação transparente e aberta para validações e alterações de usuários. (GEANT4, 2007c)

- *Global*: contém o sistema de unidades, de constantes, de numerais e da manipulação dos números aleatórios. É o repositório de classes gerais utilizadas por todas as classes. Existe dependência direta da categoria *Global* com pacotes externos, como o *Class Library for High Energy Physics* - CLHEP.
- *Material - Particle*: executam as rotinas necessárias para descrever as propriedades físicas das partículas e dos materiais para a simulação de interações partícula-matéria.

O desenho da categoria *Material* reflete o que existe na natureza: materiais são feitos de um elemento simples ou de uma mistura de elementos, e elementos são feitos de isótopos simples ou da mistura de isótopos. As propriedades físicas dos materiais podem ser descritos de maneira especificada. Características como perda de energia de excitação e coeficientes da equação de *Bethe-Bloch* são computadas a partir do elemento e se necessário da composição do isótopo.

A categoria *Particle* implementa os recursos necessários para descrever as propriedades físicas das partículas para a simulação das interações partícula-matéria. Todas as partículas são baseadas na classe *G4ParticleDefinition*, que descreve propriedades básicas e a lista dos processos nos quais a partícula interage.

– *Geometry*: descreve a estrutura geométrica e executa a propagação de partículas através dela. Essa funcionalidade é baseada em dois conceitos, volume lógico e volume físico. O volume lógico representa o elemento *detector* de um determinado formato que pode conter outros volumes, e que, por sua vez, podem conter outros atributos. O volume físico representa a posição espacial ou a localização do volume lógico. Para melhor descrição do *detector* deve-se utilizar a hierarquia de volumes, otimizada pela técnica de *voxels* que permite a navegação eficiente em geometria plana.

– *Track*: as duas classes imediatamente superiores a essa - *Processes e Digits and Hits* - são requeridas para descrever a trajetória e os processos físicos a que as partículas estão submetidas.

– *Processes*: contém a implementação do transporte de partículas e das interações físicas, incluindo os modelos de interações físicas eletromagnéticas e hadrônicas. Todos os processos físicos têm como base a interface denominada *G4VProcess*, customizações podem ser desenvolvidas para cada subcategoria.

– *Digits and Hits*: *Hit* é o registro instantâneo (*snapshot*) da interação física ou a acumulação de interação da(s) trajetória(s) no volume alvo. A *Digit* ou *digitization* representa o sinal de saída do detector. O *digit* é criado a partir de um ou mais *hits*.

– *Tracking*: controla a contribuição, evolução do estado de uma trajetória e fornece informações aos volumes sensíveis. A categoria *Tracking* mantém a velocidade de execução da simulação Geant4. A simulação de partículas interagindo com a matéria é uma tarefa complexa gerenciada pela categoria *Tracking*, envolvendo partículas, geometria do detector e interações físicas.

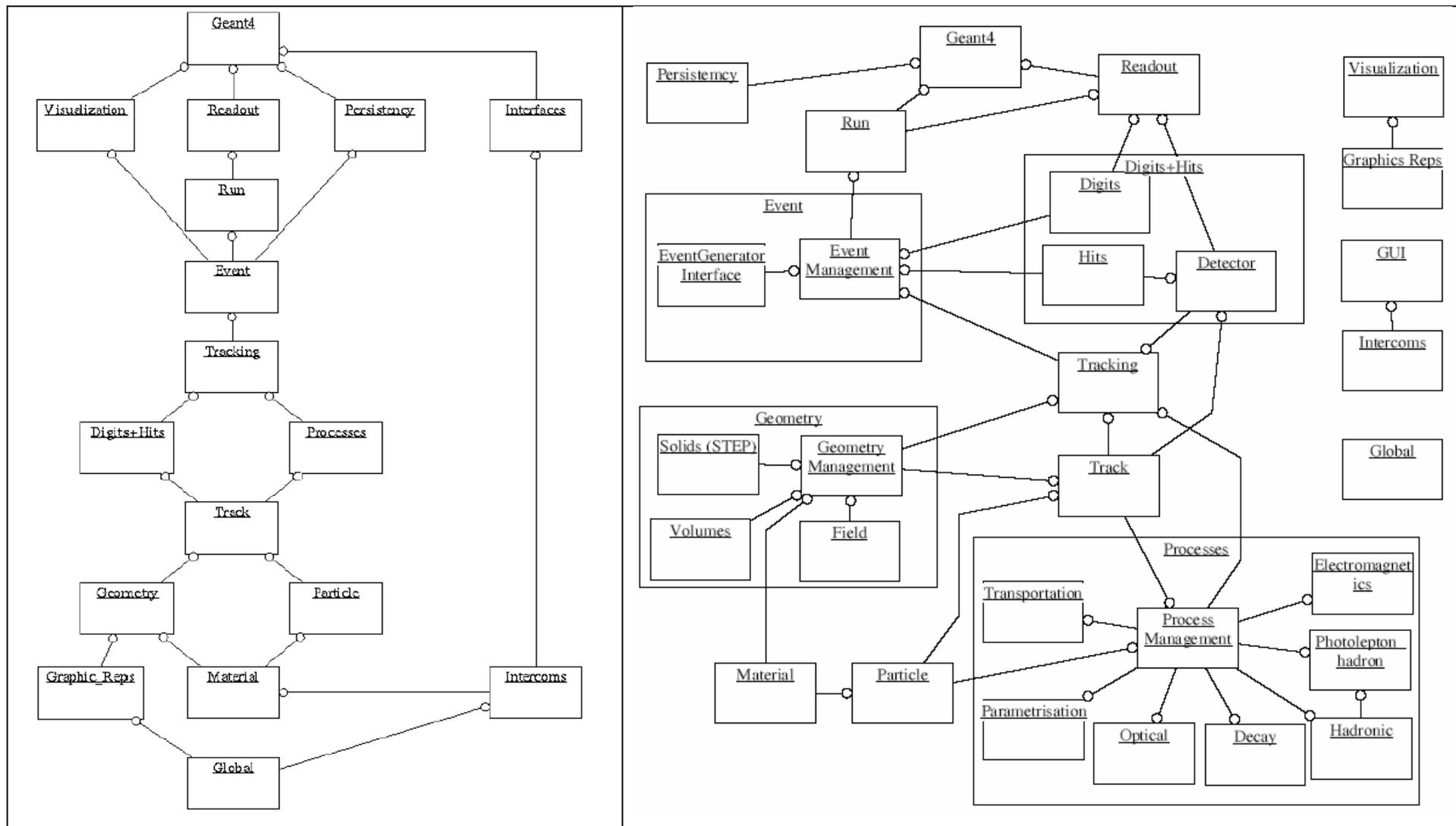


FIGURA 17. Diagramas da estrutura do Geant4 - macro e detalhado.
 Fonte: Reprodução de GEANT4 (2002)

- *Event*: controla os eventos que estão ocorrendo durante uma simulação. Um evento consiste de um conjunto de partículas primárias produzidas na interação e um conjunto de respostas do detector referentes a essas partículas. Objeto da classe *G4Event* é a unidade primária para execução da simulação. Antes de o evento ser processado, o que existe são vértices e partículas primárias produzidos pelo gerador físico externo; após o processamento do evento, *hits*, *digitizations* e, opcionalmente, trajetórias são gerados pela simulação. A categoria *Event* gerencia eventos e provém interface abstrata para geradores físicos externos.
- *Run*: controla um conjunto de eventos que compartilham de uma execução comum no detector.
- *Readout*: permite a manipulação dos eventos ocorridos anteriormente.
- *Visualization*: contém as classes requeridas para exibir geometria do detector, trajetórias das partículas e rastreamento de *hits*; e, também, provém dispositivos (*drives*) para visualização, utilizando sistemas gráficos externos.
- *Intercoms - Interfaces*: implementa o interpretador de comando expansível de GUI (*graphical user interface*), que é o mecanismo chave no Geant4 para realizar interações customizáveis do usuário, sem interferência de dependência entre classes.
- *Persistency*: interfaces para integração de ferramentas externas com o Geant4.

O Geant4 é continuamente atualizado e estendido para inclusão de novos modelos físicos. É um código extremamente flexível, provido de um conjunto de sub-rotinas para definição de materiais, geometrias e propriedades de partículas, de acordo com as necessidades do usuário para gerar a simulação Monte Carlo. O projeto orientado a objeto permite ao usuário customizar ou estender a ferramenta em todo seu domínio. A flexibilidade de configuração do Geant4, pela seleção de ativação de processos físicos, é a característica chave para o uso do mesmo em diferentes campos de aplicação. (LARSSON *et al*, 2005)

2.8.1 Processos Físicos do Geant4

Para melhor compreensão, as denominações referentes aos modelos físicos utilizados no contexto do Geant4 são descritas abaixo: (GEANT4, 2007a e 2009)

- *Processo*: é uma classe C++ que descreve como e quando uma interação física específica acontece ao longo da trajetória da partícula. Uma determinada partícula tem processos definidos. Cada processo contém todos os modelos e seções de choques

necessários para sua execução. Todos os processos têm como classe de base *G4VProcess*, que possui um conjunto de classe especializada.

- Modelo: é uma classe C++, cujos métodos implementam os detalhes de uma interação. Podem ser atribuídos um ou mais modelos para cada processo. Ocasionalmente, o termo “modelo” pode-se referir às equações ou à parametrização nas quais a classe modelo se baseia.
- Seção de Choque: cada seção de choque está relacionada a um determinado processo.
- *Physics List*: compreende o conjunto de processos e modelos utilizados em uma determinada aplicação.

A intrínseca precisão do cálculo do método Monte Carlo está relacionada com os processos físicos envolvidos na interação. Isso significa que o código de programação da aplicação deverá ser dotado de modelos físicos razoáveis implementados de acordo com o processo correspondente. O Geant4 contém diversos modelos físicos que podem ser utilizados de acordo com as características da aplicação. A partir da versão 4.8.2, o Geant4 oferece vários modelos para *stopping power* dos prótons, sendo que, para energia maior que 2 MeV, é utilizada a forma completa de equação de Bethe-Bloch.

A seguir, são descritos conceitos básicos relacionados aos processos físicos adotados pelo Manual de Processos Físicos do Geant4: (GEANT4, 2007a e 2009)

- Caminho livre médio percorrido por uma partícula

Considerando material simples, o número de átomos por volume é:

$$n = \frac{N \times \rho}{A} \quad (14)$$

Onde: N- Número de Avogadro; ρ - Densidade do meio; A- Massa molar.

Em material composto, o número de átomos por volume do elemento *i* é:

$$n_i = \frac{N \times \rho \times \omega_i}{A_i} \quad (15)$$

Onde: N - Número de Avogadro; ρ - Densidade do meio; ω_i - proporção por massa do elemento *i*; A_i - massa em moles do elemento *i*.

O caminho livre médio do processo é dado em termos de seção de choque total:

$$\lambda(E) = \left(\sum_i [n_i \times \sigma(Z_i, E)] \right)^{-1} \quad (16)$$

Onde: $\sigma(Z, E)$ - é a seção de choque total por átomo do processo;

\sum_i - somatório de todos os elementos que compõem o material;

$\sum_i [n_i \times \sigma(Z_i, E)]$ - também chamada de seção de choque macroscópica. O caminho

livre médio é inversamente proporcional à seção de choque macroscópica.

Os valores de seção de choque por átomo e caminho livre médio são definidos na inicialização.

O caminho livre médio λ da partícula para um dado processo depende do meio e não pode ser usado diretamente no caso de existir a probabilidade de interação em meio heterogêneo. O número de caminho livre médio da partícula independente do material atravessado é:

$$n_\lambda = \int_{x_1}^{x_2} \frac{dx}{\lambda(x)} \quad (17)$$

Onde: Se n_r é a variável randômica denotando o número de caminho livre médio, a partir de um determinado ponto dado até o ponto de interação, pode ser mostrado que n_r tem por função de distribuição:

$$P(n_r < n_\lambda) = 1 - e^{-n_\lambda} \quad (18)$$

O número total de caminho livre médio que a partícula atravessa antes de alcançar o ponto de interação, n_λ , é configurado no início da trajetória como:

$$n_\lambda = -\log(\eta) \quad (19)$$

Onde: η - é o número randômico uniformemente distribuído na faixa de $(0,1) \times n_\lambda$ e atualizado depois de cada incremento Δx , de acordo com a equação:

$$n'_\lambda = n_\lambda - \frac{\Delta x}{\lambda(x)} \quad (20)$$

– Cálculo da Seção de Choque Total

No Geant4, os dados utilizados para determinação de seções de choque e parâmetros do estágio final de interação são extraídos de bibliotecas de dados de distribuição pública (descritas na seção 2.8.2 do corrente capítulo).

A energia depende da seção de choque proveniente de cada processo disponível na biblioteca de dados. Desde que as bibliotecas provêm as seções de choque para o conjunto de valores discretos de energia incidente, a seção de choque total, para uma determinada energia (E) é obtida por interpolação, de acordo com a equação [21]:

$$\log(\sigma(E)) = \frac{\log(\sigma_1) \times \log\left(\frac{E_2}{E}\right) + \log(\sigma_2) \times \log\left(\frac{E}{E_1}\right)}{\log\left(\frac{E_2}{E_1}\right)} \quad (21)$$

Onde, E_1 e E_2 são respectivamente a energia menor e a energia maior, próximas dos dados disponíveis (σ_1 e σ_2). Para cada processo a energia limiar é definida, por padrão,

como a menor da faixa válida para o referido processo, sendo que os limites inferiores e superiores podem ser definidos pelo usuário.

– Perda de energia

É executada pela classe *G4LossTableManager*. O processamento da perda de energia depois de uma dada etapa (*step*) é realizado utilizando as tabelas de *dE/dx*, *Range* e *InverseRange*. A tabela *dE/dx* é utilizada se a deposição de energia ΔT for menor que o limite permitido $\Delta T < \xi T_0$, onde ξ é o parâmetro para o limite de perda linear (por default $\xi = 0,05$) e T_0 é a energia cinética da partícula. Nesse caso,

$$\Delta T = \frac{dE}{dx} \times \Delta s \quad (22)$$

Onde, ΔT é a energia perdida, Δs é o comprimento do *step*. Quando maior porcentagem de energia é perdida, então,

$$\Delta T = T_0 - \int_T(r_0 - \Delta s) \quad (23)$$

Onde, r_0 é o *range* do início do *step* e a função $\int_T(r)$ é o inverso da tabela *Range*.

Perda de energia para partículas carregadas pesadas: para esse caso, as tabelas *dE/dx*, *Range* e *InverseRange* são construídas somente para prótons.

Os processos físicos do Geant4 descrevem como as partículas interagem com a matéria. As principais interações referentes ao escopo desse trabalho são descritas a seguir, classificadas como categorias de processos do código Geant4: (GEANT4, 2007a e 2009)

– Processo de Transporte

Transporta partículas ao longo da geometria do detector, responsável pela determinação dos limites de cada etapa da trajetória da partícula. Quando a trajetória da partícula realmente alcança o limite do volume esse processo identifica o próximo volume a ser atravessado pela partícula. Também atualiza a duração da trajetória da partícula, utilizando sua velocidade inicial.

– Decaimento de partículas durante sua trajetória ou em repouso é simulado pela classe *G4Decay*.

O caminho livre médio λ é calculado para cada *step*, utilizando-se a equação:

$$\lambda = \gamma \times \beta \times c \times \tau \quad (24)$$

Onde, τ é a meia-vida da partícula, e,

$$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1 - \beta^2}} \quad (25)$$

Onde, β e γ são calculados utilizando-se o momentum no início do *step*.

– Interações eletromagnéticas

O conjunto de modelos está disponível para descrever as interações de fótons, elétrons, hadrons e íons. As seguintes interações eletromagnéticas são tratadas pelo Geant4: gama (efeito fotoelétrico, espalhamento Compton, conversão gama elétron e múon); elétrons e pósitrons (ionização, *bremstrahlung*, aniquilação pósitron-elétron); partículas carregadas (ionização – perda de energia contínua, cálculo da seção de choque total e caminho médio percorrido pela partícula e produção de raios delta); múons; fótons ópticos e elétrons, pósitrons e gama polarizados. (GEANT4, 2009)

– Interações hadrônicas

Os principais pacotes estão descritos a seguir: (a) Seção de choque para reações fotonuclear e eletronuclear, para todas as energias de fótons incidentes a partir do limite de produção de hadrons; (b) Seção de choque para reações núcleo-núcleo: o transporte de íons pesados na matéria é aplicado em vários campos da ciência. Para simulação desse processo utiliza-se a seção de choque total (σ_T) subtraindo da seção de choque elástica (σ_{el}) para reações núcleo-núcleo $\sigma_R = \sigma_T - \sigma_{el}$; (c) Espalhamento elástico coerente ou espalhamento elástico núcleo-núcleo: modelos para espalhamento elástico entre próton-próton ou nêutron-nêutron ou nêutron-próton, para a faixa de energia de 10 a 1200 MeV; (d) Modelos parametrizados: modelos para simulação de interações hadron-núcleo de alta energia de 1 GeV a 10 TeV; (e) Modelo cascata intranuclear Bertini: utilizado para reações nucleares para prótons, nêutrons e pions, de energia de 0 a 10 GeV; (f) Cascata binária: modelo de cascata intranuclear para interações entre partículas primárias e secundárias e um nucleon individual do núcleo; (g) Modelo *precompound*: é considerado como extensão do modelo para faixa de energia baixa do modelo cinético de hadron para colisões inelásticas nucleon-núcleo; (h) Módulo decaimento radioativo: *G4RadioactiveDecay* e classes associadas são utilizadas para simular o decaimento de núcleos radioativos pela emissão de α , β^+ e β^- , e pela captura eletrônica. (GEANT4, 2009)

2.8.2 Bibliotecas de Dados Utilizadas no Geant4

As bibliotecas de dados (bases de dados) nucleares públicas disponibilizam um conjunto de dados produzidos através de processos de comparação crítica, seleção, normalização e de cálculos de médias, a partir de dados experimentais e submetidos a

modelos de cálculos teóricos. As referidas bases de dados alimentam com dados nucleares as aplicações/simulações executadas pelo Geant4.

A utilização de dados confiáveis é importante para a validação de resultados físicos dos experimentos. Sendo assim, no GEANT4, a coleta sistemática e avaliação de dados experimentais são provenientes de várias bases de dados nucleares de instituições reconhecidas internacionalmente, disponibilizadas para o público, a saber:

- ENDF/B - *Evaluated Nuclear Data File*, possui formato internacionalmente adotado da biblioteca, que é ENDF-6 e contém dados de cerca de 400 materiais, do 1-H-1 até o 100-Fm-255, além de dados de: seções de choque; espectros; distribuições angulares; produtos de fissão; espalhamento de nêutrons térmicos, dentre outros.
- JENDL - *Japanese Evaluated Nuclear Data Library*, base de dados nucleares no formato ENDF-6 para 337 materiais, do 1-H-1 até o 100-Fm-255.
- FENDL - *Fusion Evaluated Nuclear Data Library*, é uma iniciativa internacional e coordenada pela IAEA (*International Agency Energy Atomic - Nuclear Data Section*), desenvolvida para aplicações de fusão (termonuclear).
- CENDL - *China Nuclear Data Library*, contém dados nucleares de trabalhos desenvolvidos pelo *China Nuclear Data Center* (CNDC), em cooperação com *China Nuclear Data Coordination Network* (CNDCN), entre 1991 a 2000. Contém dados para 67 materiais de 1-H-1 até o 98-Cf-249, incluindo dados de nêutrons, para cerca de 200 nuclídeos, no formato ENDF-6, na faixa de energia de 5 eV a 20 MeV.
- ENSDF - *Evaluated Nuclear Structure Data File*, contém dados de estrutura nuclear e informações de decaimento para mais de 2.900 nuclídeos.
- JEFF - *Joint Evaluated Fission and Fusion File*, biblioteca produzida por colaboração internacional e coordenada pela NEA (*Nuclear Energy Agency - Data Bank*). É uma base de dados para uso geral. Contém dados de reações de nêutrons, prótons, espalhamento de nêutrons térmicos, decaimento radioativo, ativação e fissão.
- BROND - *Russian Nuclear Data Libraries*, base de dados de nêutrons contém dados no formato ENDF-6 para 121 materiais, do 1-H-1 até o 96-Cm-244.
- MENDL - *Medium Energy Nuclear Data Library*, base de dados para reações de nêutrons, ativação nuclear e transmutação para energias intermediárias. Contém, para 505 nuclídeos alvos estáveis e instáveis, seções de choque para a formação de nuclídeos radioativos, para nêutrons incidentes de energia maior que 100 MeV. Abrange a faixa de 13-Al-26 até o 84-Po-210, com meia-vida maior que um dia, com dados para 57.500 reações.

- IRDF - *International Reactor Dosimetry File*, esse projeto preparou e distribuiu biblioteca de seções de choques padronizadas e atualizada, para reações de nêutrons, para o uso na gerência da vida útil dos componentes dos reatores nucleares e outras aplicações.
- EPDL - *Evaluated Photon Interaction Data Library* do *Lawrence Livermore National Laboratory*, EUA. Contém informações completas para o transporte de partículas para z de 1 a 100, no formato ENDF-6, para energias de fótons incidentes, de 10 eV a 100 GeV.
- EEDL - *Evaluated Electron Interaction Data Library* do *Lawrence Livermore National Laboratory*, EUA. Contém dados de seções de choque de interação de elétron e seus parâmetros relacionados, no formato ENDF-6, para todos os elementos de 1-H até 100-Fm, para energias de elétrons incidentes, de 10 eV até 100 GeV.
- EADL-92 - *Evaluated Atomic Data Library* do *Lawrence Livermore National Laboratory*, EUA. Contém dados de subcamadas atômicas para átomos neutros isolados, incluindo dados de fluorescência, parâmetros de subcamadas (por exemplo, energias de ligação), probabilidades de transição radioativa e não-radioativa e termos de deposição de energia no formato ENDF-6.
- ICRU - *International Commission on Radiation Units and Measurements*. Instituição de âmbito internacional, estabelecida em 1925, com objetivos de padronizar: (a) quantidades e unidades de radiação e radioatividade; (b) procedimentos satisfatórios para medida e aplicação para áreas de radiodiagnóstico, radioterapia, radiobiologia e operações industriais; e, (c) dados físicos necessários nas aplicações dos procedimentos citados. No escopo da protonterapia, o Geant4 utiliza as seguintes informações provenientes de relatórios da ICRU: ICRU Report 63 (2000), *Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection* e ICRU Report 49 (1993), *Stopping Power and Ranges for Protons and Alpha Particles*.

3. METODOLOGIA

A metodologia adotada no trabalho seguiu as fases de um processo de desenvolvimento de *software* baseado na tecnologia orientada a objetos. O processo de desenvolvimento de *software* é o conjunto de métodos e padrões da engenharia de *software* utilizado para integrar os produtos associados ao desenvolvimento do *software*. Por esta razão a ferramenta de modelagem de sistemas disponível utilizada é o *Enterprise Architect*. Esta ferramenta baseia-se em UML, que é a notação utilizada em projetos orientados a objetos, independente do processo, da ferramenta ou da plataforma a serem utilizados no desenvolvimento do *software*. Os modelos gerados a partir dos conceitos da UML são abstrações que retratam a essência do *software*, que facilitam a compreensão de problemas, resolvem a comunicação entre os termos técnicos e o usuário, além de documentar o *software* e preparar as etapas de implementação.

Neste trabalho, são adotados os processos de desenvolvimento do Geant4 (AGOSTINELLI *et al*, 2003 e COSMO, 2001) e do PRAXIS (PRocesso para Aplicativos eXtensíveis InterativoS, PAULA FILHO (2001)) por serem compatíveis e baseados na mesma plataforma orientada a objetos. Do PRAXIS, foi adotado o padrão do documento “Especificação dos Requisitos do Software - ERSw”, que foi adaptado, e denominado “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software” por incorporar aspectos de implementação referente à etapa de desenho de software, disponível no ANEXO B. O documento de “Requisitos do Usuário (*User Requirements Document* - URD)”, ANEXO A, assim como os demais documentos, diagramas e etapas do processo de desenvolvimento, foram adotados de acordo com o padrão do Geant4.

Os documentos e diagramas gerados nas etapas de desenvolvimento do Geant4 adotam o padrão de engenharia de software da *European Space Agency* - ESA, de acordo com AGOSTINELLI *et al* (2003) e COSMO (2001). Os documentos de análise e desenho disponíveis do Geant4 são: documento de requisitos do usuário; diagramas de casos de uso; diagrama de classe da arquitetura macro e detalhada, representados na Figura 17; diagramas e especificações de classes e diagramas de sequência, disponíveis na documentação do código. (GEANT4, 2002)

Na implementação dos módulos, foram utilizadas ferramentas gratuitas, de código aberto, no sistema operacional *Linux*. O PROPLAN foi projetado e implementado por módulos integrados, sendo o principal denominado *Módulo de Operação*, além do *Módulo de Conversão*, cujos objetivos são descritos a seguir. O *Módulo de Informações Nucleares* é um

pacote incluído no código Geant4 que foi customizado para se adequar aos objetivos do PROPLAN.

O *Módulo de Informações Nucleares* para protonterapia é composto por bases de dados nucleares de apoio ao tratamento radioterápico, pois esta técnica ainda não foi implantada no Brasil. O referido módulo utiliza dados nucleares provenientes das bases de dados integradas ao código para simulação nuclear Geant4, baseado em modelo estocástico. As simulações reproduzem protocolo de protonterapia, provido de dados de experimento real de uma instalação em operação, constituída de seus principais elementos para controle de patologias oculares. A aplicação do Geant4 é denominada *Hadrontherapy*, e foi projetada a partir das características da instalação do CATANA/INFN LNS.

O *Módulo de Conversão*, para facilitar sua identificação foi denominado G4SISCODES, efetua a conversão dos resultados das simulações do formato do código Geant4 para o formato do sistema SISCODES, implementado em MCNP, também um código baseado em modelo estocástico. Esse referido módulo está integrado ao PROPLAN, que é um programa desenvolvido na linguagem C++, a mesma utilizada no código Geant4.

O módulo de elaboração e geração da simulação do planejamento da protonterapia para tratamento ocular é denominado de PROPLAN representado pelo *Módulo de Operação*. Este módulo é uma interface gráfica projetada a partir do código Geant4, onde são configurados os parâmetros da simulação, possibilitando a individualização do planejamento radioterápico conforme a localização e dimensões do alvo.

O PROPLAN compreende as bibliotecas do Geant4, da aplicação *Hadrontherapy*, que foram adaptadas para que os resultados das simulações do Geant4 fossem integrados ao modelo de *voxels* da região ocular do sistema SISCODES para geração das curvas de isodose.

O objeto desta tese é inédito no Brasil, pois disponibiliza uma base de dados nucleares, integrada à interface de parâmetros de planejamento da protonterapia para tratamento ocular. Além disso, está integrado a um módulo de cálculo de deposição de dose em um modelo de olho discretizado em *voxels*, tendo como base a estrutura de uma linha de irradiação real cujo resultado é o planejamento da protonterapia para tratamento ocular. Esta estrutura foi implementada no ambiente Linux, agregando ferramentas a partir do conceito de *software* livre e que poderá ser utilizada como apoio para o planejamento radioterápico para outros tipos de radiação.

Os testes e validações de modelos foram realizados a partir de dados e técnicas de planejamentos da protonterapia para tratamento ocular encontrados na literatura, compondo um conjunto de casos estudados.

As etapas de desenvolvimento cumpridas neste trabalho, incluindo as etapas de elaboração da presente tese, são descritas a seguir.

(a) Levantamento e estudo de ferramentas computacionais

- Pesquisa e levantamento bibliográfico de artigos, publicações técnicas e manuais dos softwares: Geant4; CLHEP; AIDA e JAS3.
- Pesquisa e levantamento bibliográfico de recomendações de organismos internacionais, tais como a Agência Internacional de Energia Atômica (*International Atomic Energy Agency - IAEA*) e Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação (*International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU*).

(b) Concepção dos módulos

- Análise da situação atual com levantamento das fontes de dados, estudos de viabilidade, de procedimentos manuais e/ou automatizados e da documentação existentes.
- Identificação dos conceitos de aplicação e de interfaces com outros sistemas de *software*.
- Definição do escopo do sistema, da elaboração da proposta de especificação e do documento “Requisitos do Usuário”, ANEXO A.

(c) Levantamento e análise dos requisitos dos módulos

- Tratamento e consolidação das informações coletadas.
- Seleção e elaboração de documentação específica para armazenar e tratar as informações coletadas.
- Levantamento completo e cadastramento dos requisitos do *software*.
- Elaboração da primeira etapa do documento referente à especificação de requisitos, “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software”, ANEXO B.

(d) Desenho e construção dos módulos

- Elaboração do desenho dos subsistemas, do acesso a dados persistentes e das interfaces de usuário.
- Elaboração da segunda etapa do documento referente ao desenho dos módulos, “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software”, ANEXO B. A partir do domínio “Categoria de Classes”, definem-se os grupos de classes e suas dependências, estabelecendo-se a hierarquia das classes. Os diagramas de classes elaborados estão representados nas Figuras 13 e 14, que são, respectivamente, diagrama de classe detalhado completo e da estrutura dos processos físicos da *Hadrontherapy*. A apresentação dos referidos diagramas e a descrição de cada classe estão incluídas no ANEXO B.

- Implementação dos módulos propostos: trabalho de programação dos novos módulos, introdução de novas funcionalidades na aplicação *Hadrontherapy* e simulação do código, de acordo com os padrões do Geant4.

O PROPLAN é uma interface gráfica de execução e configuração do ambiente de simulação e para integração de saídas de simulações computacionais dos ambientes Geant4 e do G4SISCODES. As informações utilizadas no PROPLAN estão baseadas na simulação do pacote do Geant4 denominado *Hadrontherapy*, que é uma aplicação completa a partir de dados de experimento real de uma instalação de feixe de prótons. Os parâmetros dos elementos que compõem a instalação, do feixe de prótons, dos processos físicos envolvidos e do fantoma são alteráveis e foram testados durante as simulações. A configuração das medidas do modelo de *voxel* de olho humano, na aplicação *Hadrontherapy*, resultou na execução da simulação com parâmetros reais de um tratamento de protonterapia para a região ocular.

O *Módulo de Informações Nucleares* utiliza dados nucleares provenientes das bases de dados integradas à aplicação *Hadrontherapy* do código para simulação nuclear Geant4, descritas a seguir:

- Informações biomédicas: tipos de tecidos, composição elementar (percentual por massa), densidade eletrônica e densidade mássica, seguindo o protocolo ICRU *Report 44* (1989).
- Dados de interação de fóton, elétron, próton e nêutron para tecidos do corpo; coeficiente de atenuação de massa e *stopping power* de prótons, de acordo com ICRU *Report 46* (1992).
- Devido ao crescimento da capacidade computacional, o planejamento de tratamento por prótons pelo método Monte Carlo tornou-se praticável. Conseqüentemente, uma base de dados de tecidos e elementos (Hidrogênio, Carbono, Nitrogênio, Oxigênio) foi publicada pela ICRU *Report 63* (2000).
- Especificamente para o pacote do Geant4 *Hadrontherapy* estão incluídos os valores da ICRU *Report 49* (1993), de *stopping power* e *range* de prótons de acordo com a equação de Bethe-Bloch.
- Informações específicas aplicadas no *Hadrontherapy*, referentes às bases de dados nucleares públicas utilizadas no Geant4, são descritas no Capítulo 2, seção 2.8.2.

As informações nucleares para tecidos e substitutos de tecidos considerados seguindo o protocolo ICRU *Report 44* (1989), Apêndice B, estão organizados na seguinte forma:

- Para fótons: seção de choque fotoelétrica por densidade mássica, seção de choque de espalhamento coerente por densidade mássica, seção de choque compton por densidade

mássica, kerma por densidade mássica, coeficiente de atenuação de massa total e coeficiente de absorção de energia por massa.

- Para elétrons: *stopping power* por massa de colisão, *stopping power* por massa radioativa, *stopping power* por massa total e espalhamento por massa.
- Para prótons: *stopping power* por massa total.
- Para nêutrons: coeficiente de atenuação linear por densidade mássica (coeficientes kerma).

(e) Validação e operação dos módulos

- Revisão e ajustes dos códigos fontes e executáveis do *software*.
- Entrada de dados e de parâmetros específicos de casos existentes para validação dos módulos.
- Testes de integração dos módulos do software: as agregações de código, que podem ser testadas em conjunto, dependem da estrutura das categorias e subcategoria de classes. Utilização de diferentes parâmetros de simulação para testar as funcionalidades introduzidas na aplicação *Hadrontherapy*.
- Realização dos testes finais do G4SISCODES e interface gráfica do PROPLAN no ambiente de aceitação.
- Revisão final da documentação do sistema.
- Operação: execução da simulação da aplicação PROPLAN. Resultados das simulações estão descritos no Capítulo 4 desta tese.

O desenvolvimento do PROPLAN está descrito em detalhes no Capítulo 4 e nos documentos de especificação em ANEXOS, envolvendo interface gráfica de execução, configuração do ambiente de simulação e para integração de saídas de simulações computacionais dos ambientes Geant4 e do SISCODES.

Utilizando os códigos desenvolvidos, além do Geant4 e do modelo de olho do sistema SISCODES, foram realizadas simulações computacionais, que abrangem os principais aspectos do planejamento da protonterapia para tratamento ocular. Inicialmente, foram executadas simulações computacionais empregando diferentes processos físicos de transporte de partículas nucleares. Também foi simulada a produção do Pico de Bragg Modulado - SOBP com a largura adequada em aplicações clínicas. Foram executadas simulações com variações no sistema de modulação do feixe e nos parâmetros do absorvedor e do colimador final, a fim de demonstrar impactos no alcance e na área do alvo a ser atingida. Os parâmetros das simulações estão descritos nas seções 6.1 e 6.2 desta tese.

Os principais resultados das simulações apresentados neste trabalho, descritos na seção 6.3, referem-se à avaliação dos perfis de dose em profundidade e às distribuições espaciais de dose para protocolos de protonterapia ocular. Os resultados das simulações no Geant4 foram reproduzidos em curvas de distribuição de dose em profundidade e geradas curvas de isodose no modelo de olho do SISCODES. Os percentuais de dose foram normalizados em função da dose máxima para uma entrada do feixe em posição, número de prótons incidente, modulador e absorvedor especificados.

Para todas as simulações realizadas, foram calculadas as doses máximas alcançadas expressas em Gray/próton, além do número de prótons incidentes e da intensidade de corrente necessários para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray).

4. RESULTADOS - CONFIGURAÇÃO DO AMBIENTE COMPUTACIONAL

Para cumprir o objetivo principal da tese, que é o desenvolvimento de módulos aplicados em planejamento da protonterapia para tratamento ocular, foram utilizados códigos e ferramentas computacionais, como o código Geant4 e o sistema SISCODES.

Ao longo do trabalho foram instaladas e configuradas versões do código Geant4, da versão 4.8.2.p01, de fevereiro de 2007 até a versão 4.9.3.p01, de abril de 2010. O PROPLAN foi compilado e configurado para funcionar nesta última versão do Geant4. Este procedimento foi realizado buscando-se aperfeiçoamentos e melhorias no referido código e suas funções. Para a preparação do ambiente computacional foram realizadas as seguintes operações:

- Instalação, configuração e testes, no ambiente *Linux*, Sistema Operacional Linux CentOS, compilador gcc 3.4.6; versão do Geant4.9.3 p01; CLHEP-2.0.4.5; *Framework Qt* e da ferramenta de visualização OPENGL versão linux-x86.(GEANT4, 2004, 2007b, 2007c, 2007d, 2007e, 2010)
- Instalação, configuração e testes, no ambiente *Linux*, com integração ao Geant4.9.3 p01, da interface AIDA 3.2.1 e ferramenta de análise de dados JAS3. (AIDA, 2005; JAS3, 2007)
- Instalação, configuração e customizações das bibliotecas da aplicação do Geant4, denominada *Hadrontherapy*. (GEANT4, 2004, 2007b, 2007c, 2007d, 2007e, 2010)

Para a execução das simulações apresentadas nesta tese foi utilizado um computador com processador Pentium Dual Core 2 GHz. No caso de aplicações clínicas é recomendada a utilização de vários processadores paralelos, como um cluster de computadores, para redução do tempo de processamento de maneira viável para a referida aplicação.

O PROPLAN é uma interface gráfica de execução e configuração do ambiente de simulação e que integra saídas de simulações computacionais dos ambientes Geant4 e do G4SISCODES. O módulo computacional denominado G4SISCODES foi desenvolvido integrado ao PROPLAN, que converte arquivos de saídas de simulação computacionais dos ambientes Geant4 para o sistema SISCODES.

No ambiente de programação do Geant4 foram incluídos os aspectos necessários para executar a simulação do planejamento da protonterapia ocular: geometria do sistema; materiais envolvidos; partículas fundamentais de interesse; geração e armazenamento de eventos; trajetória das partículas através dos materiais e dos campos eletromagnéticos;

processos de física envolvidos na interação; e integração com ferramentas de visualização gráfica e de análise de dados, com geração de histogramas de doses.

O PROPLAN utiliza como base o pacote do Geant4 denominado *Hadrontherapy*, aplicação que possui a configuração de uma linha de irradiação de feixes de prótons genérica da instalação da CATANA-INFN LNS, implementada a partir de diferentes modelos físicos e a distribuição da dose utiliza o conceito de *sensitive detector* (volume alvo no interior do fantoma) em *voxel*. Informações detalhadas referentes à geometria, aos dispositivos da linha de irradiação, aos processos físicos e outros parâmetros do *Hadrontherapy* estão descritas na seção 4.2.

Para melhor compreensão do funcionamento da aplicação *Hadrontherapy*, a autora desta tese elaborou os diagramas de classes detalhados da referida aplicação e dos processos físicos para cada versão do Geant4, utilizando a ferramenta de modelagem de sistemas *Enterprise Architect*, apresentados nas Figuras 18 e 19. Na Figura 18, o diagrama se refere aos objetos, atributos e relacionamentos da aplicação, referentes à versão Geant4.9.3, disponibilizada em dezembro de 2009. A seguir são descritas as principais classes da referida aplicação. O detalhamento de cada classe é apresentado no documento “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software”, no ANEXO B:

- Partículas Primárias (*Primary Particles*): as partículas primárias são prótons gerados com energia inicial, posição e direção, descritos na distribuição gaussiana, parâmetros que podem ser alterados interativamente, de acordo com a aplicação executada.
- Processos Físicos (*Physics List*): Os processos físicos abrangem interações com as partículas: prótons, deutério, alfa, elétrons, pósitrons, pions, nêutrons e muons. Cada processo físico possui limites intrínsecos para a produção de partículas secundárias. Os limites são expressos em *range*, que é convertido em energia para cada tipo de partícula e de material. Os cortes (*cuts*) no *range* permitem a determinação da liberação de energia na posição correta.
- *Detector (Detector Construction – Detector ROGeometry – Detector SD)*: a energia depositada é calculada dentro de um volume dividido em *voxels*, com dimensões e composição parametrizados pelo usuário.
- *Linha de Irradiação (Passive Proton Beam Line – IAEA Detector Construction)*: descrição detalhada dos dispositivos e materiais da linha de feixe. O usuário pode alterar os parâmetros geométricos por comandos interativos ou por alteração nas bibliotecas de código. A linha de irradiação utilizada neste trabalho é denominada como *Passive Proton*

Beam Line, cujo princípio de funcionamento é descrito no Capítulo 2, na seção 2.6 da presente tese. Os principais elementos do *Passive Proton Beam Line* são: sistemas de propagação, colimação e modulação do feixe; conjunto de câmaras de ionização e o fantoma de água. Os detalhes de cada elemento estão descritos na seção 4.2 do capítulo corrente.

- *Stepping action*: o usuário pode recuperar informações úteis da simulação como o total de interações da partícula primária e a distribuição da energia das partículas secundárias produzida no volume alvo.
- *Análise (Analysis)*: o arquivo de saída da simulação possui o formato *.aida*, que contém informações sobre a energia depositada no volume alvo pelas partículas primárias e secundárias e a distribuição de energia das partículas secundárias.

No Geant4, versão 4.9.3, de dezembro de 2009, os modelos físicos ativados para a aplicação *Hadrontherapy* são os processos eletromagnéticos e os hadrônicos elásticos e inelásticos (GEANT4, 2009). As bibliotecas referentes aos modelos físicos podem ser implementadas por três diferentes métodos, para aplicação *Hadrontherapy*, descritos abaixo e esquematizados na Figura 19:

- Por pacotes de modelos físicos, que estão configurados na instalação do Geant4. O pacote padrão é o denominado *QGSP_BIC*.
- Por chamada no código a cada biblioteca específica de cada modelo físico. O padrão recomendado é ativar as seguintes bibliotecas: *emstandard_option3* para processos eletromagnéticos; *QElastic* para processos hadrônicos elásticos; *binary* para processos hadrônicos inelásticos para prótons e nêutrons e *binary_ion* para processos hadrônicos inelásticos para íons.
- Por chamada no código às bibliotecas específicas instaladas localmente. Esse método é indicado para usuários avançados a partir da versão 4.9.3 do GEANT. As bibliotecas denominadas *LocalINCLIonIonInelasticPhysic* e *LocalIonIonInelasticPhysic* estão disponibilizadas com modelos ativados de interações íon-íon para energias intermediárias. Essas bibliotecas são alternativas ao uso da *binary_ion* e possuem três modelos exclusivos, *Binary Light Ion Cascade*, *QMD* e *Wilson*.

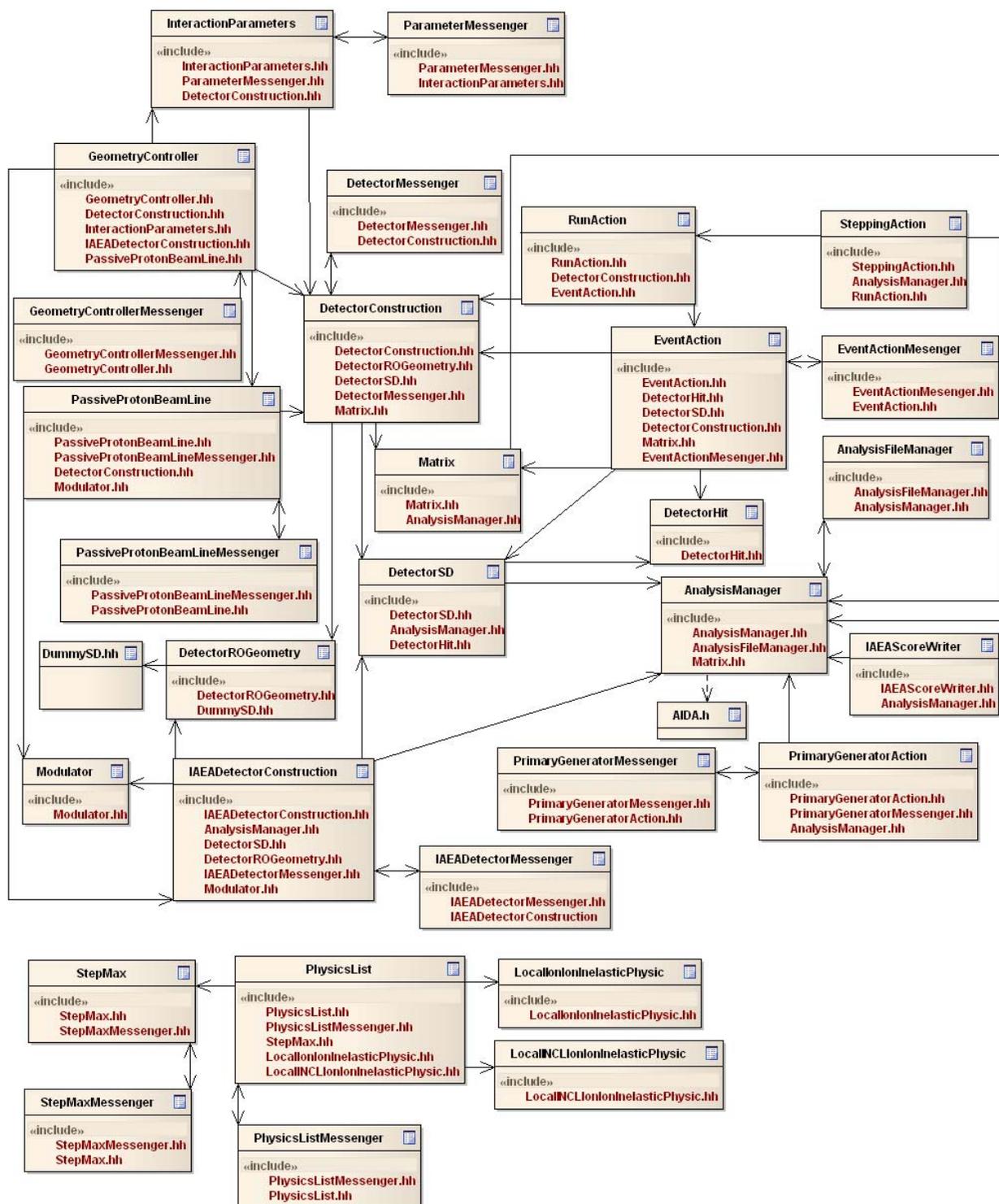


FIGURA 18. Diagrama de classe detalhado da *Hadrontherapy*
 Fonte: Autoria de Marília Tavares Christóvão, maio de 2010.

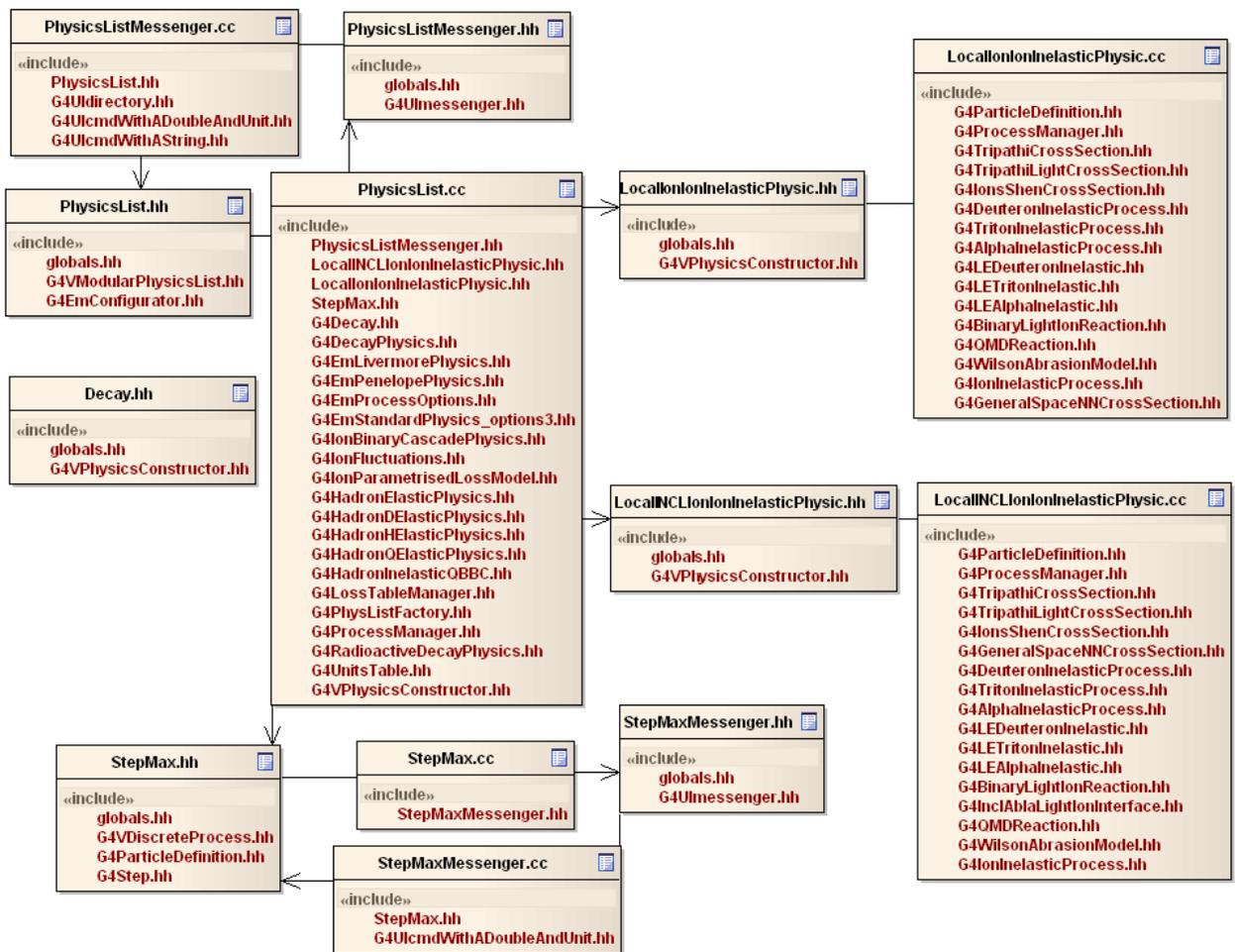


FIGURA 19. Diagrama de classe detalhado da estrutura dos processos físicos da *Hadrontherapy*
 Fonte: Autoria de Marília Tavares Christóvão, maio de 2010.

4.1. Ferramentas Auxiliares do Geant4

Na instalação do Geant4 as ferramentas e bibliotecas auxiliares que funcionam integradas ao código Geant4 devem ser configuradas. Dois pacotes devem ser instalados e configurados anteriormente ao Geant4 e são obrigatórios para o funcionamento deste, a saber: *Class Library for High Energy Physics - CLHEP* e *Standard Template Library -STL*, que são classes básicas como compiladores da linguagem C++.

O CLHEP é estruturado em um conjunto de pacotes independentes de qualquer outro código externo, a saber: *random generators*, *physics vectors*, *geometry*, *evaluator*, *matrix*, *units*, *generic functions*, *HepPDT*, *HepMC*, *StdHep* and *linear algebra*. O Geant4 utiliza principalmente os módulos do CLHEP: *units*, *random*, *geometry* e *vector*. O módulo *units* configura as unidades físicas, constantes, as unidades padrões de medidas; o *random* define os mecanismos randômicos e distribuições; *geometry* inclui métodos e operadores de geometria e *vector* implementa métodos de vetor (*3-vectors*, *4-vectors*, *rotations* e *lorentz*

transformations). As referidas categorias do CLHEP e suas dependências estão representadas na Figura 20. (CLHEP, 2008)

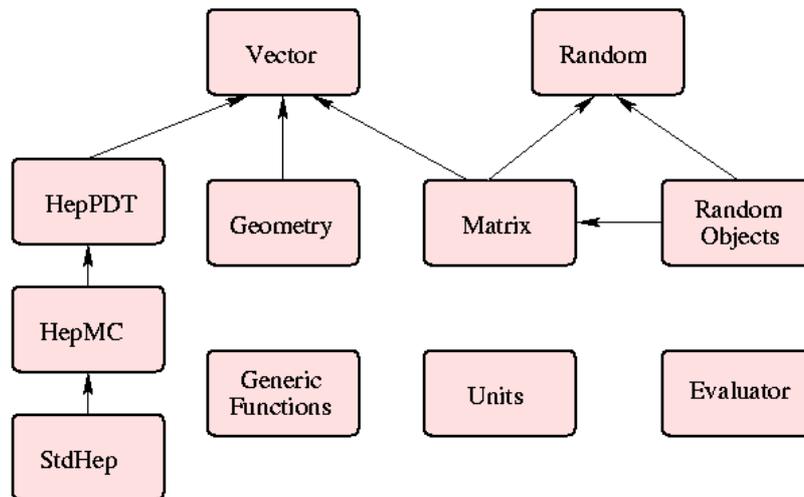


FIGURA 20. Categorias do CLHEP e suas dependências.
 Fonte: Reprodução de CLHEP (2008)

Os resultados das simulações são curvas de distribuição de dose em profundidade, dependente da energia do feixe incidente. E no Geant4, para conversão destas curvas em objetos de análise gráficos, utiliza-se ferramenta de análise de dados, baseada na interface AIDA. Estes objetos são referentes à energia depositada e à distribuição da energia no volume alvo (incluindo partículas secundárias). A ferramenta de análise de dados utilizada foi o JAS3, implementada em código Java. (AIDA, 2005; JAS3, 2007)

Para ativar a interface AIDA, o referido pacote deve ser instalado anteriormente ao Geant4 e, para seu correto funcionamento, deve ser ativado na configuração de instalação do Geant4. O objetivo do código AIDA é prover interfaces abstratas para a geração de objetos gráficos de análise como histograma.

O sistema de visualização do Geant4 foi projetado como uma “interface abstrata”, o que permite que o Geant4 dê suporte a diversos tipos de sistemas gráficos. Alguns desses sistemas gráficos utilizam bibliotecas incorporadas ao código e que devem estar instaladas e compiladas antes da instalação do Geant4. O Geant4 provê, incorporado em seu sistema de visualização, vários *frameworks* para interação com sistemas gráficos independentes. Para este trabalho foi escolhida a ferramenta de visualização *OpenGL*, que é uma biblioteca de rotinas gráficas de modelagem, de manipulação de objetos e exibição tridimensional, que permite a criação de aplicações independente de dispositivos de exibição, cuja definição é de API (*Application Programming Interface* - Interface de Programação de Aplicação) gráfica.

O *Framework* Qt foi configurado para ser integrado à ferramenta de visualização *OpenGL*, para a construção da interface gráfica do PROPLAN. O Qt é um *framework* de desenvolvimento de aplicações amplamente utilizado para a implementação de programas de interface gráfica, que suporta vários compiladores, como o GCC C++ e é distribuído como software livre com código aberto.

4.2. Descrição do Ambiente de Simulação

Para simular um ambiente de protonterapia foram instaladas e configuradas bibliotecas de uma aplicação computacional de experimento real, que contém elementos de uma instalação completa que aplica protocolo de protonterapia para tratamento de patologias oculares. A referida aplicação *Hadrontherapy* implementada no código Geant4 é baseada nas instalações reais do CATANA/INFN LNS. A foto da instalação do CATANA é exibida na Figura 21, apresentando o detalhamento dos elementos da linha de feixe. O projeto gráfico e a tela no ambiente computacional da referida linha de tratamento estão representados na Figura 22.



FIGURA 21. Foto da instalação de irradiação do CATANA: 1. Sistema de Espalhamento, *Kapton Window* e *Stopper*; 2. Caixa Contendo o Modulador e o Absorvedor; 3. Colimador Intermediário; 4. Câmaras de Monitoração; 5. Campo de Luz; 6. Posicionamento do Laser; 7. Colimador Final; 8. Cadeira de Tratamento com Imobilização do Paciente.

Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2005)

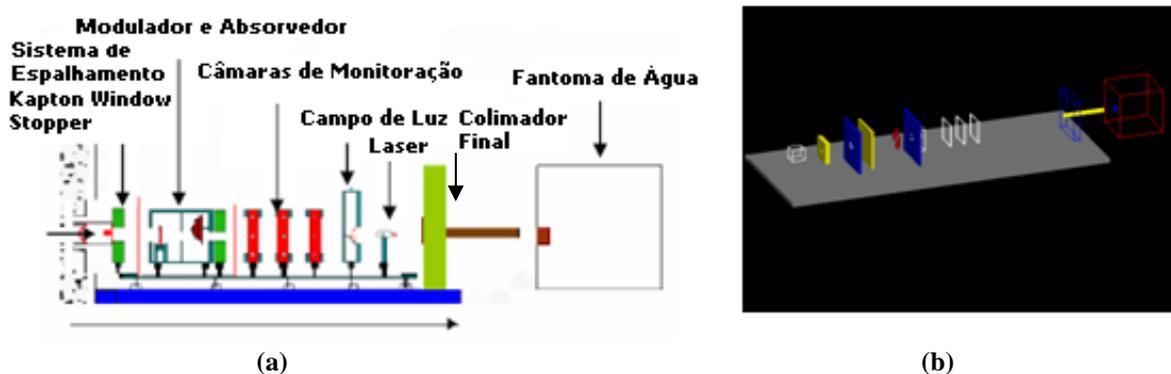


FIGURA 22. Leiaute da instalação de irradiação do CATANA (a) Projeto gráfico. Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2004b); (b) Tela no ambiente computacional, Geant4 e OPENGL.

A linha de tratamento utiliza o sistema *Passive Scattering*, utilizado para propagação geométrica do feixe, obtendo distribuição homogênea lateral do feixe. Os elementos do projeto CATANA, apresentados nas Figuras 21 e 22, são descritos a seguir:

- Elemento 1: O feixe de prótons passa por uma abertura (*kapton window*) de 50 μm e atravessa três metros de comprimento da linha de irradiação CATANA, antes de alcançar o isocentro, localizado na interseção de dois feixes perpendiculares de laser, demarcando o centro do alvo a irradiar. O sistema de espalhamento (*scattering system*) do feixe é posicionado antes da janela de saída do feixe, sob vácuo. O primeiro elemento do feixe no ar é um colimador provido de um anteparo de bronze (*stopper*) de quatro milímetros de diâmetro. Estes dois dispositivos são otimizados para alcançar homogeneidade em termos de distribuição da dose lateral, minimizando a perda de energia.
- Elemento 2: Para a obtenção da energia específica do feixe de prótons para aplicações clínicas, com a devida modulação da energia, dois dispositivos são requeridos: o absorvedor e modulador ou sistema de modulação do feixe. O absorvedor degrada a energia do feixe primário para um valor determinado, definindo conseqüentemente seu alcance máximo. O modulador é feito de *PoliMetilMetaAcrilato* - PMMA, garante a homogeneidade da distribuição de dose em profundidade, abrangendo todo o volume alvo e produz a curva denominada *Spread Out Bragg Peak* - SOBP. A SOBP é produzida pela rotação de um dispositivo em formato de anel composto por hélices de diferentes espessuras, conforme ilustrado na Figura 23. O anel efetua seu movimento rotacional no eixo paralelo ao eixo do feixe de prótons e esse movimento em graus pode ser redefinido a cada execução da simulação.

A complexidade do formato geométrico do anel do modulador, que consiste em quatro setores idênticos, com a rotação de posição de 90° , como ilustrado na Figura 23, se deve à

necessidade de movimento durante a execução da simulação. A abertura angular do modulador pode ser exatamente definida, dependendo da extensão da SOBP que o usuário queira obter. A distância real, na instalação de CATANA, entre o sistema de modulação do feixe e o absorvedor é de 33 centímetros. A dose absorvida calculada no isocentro do fantoma depende da combinação do sistema de modulação e da espessura do absorvedor. A dose liberada pelo feixe de prótons pode ser depositada em uma geometria em *voxel* de qualquer material e formato. A dose decresce em cerca de 35%, se a espessura do absorvedor variar de 6 para 12 mm (CIRRONE *et al*, 2004b).

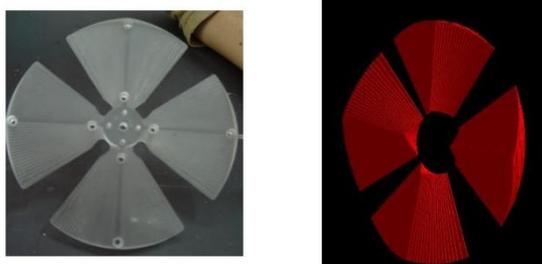


FIGURA 23. Modulador em anel real e simulado - CATANA.
Fonte: CIRRONE *et al* (2004b)

- Elemento 3: O colimador intermediário é utilizado para evitar o espalhamento da radiação.
- Elemento 4: O conjunto de câmaras de ionização especiais é o elemento chave da instalação, utilizado para o controle *on-line* do fluxo do feixe de prótons, verifica a dose liberada para o paciente e garante a simetria do feixe durante a irradiação. O atributo “corte por região” (*cut per region*) é adotado para aumentar a precisão dentro dos detetores ao longo da linha do feixe de prótons. *Cut per region* permite acelerar o processo de simulação, reduzindo o tempo total de simulação. O conjunto de câmaras de monitoração é formado por dois detetores, a câmara *Markus* utilizada para a reconstrução do Pico de Bragg da dose em profundidade e o filme *radiochromic* utilizado para medidas da distribuição da dose lateral.
- Elementos 5 e 6: O campo de luz e o laser, colocados ortogonalmente, provêm o sistema para identificação do isocentro e da posição do paciente durante o tratamento.
- Elemento 7: O colimador final é utilizado para definição do formato e diâmetro do feixe de prótons de entrada para moldar lateralmente a forma de deposição de energia, localizado a oito centímetros do isocentro, conforme ilustrado na Figura 24. Dois tubos de raios X são posicionados atrás e na lateral do isocentro, para verificação dos campos de tratamento.



FIGURA 24. Colimador real e simulado - CATANA.
Fonte: CIRRONE *et al* (2004b)

- Elemento 8: A cadeira de tratamento é controlada por computador com imobilização do paciente. No ambiente computacional de simulação, o alvo é simulado em um fantoma de água, conforme Figura 22, onde ocorre a deposição de energia. A utilização do fantoma de água é requisito obrigatório conforme protocolo internacional (IAEA 398, 2004) para medida de dose, no caso de feixe de prótons e íons.

A partir da instalação e devidas configurações é possível executar simulações em uma completa e genérica linha de irradiação de protonterapia, constituída de seus principais elementos. Nas simulações é possível ajustar os parâmetros dos elementos que compõem a instalação, como: (i) para os colimadores e moduladores do Pico de Bragg, configuram-se posição, composição e dimensão, e, também, o ângulo (rotação) do modulador; (ii) para o feixe de prótons, configuram-se energia, intensidade, comprimento, diâmetro da abertura, raio interno e comprimento dos colimadores, a quantidade de ar atravessado pelo feixe; (iii) distância recíproca, geometria e composição física dos colimadores, moduladores e feixe; (iv) dimensão, posicionamento e material do fantoma; dentre outros. Os elementos do projeto CATANA, sob o aspecto da implementação, estão representados na Figura 25, onde estão incluídos detalhes das informações sobre dimensões, materiais e atributos de visualização.

Os dados tratados pela ferramenta de análise JAS3 são resultados da simulação, o Pico de Bragg e outras relevantes distribuições físicas oriundas da simulação. As informações contidas nestes gráficos se referem ao volume alvo: número total de interações dos prótons primários; quais e quantas partículas secundárias são produzidas e suas distribuições de energia. A tela da ferramenta JAS3 é exibida na Figura 26, contendo os resultados de simulação. O gráfico exibido é o Pico de Bragg gerado pela simulação.

Os demais parâmetros da simulação são apresentados a seguir:

- Deposição de Energia: A deposição de energia referente às partículas primária e secundária é calculada no interior do fantoma de água, que contém o volume alvo a ser irradiado, denominado *detector*, na posição frontal do feixe de prótons. Os números de

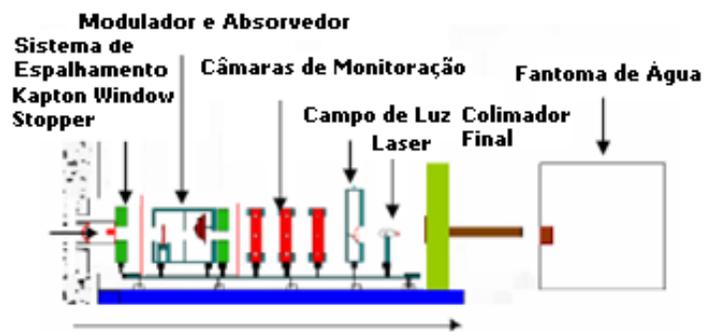
voxels do *detector* são de 80, 100 e 44, cujas espessuras são de 0,5 mm, 0,5 mm e 0,9 mm, ao longo dos eixos X, Y e Z, respectivamente. A deposição de energia das partículas primárias e secundárias é coletada na posição da coordenada X, Y e Z.

A dose de irradiação é liberada a uma profundidade que depende da energia incidente dos prótons. As simulações foram executadas configurando-se a energia do feixe das partículas primárias de prótons em 62,0 MeV, cujo alcance é de cerca de três centímetros. As demais características do feixe das partículas primárias são: distribuição gaussiana da energia; energia espalhada de 300 keV e ângulo do feixe de 0,057 deg.

- Partículas primárias: As partículas primárias são prótons gerados com energia, posição e direção iniciais, descritos de acordo com distribuição gaussiana, e podem ser alterados interativamente.

- Partículas secundárias: O limite de produção de partículas secundárias é de 10 mm.

- Processos Físicos: O Geant4, versão 4.9.3, possui os processos físicos eletromagnéticos e os processos físicos hadrônicos apresentados na Figura 19. Os modelos recomendados como padrão para prótons utilizados foram: *emstandard_option3* para processos eletromagnéticos; *QElastic* para processos hadrônicos elásticos; *binary* para processos hadrônicos inelásticos e o *radioactive_decay*, para decaimento radioativo.

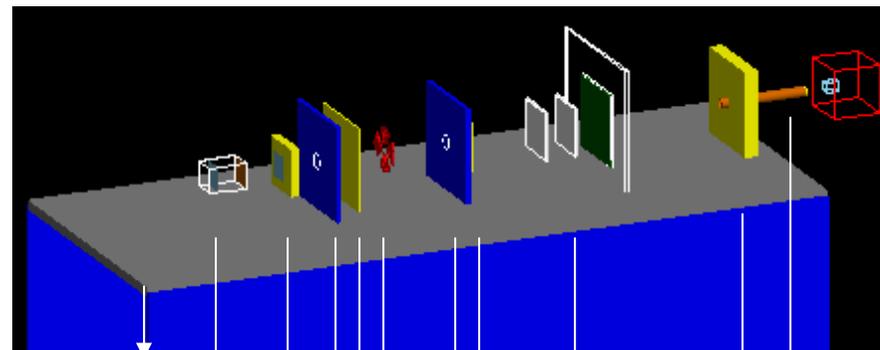


(a)

Sistema de Espalhamento
1º Scattering
 X=0,0075mm - Y=5,25cm - Z=5,25cm
 Material = tantalum
 cor = amarela

Kapton Window
 X=0,025mm - Y=5,25cm - Z=5,25cm
 cor= branco
 material= kapton

Stopper = 2 mm
 cor= vermelho
 material= brass



(b)

Base da Linha de Irradiação
 X=1,5m
 Y=20mm
 Z=600mm
 cor= cinza

Kapton Window Stopper Scattering System

Colimador Inicial
 X=20mm - Y=100mm - Z=100mm
 material= PMMA
 cor = azul

Absorvedor
 X=5mm - Y=176mm - Z=176mm
 material= PMMA
 cor= amarelo

Modulador
 X=20mm - Y=100mm - Z=100mm
 material= PMMA
 cor = vermelho

Colimador Final
 material= bronze
 cor= laranja

Suporte Colimador
 X=29,50mm - Y=180mm - Z=180mm
 material=PMMA - cor= amarelo

Câmaras de Monitoração
 Box contendo ar - 9mm
 Camadas - kapton- cobre - ar - cobre
 Monitor1: X=4,525022mm - Y=10cm - Z=10cm
 Monitor2: X=0,000011mm - Y=10cm - Z=10cm
 Monitor3: X=4,5mm - Y=10cm - Z=10cm

2º Scattering
 X=0,0125mm - Y=5,25cm - Z=5,25cm
 material= tantalum - cor= branco

Colimador Intermediario
 X=20mm - Y=100mm - Z=100mm
 material= PMMA - cor = azul

Fantoma
 X=20cm
 Y=20cm
 Z=20cm
 cor = vermelho

Sala de Tratamento
 X=400cm
 Y=400cm
 Z=400cm
 cor = invisível

FIGURA 25. Detalhamento dos elementos da instalação de irradiação da *Hadrontherapy*.
 (a) Projeto gráfico. Fonte: Adaptação de CIRRONE *et al* (2004b) - (b) Tela no ambiente computacional, Geant4 e OPENGL.

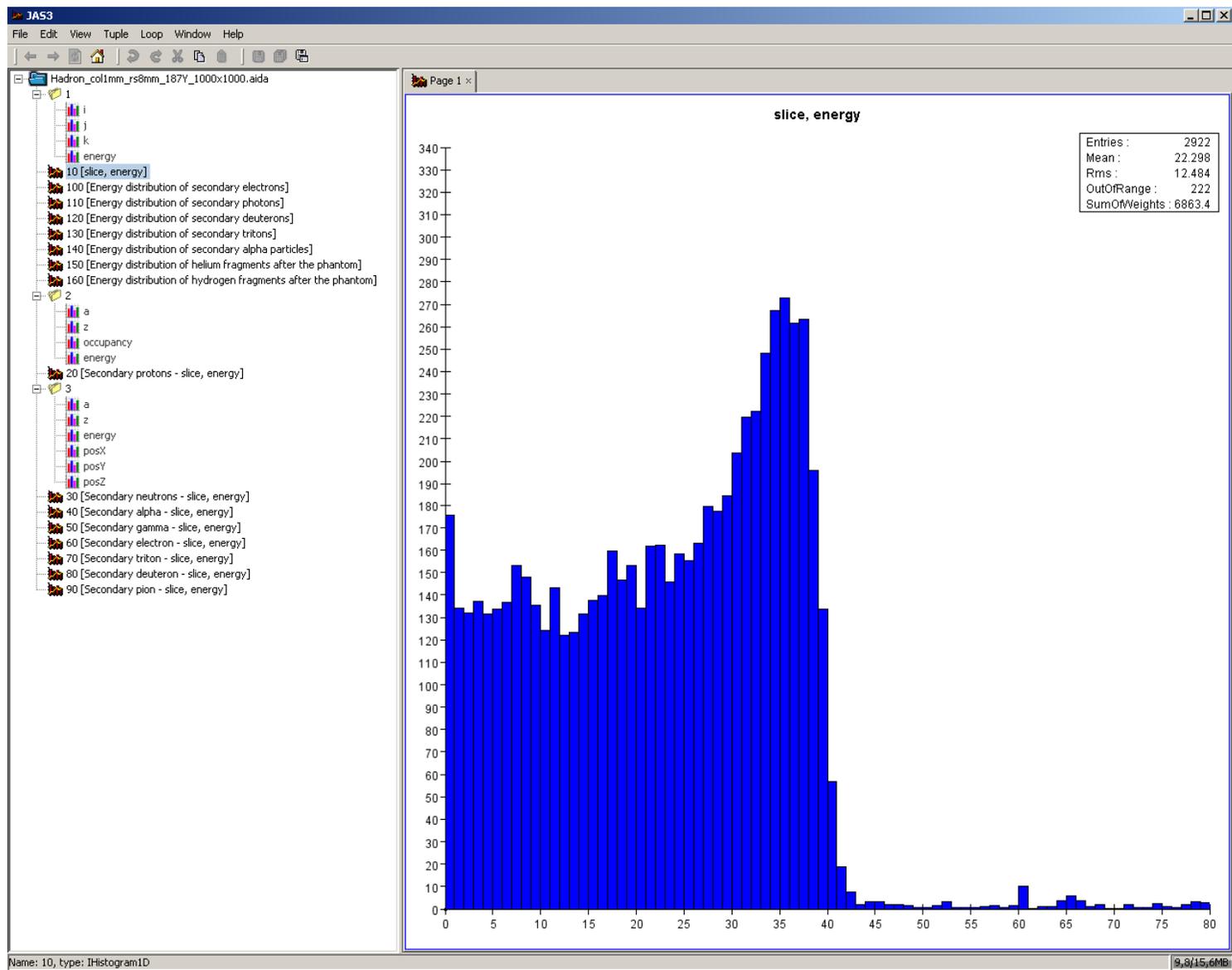


FIGURA 26. Tela do JAS3 com gráficos gerados em simulação.

5. RESULTADOS - DESENVOLVIMENTO DO PROPLAN

O módulo de elaboração e execução da simulação do planejamento da protonterapia para tratamento ocular é denominado *Módulo de Operação*. Este módulo refere-se ao cálculo de deposição de dose em um modelo de olho discretizado em *voxels*, tendo como base os processos nucleares específicos e a estrutura da linha de irradiação, cujo resultado é o planejamento da protonterapia para tratamento ocular.

O *módulo de operação*, denominado PROPLAN, é uma interface gráfica projetada a partir do código Geant4, onde são configurados os parâmetros da simulação, possibilitando a individualização do planejamento radioterápico, conforme a localização e dimensões do alvo.

As informações de saída do Geant4 são convertidas pelo módulo G4SISCODES e aplicado no modelo de *voxels* da região ocular do SISCODES onde se reproduz a distribuição espacial da dose em curva de isodose. As bibliotecas do Geant4, da aplicação *Hadrontherapy*, foram adaptadas para a implementação desta integração. O material considerado para o transporte de prótons no fantoma foi água, pois o vítreo, região interna do bulbo ocular, é composto de 98% de água.

Para melhor compreensão da arquitetura envolvida no desenvolvimento do PROPLAN, o diagrama de processos, que está apresentado na Figura 27, delimita os processos e funções realizadas em cada ambiente computacional, a saber, o Geant4 e o SISCODES. A interface gráfica do PROPLAN é mostrada na Figura 28 e o detalhamento de cada funcionalidade do PROPLAN está descrito no documento de “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software”, no ANEXO B.

O diagrama de atividade da interface PROPLAN que é exibido na Figura 29, representa a dinâmica do software. Sua estrutura é como a de um fluxograma de tarefas do *software*, baseado nos comandos de utilização. O ambiente de simulação tem seus parâmetros pré-configurados com valores default, como descrito na seção 4.2 e o PROPLAN possibilita ao usuário alterar interativamente as configurações das simulações.

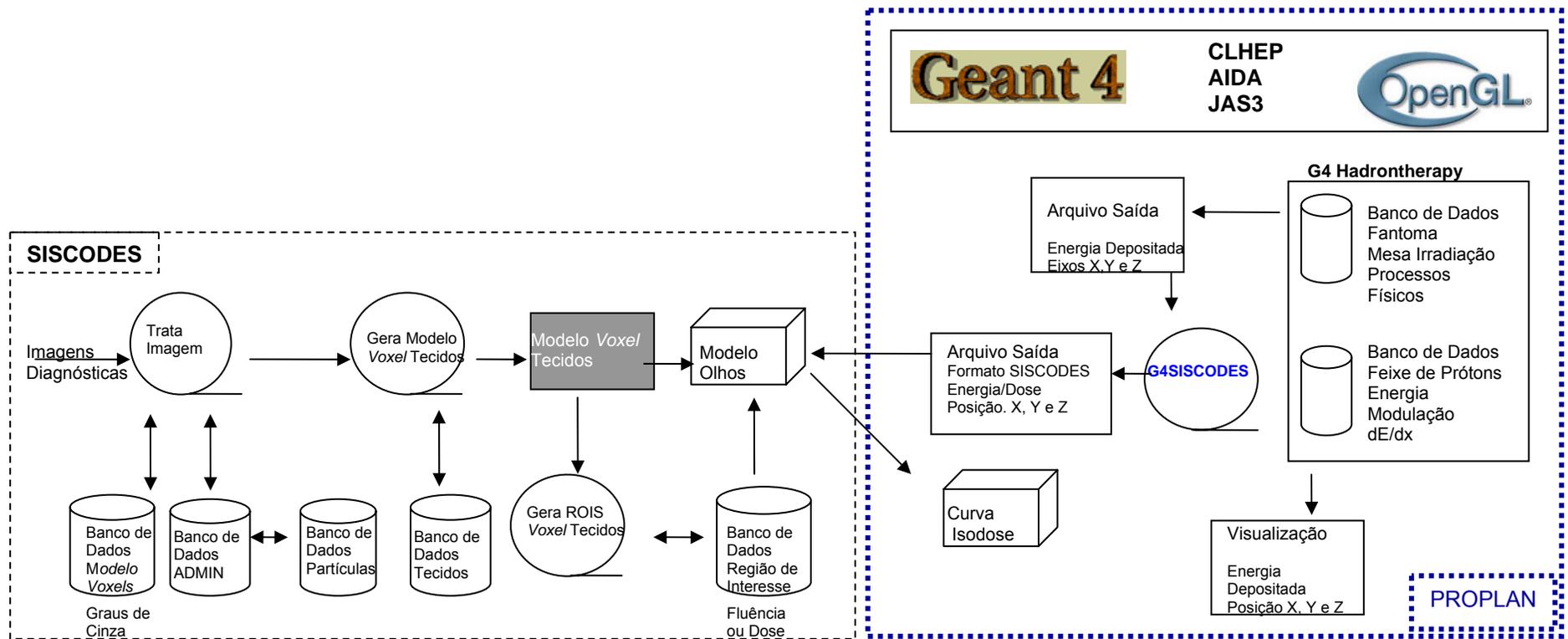


FIGURA 27. Diagrama de processos do PROPLAN
 Fonte: Autoria de Marília Tavares Christóvão, agosto de 2008

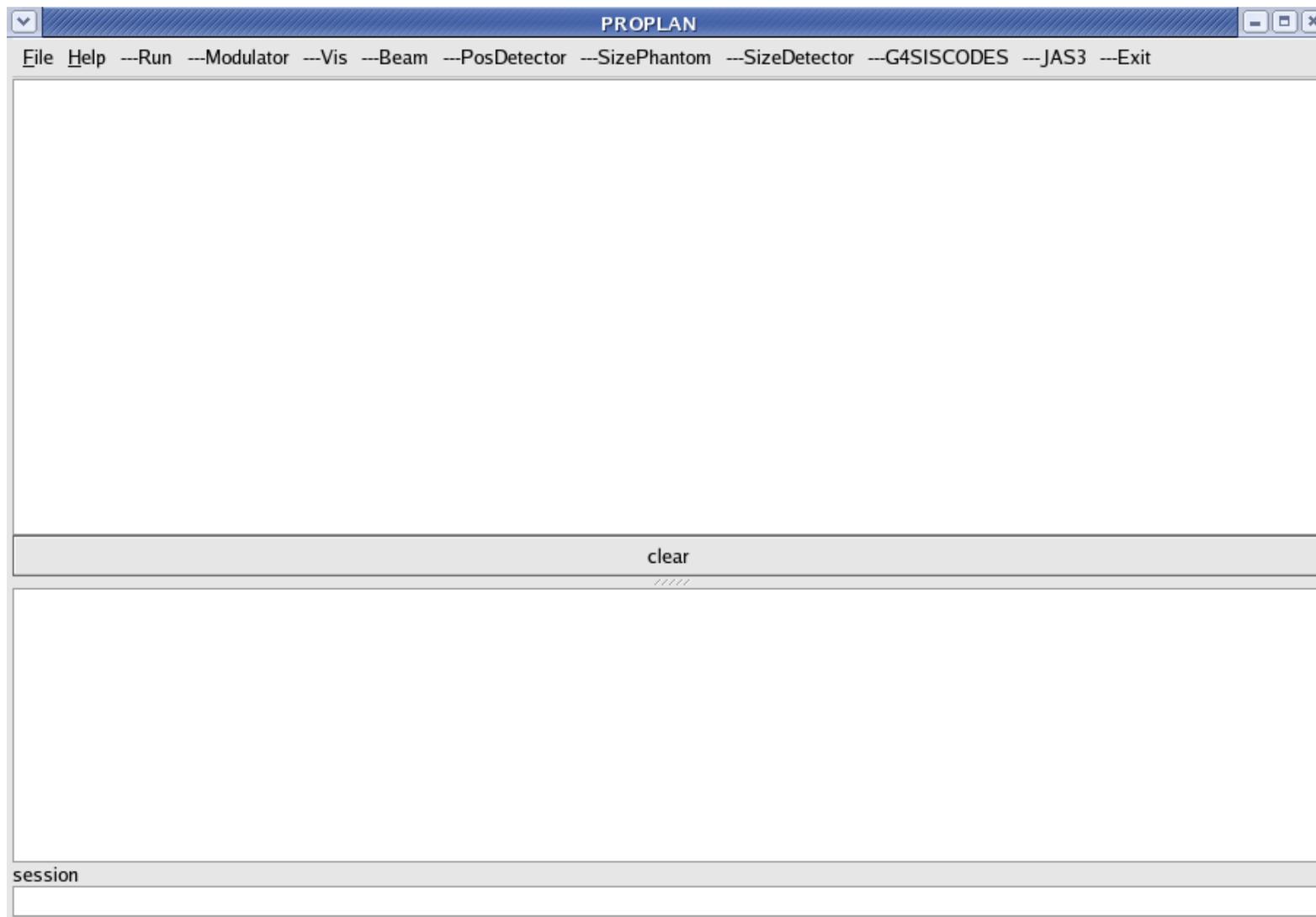


FIGURA 28. Tela principal do PROPLAN

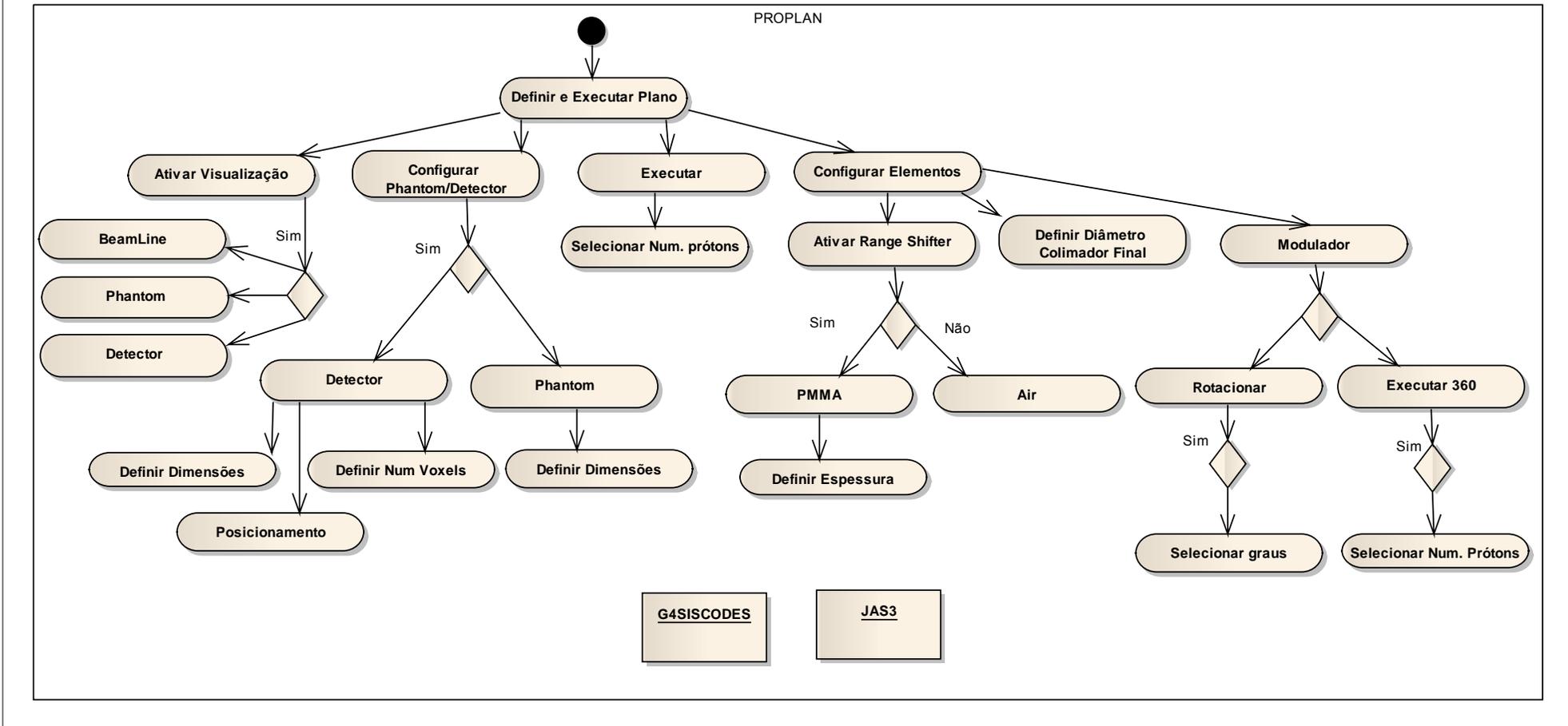


FIGURA 29. Diagrama de atividade do PROPLAN
 Fonte: Autoria de Marília Tavares Christóvão, abril de 2010

O menu do PROPLAN contém os itens de menu exibidos na Figura 28. Os detalhes dos itens referentes à configuração dos parâmetros de tratamento para execução da simulação estão apresentados na Figura 30 e descritos a seguir:

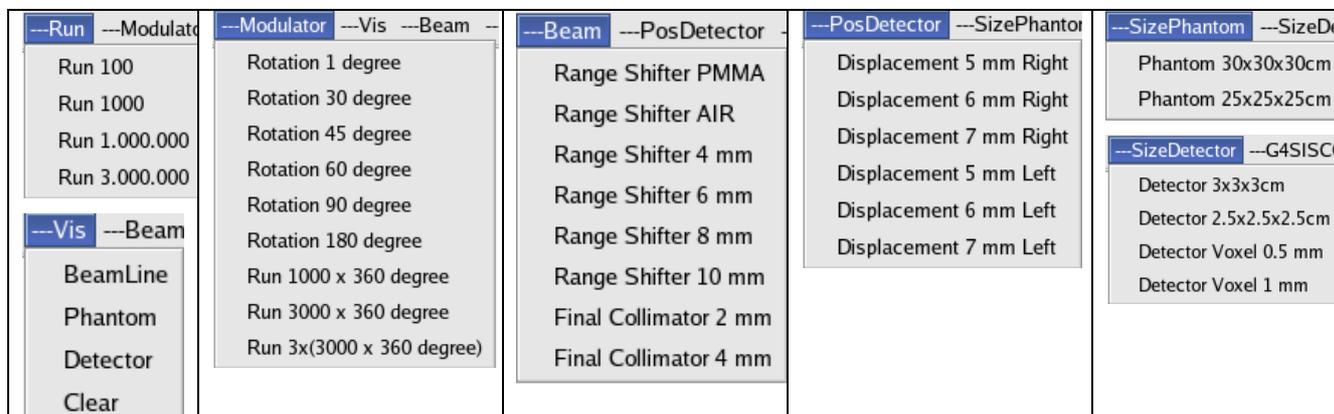


FIGURA 30. Detalhes de itens de menu do PROPLAN

- *Run*: seleciona o número de prótons incidentes e configura os demais parâmetros da simulação, que devem ser realizado anteriormente a esta operação.
- *Modulator*: seleciona a rotação do modulador em graus e a execução da simulação com os parâmetros definidos: número de prótons incidentes e a rotação em 360°.
- *Vis*: ativa a visualização dos componentes da simulação, com as opções de visualizar a linha de irradiação completa, o fantoma ou o *detector*.
- *Beam*: ativa e define a espessura do absorvedor e define a abertura do colimador final;
- *PosDetector*: desloca a posição do detector em relação ao centro do fantoma.
- *SizePhantom*: define as dimensões do fantoma.
- *SizeDetector*: define as dimensões e o número de *voxels* do detector.
- *G4SISCODES*: abre a interface do programa G4SISCODES, descrito na seção 5.1, representada nas Figuras 31, 32, 33 e 34.
- *JAS3*: abre a interface do JAS3 (Figura 26), onde são apresentados os gráficos gerados na simulação.
- *Exit* (Figura 28): a saída da aplicação, salvando o resultado da simulação em disco.
- *File e Help* (Figura 28): na opção *File*, a execução do PROPLAN pode ser interrompida (Ctrl+Q) e o *Help*, lista todos os comandos do Geant4 que podem ser executados na linha de comando (*session*), independente do menu.

5.1 Módulo G4SISCODES

O programa denominado G4SISCODES, integrado à estrutura do PROPLAN, executa a conversão dos dados de saída do Geant4 para o formato do SISCODES, a partir do resultado da simulação que é a curva de distribuição de dose em profundidade. Os principais processos do referido programa são:

- Cálculo da taxa de dose depositada em cada *voxel* do detector (razão entre a energia depositada em MeV e a massa específica de cada *voxel*) convertida em unidades de Gy/próton (*Gray* por próton incidente).
- A taxa de dose total absorvida é avaliada pelo produto da dose por unidade de partícula incidente pela corrente de prótons aplicada e a dose absorvida pelo produto da taxa de dose pelo tempo de exposição.

As telas do G4SISCODES são exibidas nas Figuras 31 a 34. O detalhamento de cada funcionalidade do G4SISCODES está descrito no documento “Especificação dos Requisitos e Desenho do Software”, no ANEXO B.

O G4SISCODES é constituído de dois itens de menu: “Energia” e “Dose”. O item “Energia” processa o valor de energia depositada, a partir do resultado do Geant4 e converte para o formato do SISCODES. O item “Dose” converte o valor de energia depositada, proveniente do resultado do Geant4 e converte para a unidade “Dose” (Gy/p), a partir do volume do *voxel* e do número de prótons incidentes, como apresentado na Figura 33.

O G4SISCODES foi configurado para mudar o direcionamento do feixe de entrada (Eixo X ou Eixo Y), o que amplia a sua aplicação em modelos de diferentes configurações. Esta funcionalidade está incluída tanto no item de menu “Energia” quanto no item de menu “Dose”, assim como o cálculo de percentual de energia e de dose e de energia/dose mínima e a energia/dose máxima para cada simulação executada.

5.2 Modo de Execução do PROPLAN

O PROPLAN pode ser utilizado por dois modos de execução, interativo e *batch*. O modo de execução interativo é através da interface gráfica, utilizando os menus disponíveis com valores padrões de funcionamento. O modo *batch* requer conhecimento dos comandos do Geant4, que são escritos em linha de comando no campo *session* da tela do PROPLAN, ilustrado nas Figuras 25 e 33.

Ao executar a simulação com o modo interativo, os comandos são exibidos na janela superior da tela, como mostrado na Figura 35. Para a operação em modo *batch* os comandos são exibidos na janela inferior como apresentado na Figura 36. Esta figura exhibe a execução do comando `/run/beamOn 100`, na linha de comando *session*, que é para executar a simulação com 100 prótons incidentes.

5.3 Visualização da Linha de Irradiação e seus Componentes

As visualizações dos componentes da simulação, linha de irradiação, fantoma e volume alvo (*detector*) são habilitados no item de menu *Vis* do PROPLAN, como apresentadas nas Figuras 37, 38 e 39.

A partir da visualização, é possível identificar o posicionamento do feixe no volume alvo para uma definição mais precisa de outros parâmetros da simulação, como o deslocamento do *detector* em relação ao fantoma. O deslocamento do volume alvo (*detector*) da irradiação, em relação ao fantoma, é ilustrado nas Figuras 40 e 41. As unidades deste deslocamento podem ser realizadas em micrometro, milímetro e centímetro, de acordo com o limite do tamanho do fantoma.

As telas do fantoma e do detector com aplicação de diferentes valores para o diâmetro do colimador final e para a espessura do absorvedor estão representadas pelas Figuras 42 e 43. Além do sistema de modulação, estes componentes são essenciais para aplicações clínicas do feixe de prótons, pois podem ser alterados dependendo do formato, da dimensão e da localização do alvo, como são demonstrados nos dados de simulações nas Tabelas 9 e 10. As referidas tabelas apresentam os valores de dose máxima (Gy/próton), alcance máximo do feixe (mm) e dados das condições necessárias para geração de um feixe para aplicação clínica de um melanoma ocular por unidade de tempo (segundo).

Os parâmetros citados anteriormente podem ser alterados no PROPLAN, utilizando-se dos itens de menu ou por comandos configurados no Geant4, na linha de comando da tela do PROPLAN.

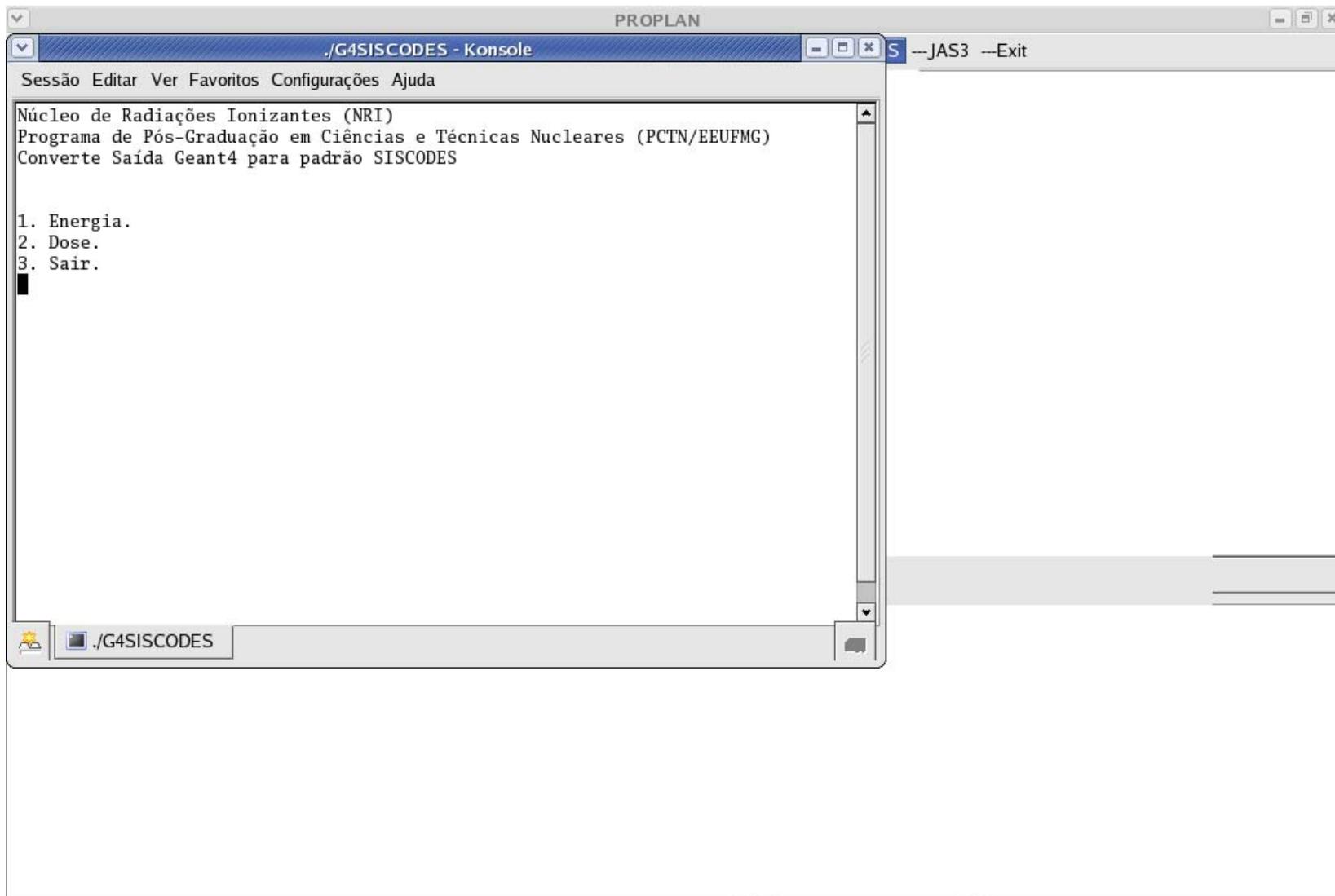


FIGURA 31. Tela principal do G4SISCODES, executado a partir do PROPLAN

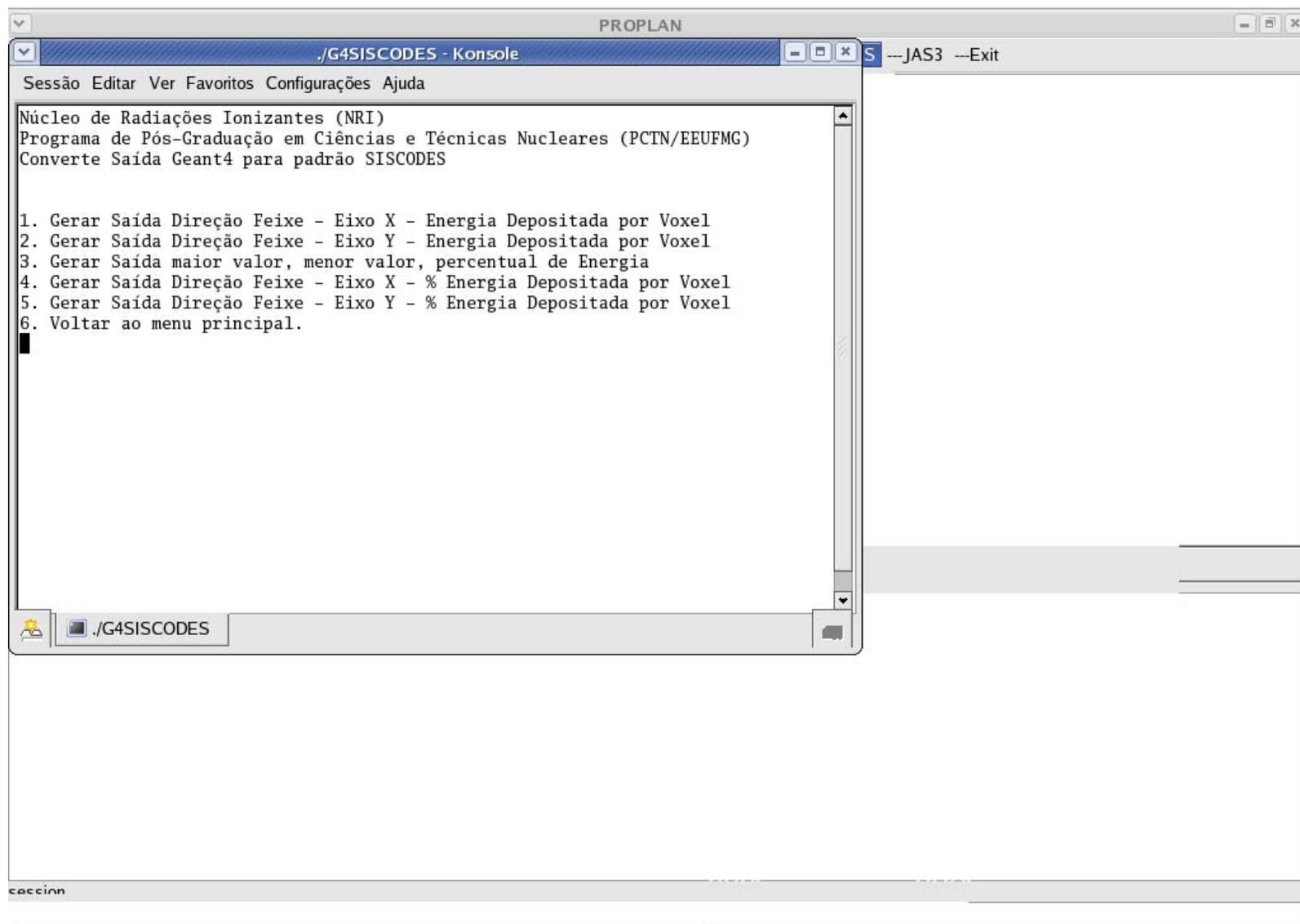


FIGURA 32. Tela do menu “Energia” do G4SISCODES, executado a partir do PROPLAN

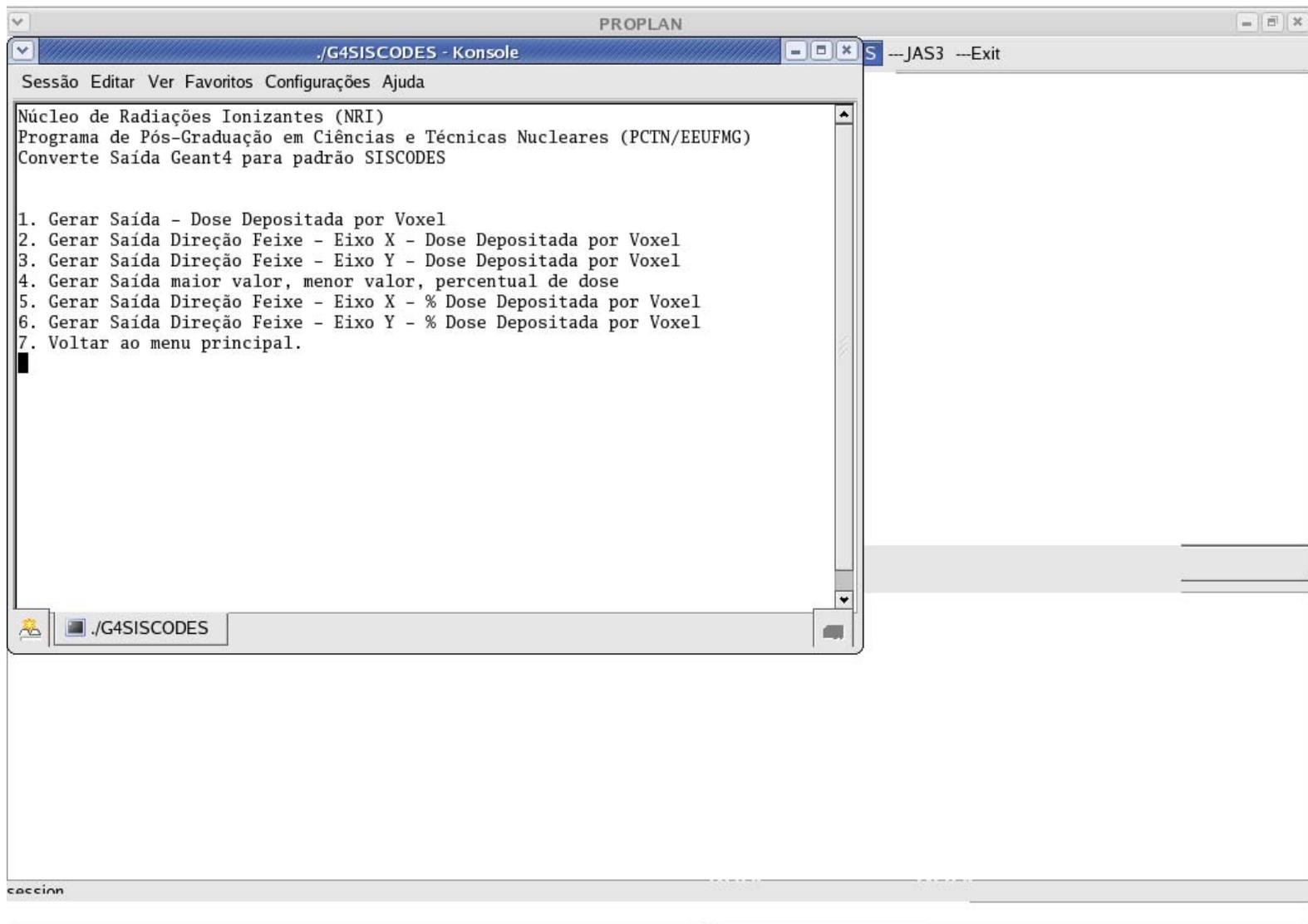


FIGURA 33. Tela do menu “Dose” do G4SISCODES, executado a partir do PROPLAN

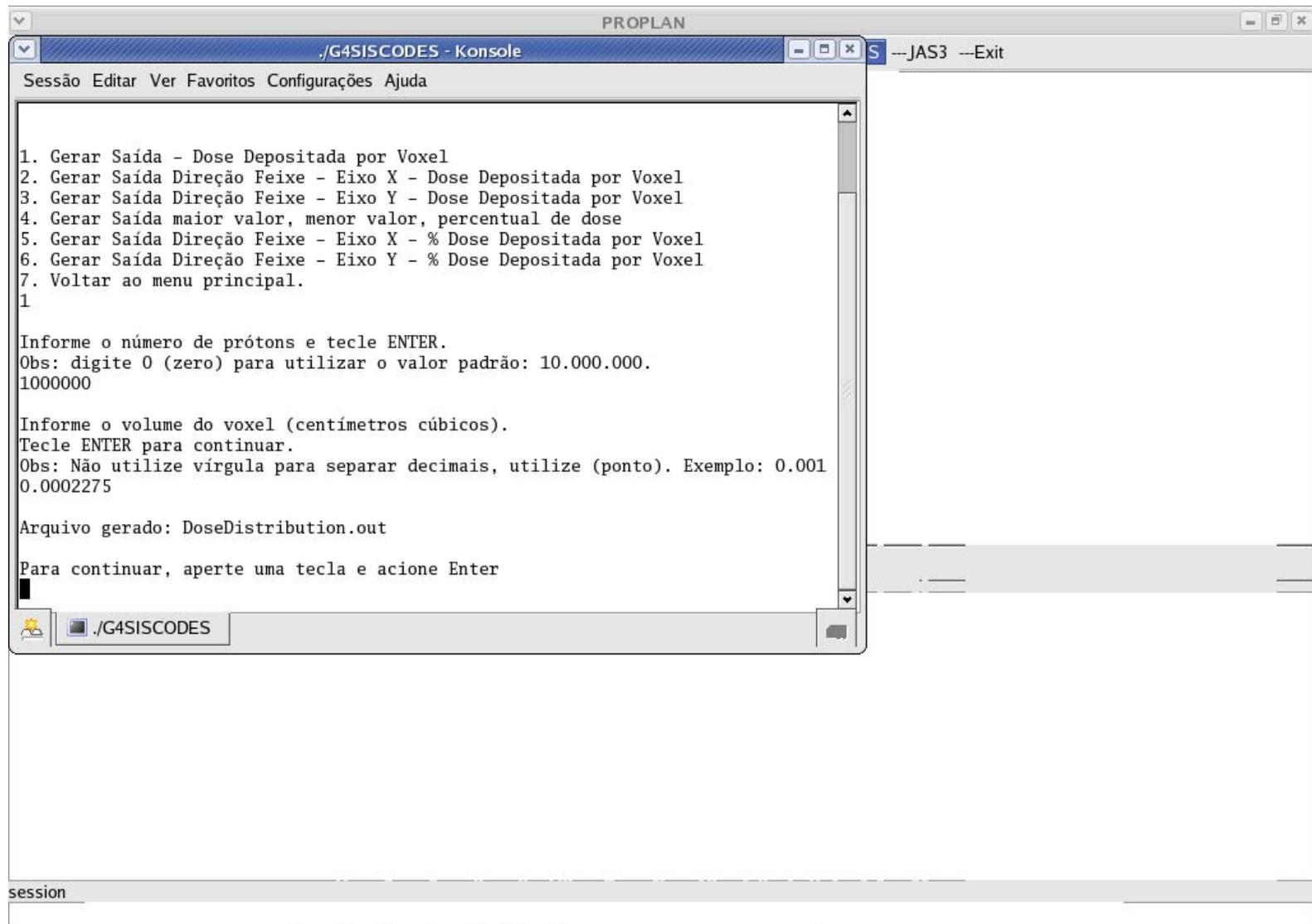


FIGURA 34. Tela do menu “Dose” do G4SISCODES, na execução da opção 1 “Gerar Saída - Dose Depositada por *Voxel*”.

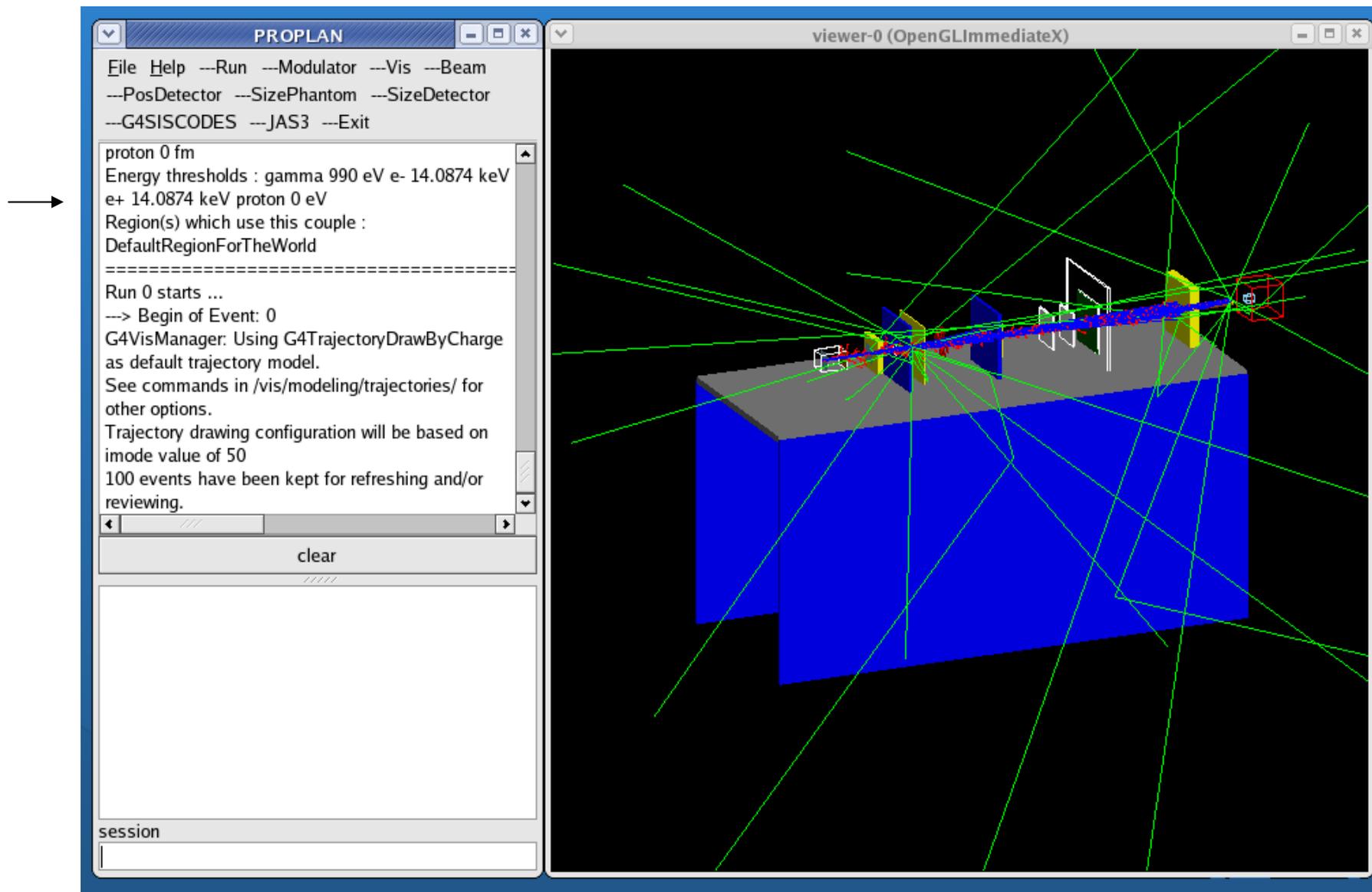


FIGURA 35. Execução do comando `/run/beamOn 100` no modo interativo - no menu *Run*

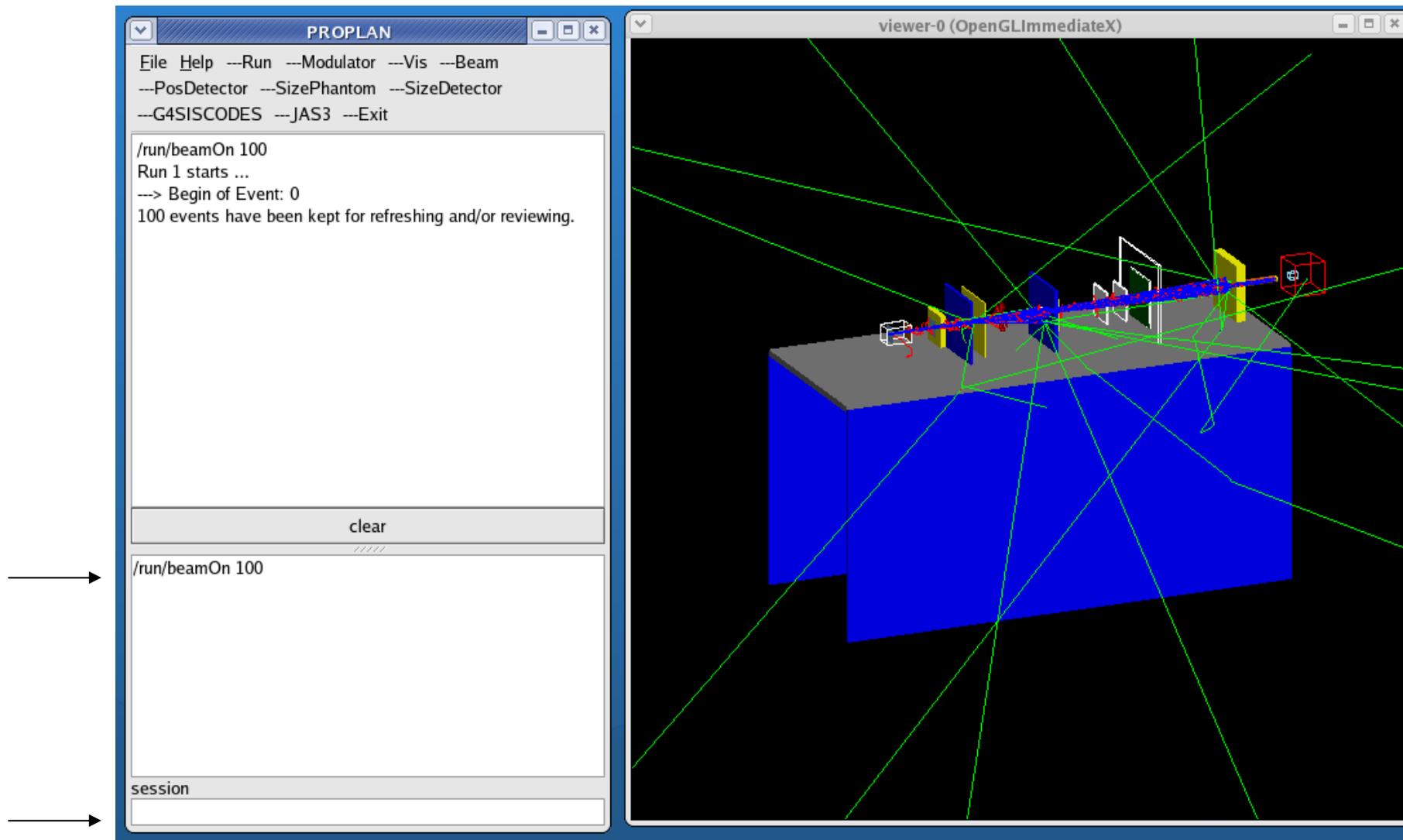


FIGURA 36. Execução do comando `/run/beamOn 100` no modo *batch*

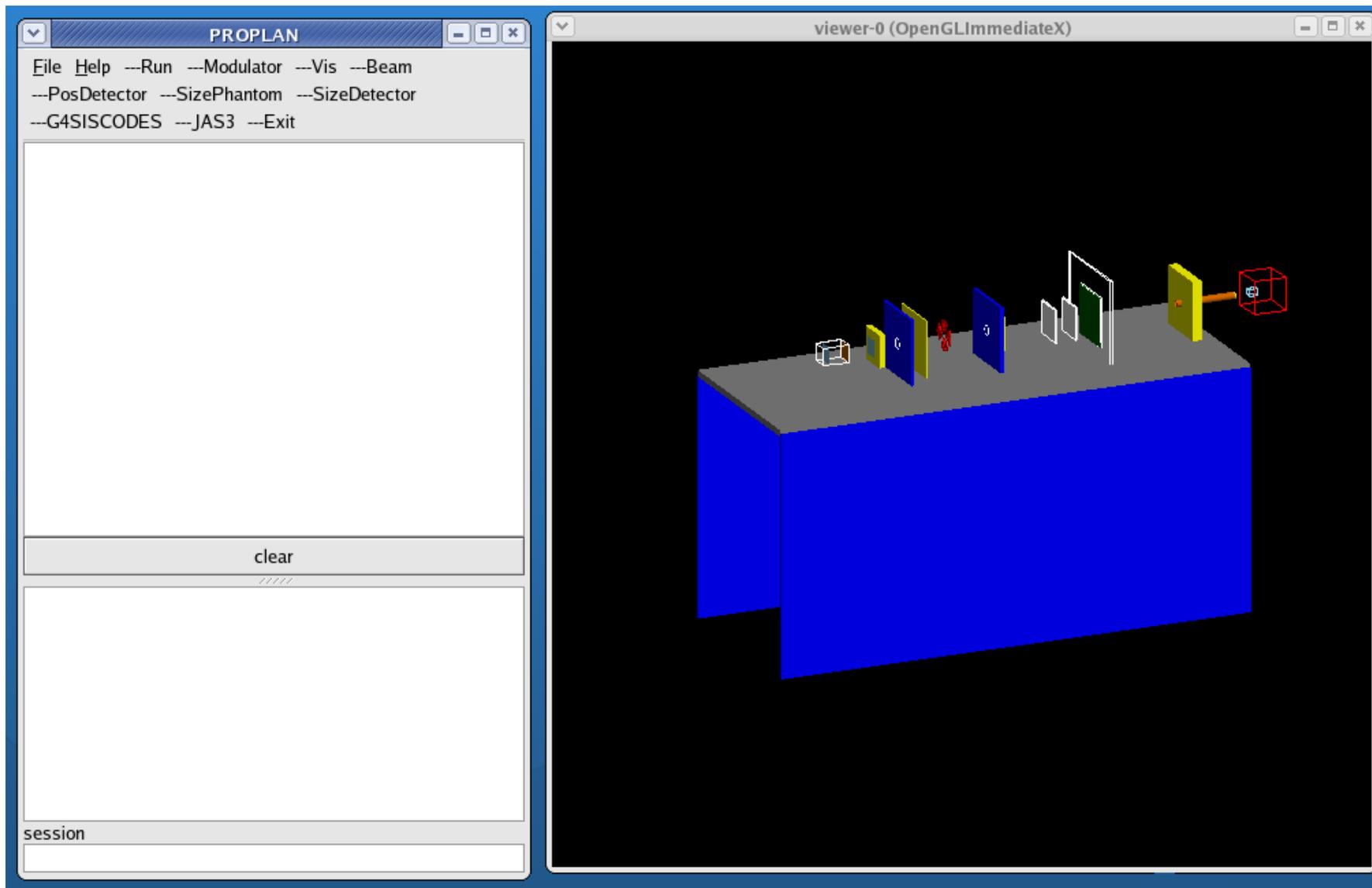


FIGURA 37. Tela de visualização da linha de irradiação completa

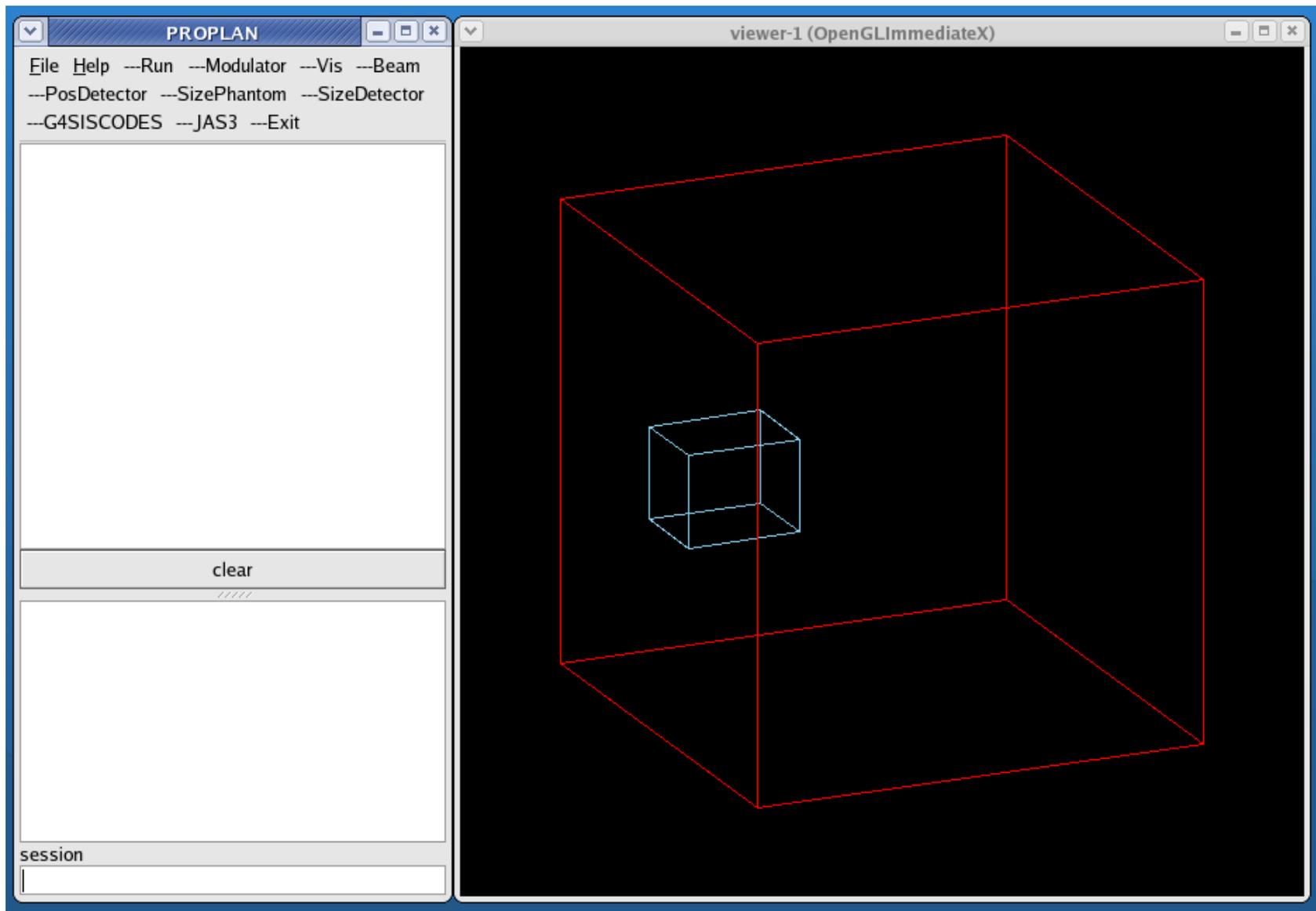


FIGURA 38. Tela de visualização do fantoma contendo o volume alvo (*detector*)

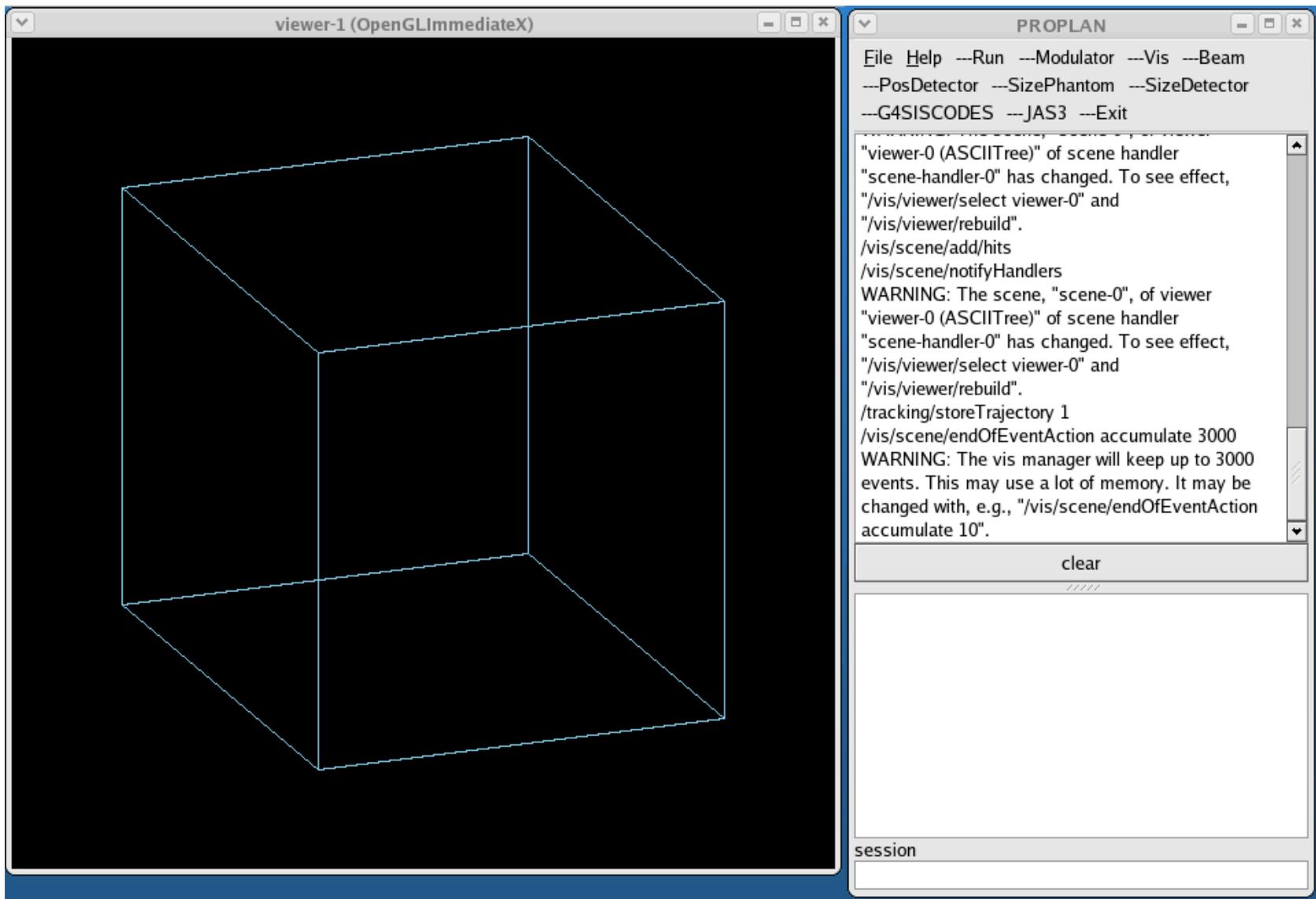


FIGURA 39. Tela de visualização do volume alvo (*detector*)

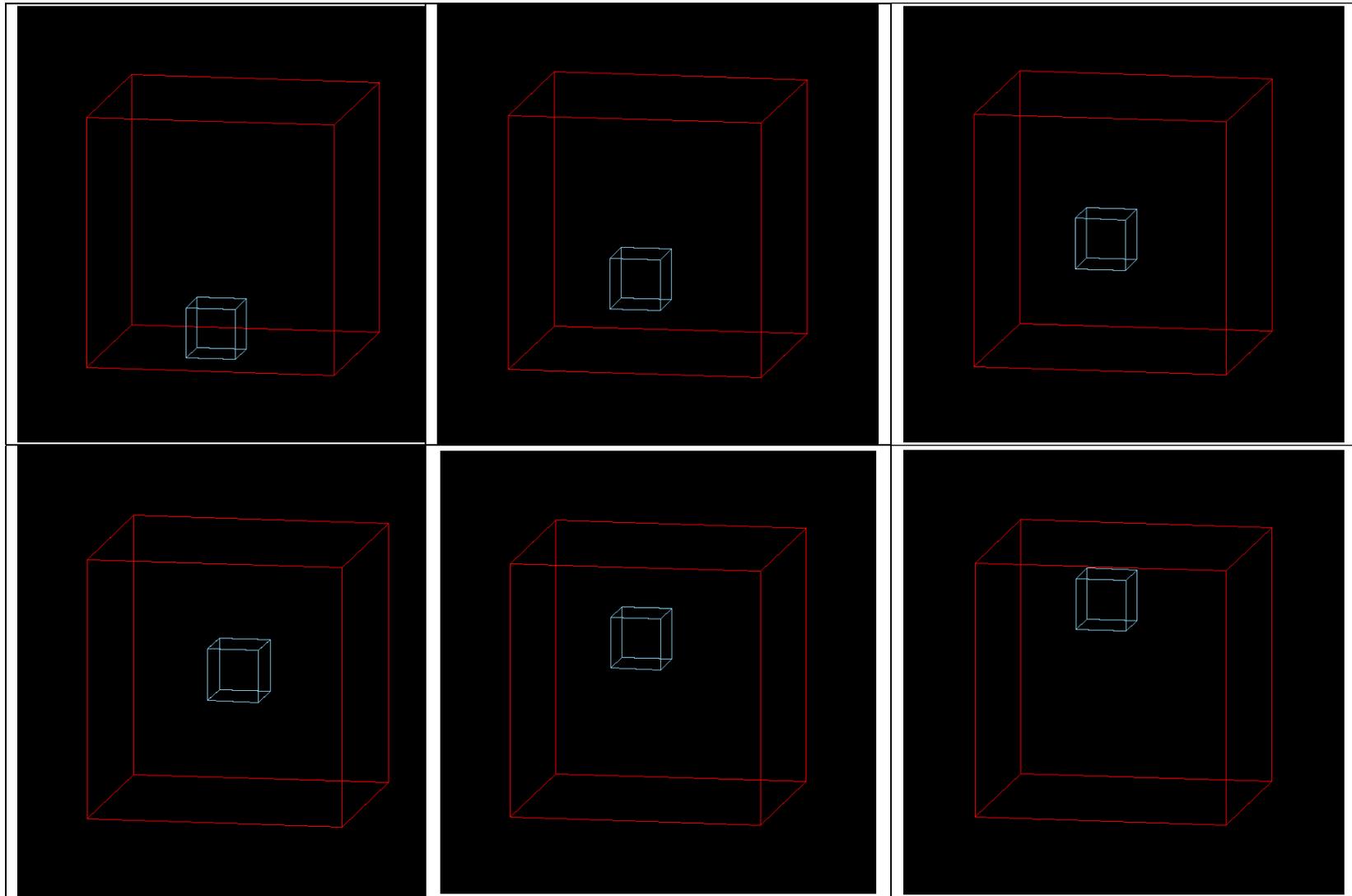


FIGURA 40. Telas de simulação: deslocamento do detector em relação ao fantoma - no eixo Y

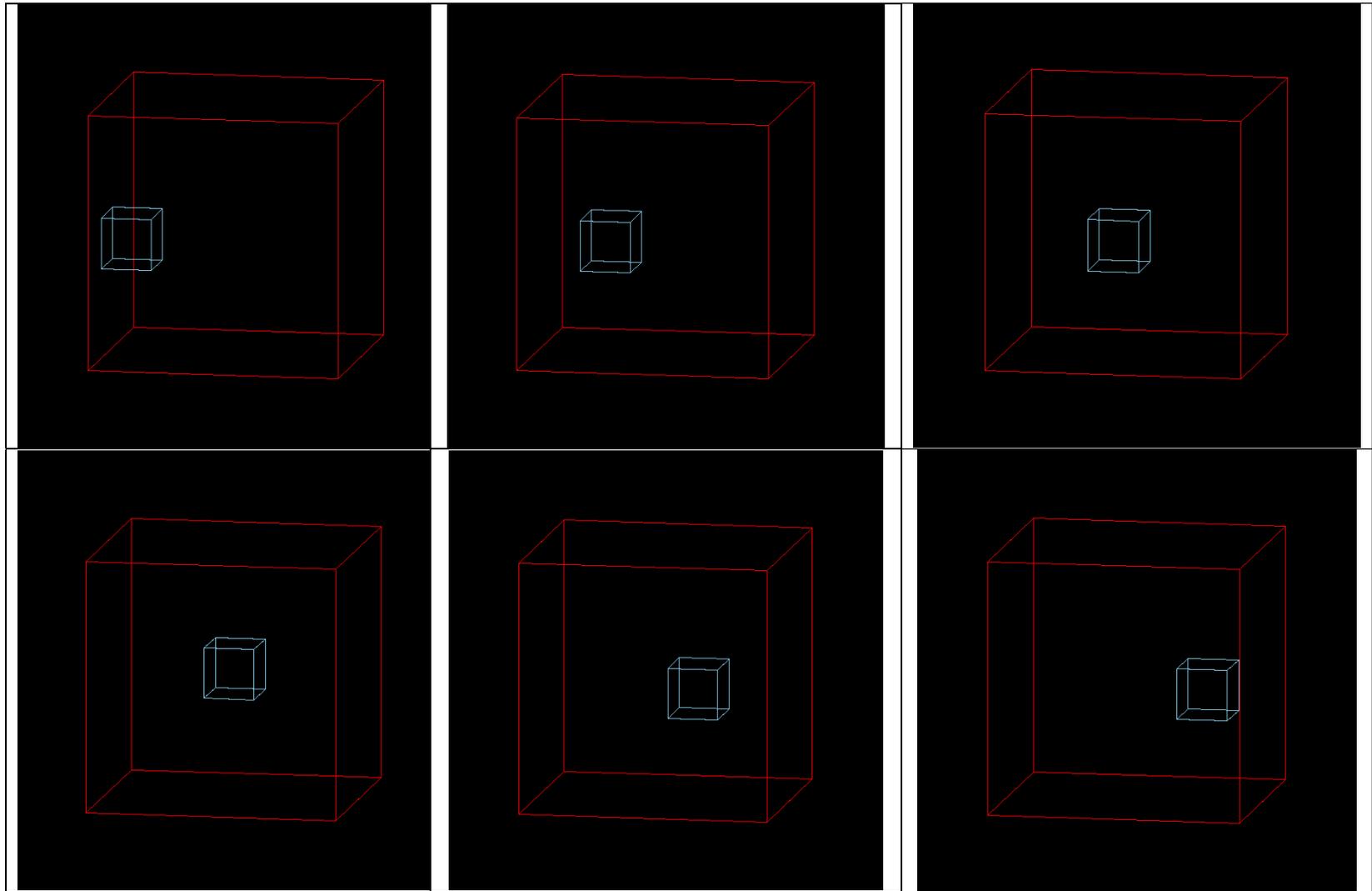


FIGURA 41. Telas de simulação: deslocamento do detector em relação ao fantoma - no eixo X

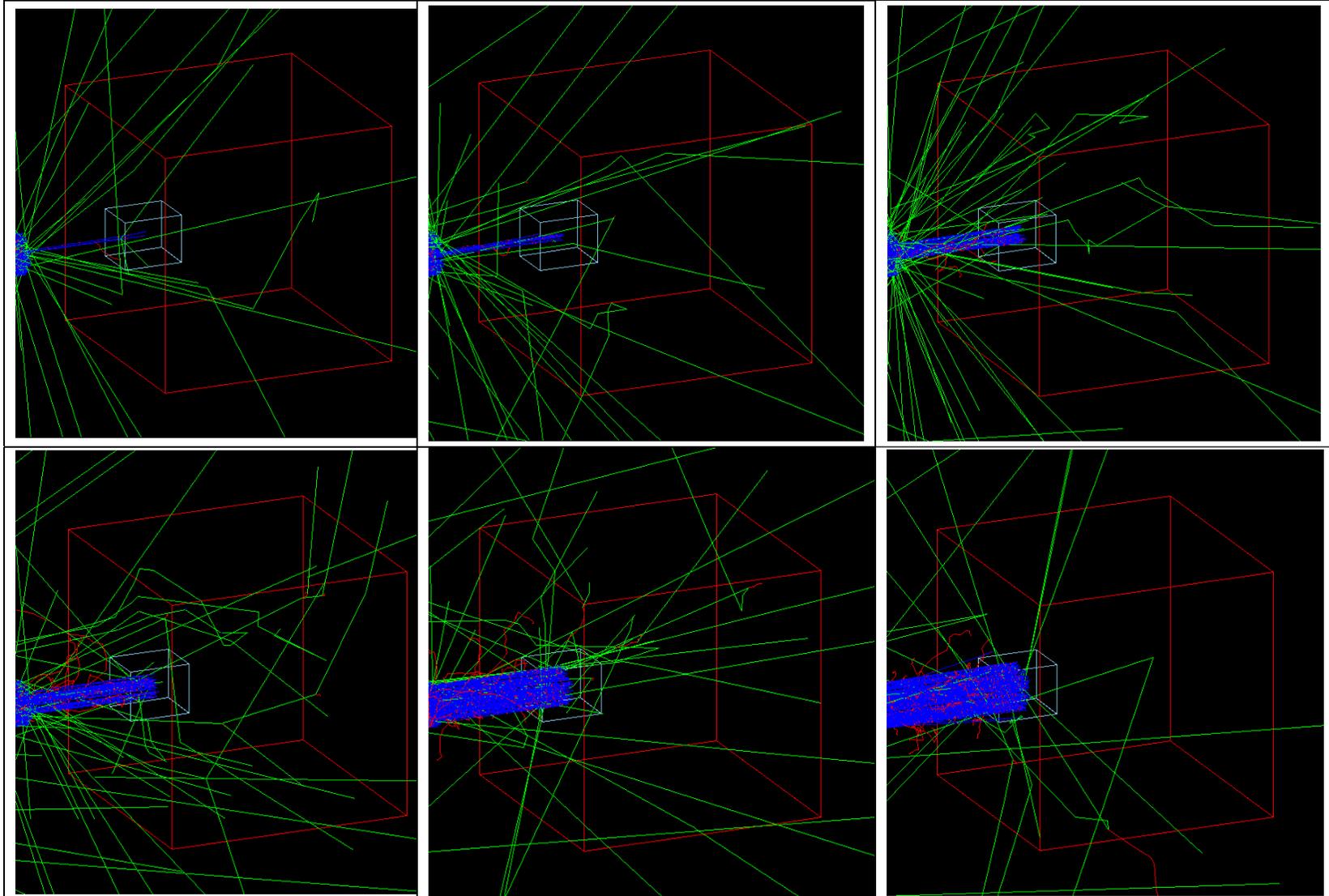


FIGURA 42. Telas de simulação: visualização do fantoma e *detector* aplicando diferentes medidas para o diâmetro do colimador.

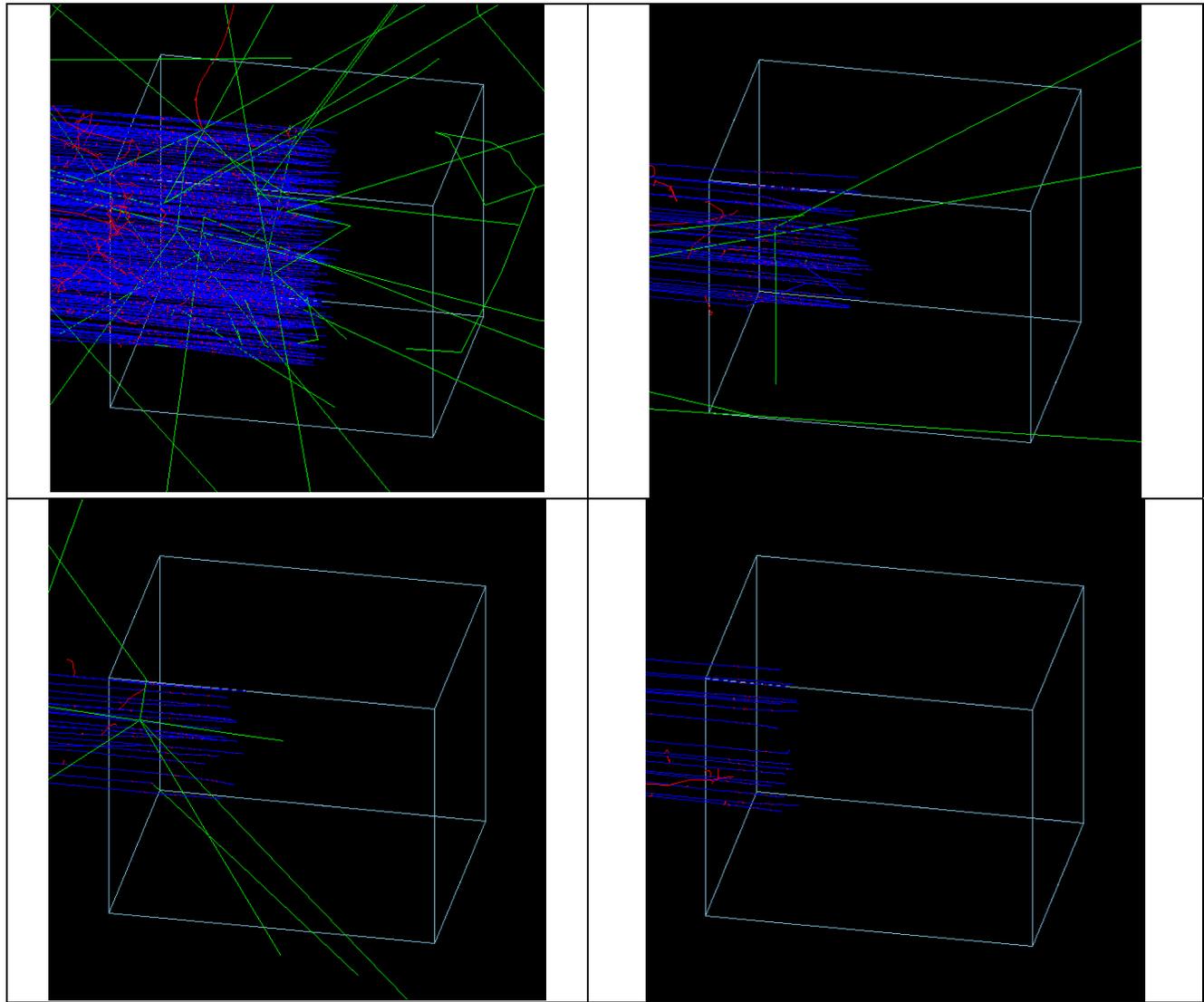


FIGURA 43. Telas de simulação: visualização do detector aplicando diferentes medidas para o absorvedor

6. RESULTADOS - SIMULAÇÕES

6.1 Simulações - Avaliação do Pico de Bragg Puro e Modulado

Nos resultados de simulações apresentados nesta seção foram utilizadas variações nas configurações dos acessórios utilizados em aplicações clínicas para definir os parâmetros do feixe de prótons, de acordo com o tratamento, a saber: absorvedor; sistema de modulação do feixe e o colimador.

A curva de dose absorvida em função da espessura do absorvedor mostra um Pico de Bragg típico, cuja largura depende da natureza da radiação, da energia espalhada (*straggling*) e do material do absorvedor. A região inicial da curva de dose versus profundidade de prótons, antes do Pico de Bragg, apresenta uma distribuição de dose praticamente constante, que representa cerca de 30% da dose máxima. O Pico de Bragg puro é bastante estreito ao atingir o volume alvo, sendo que, sua ocorrência em profundidade depende da energia do feixe, isto é, se a energia cresce, o Pico de Bragg surge mais profundamente no tecido.

Para a irradiação de volumes alvos pode-se proceder à variação controlada da energia de entrada do próton produzindo a superposição de múltiplos Picos de Bragg. Pode-se, também, incidir um feixe monoenergético de próton e aumentar a espessura do absorvedor superposto à entrada do feixe. Esta superposição pode ser reproduzida pela rotação de um anel tipo hélice com variação contínua de espessura. Desta forma é também gerado um espectro de dose modulado, curva SOBP, com um Pico de Bragg ampliado formado por vários perfis de dose superpostos, representativos de espessuras de absorvedores variados, recobrando a largura do volume alvo.

O pico de Bragg puro (sem modulação) foi produzido para a energia incidente de prótons. Também foram produzidos os picos de Bragg modulados em função de espessuras específicas do absorvedor.

Os Picos de Bragg sem e com modulação do feixe, com raio interno do colimador final de 7,5 mm e sem absorvedor, com incidências de $1,00 \times 10^6$ e $1,08 \times 10^6$ prótons, respectivamente, são apresentados nas Figuras 44 e 45. No eixo X dos gráficos (Figuras 44 e 45), a unidade expressa no eixo X está em *voxels*, cuja espessura é de 0,5 cm. Para a produção da SOBP, o anel de PMMA foi rotacionado com a resolução de um grau (1°), completando 360° , utilizando $3,00 \times 10^3$ prótons por cada grau, totalizando $1,08 \times 10^6$ prótons, de acordo com a recomendação de SLATER (1991) para gerar uma dose representativa para aplicação clínica.

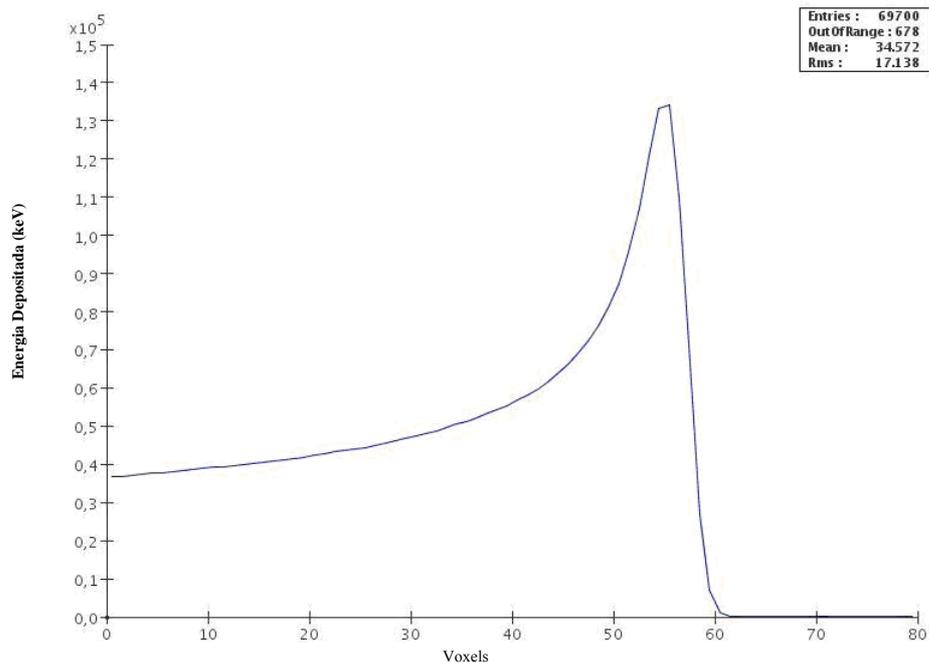


FIGURA 44. Pico de Bragg produzido sem modulação, tempo de processamento: 20 horas e 22 minutos.

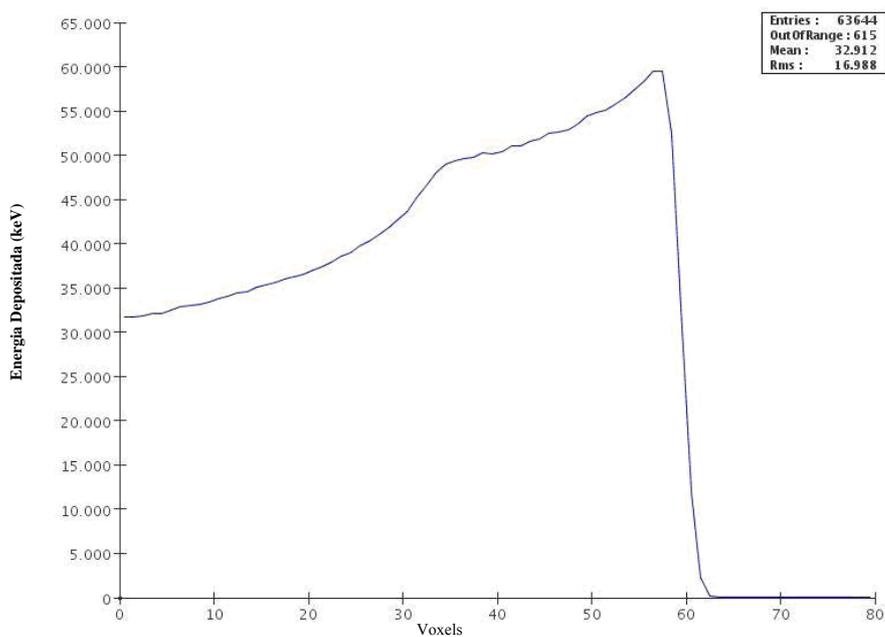


FIGURA 45. SOBP com rotação 360°, tempo de processamento: 19 horas e 38 minutos.

Outros resultados de simulações estão exibidos na Tabela 9, com produção de Picos de Bragg sem e com modulação, processados $1,00 \times 10^6$ e $1,08 \times 10^6$ prótons, respectivamente. Os parâmetros, raio interno do colimador e espessura do absorvedor foram introduzidos em diferentes configurações.

TABELA 9. Dados de simulações em função do raio interno do colimador e espessura do absorvedor

Incidência de prótons	Raio Interno do Colimador (mm)	Espessura do Absorvedor (mm)	Tempo de Processamento	Alcance Máximo Feixe (mm)	Dose Máxima (Gy/próton)	ID
1,00 x 10 ⁶ sem modulação	7,5	0	20 h e 22 min	30,0	3,04 x 10 ⁻⁹	1
	7,5	4	17 h e 10 min	25,0	0,80 x 10 ⁻⁹	2
	2,0	8	20 h e 11 min	21,5	0,39 x 10 ⁻⁹	3
	1,0	8	22 h e 57 min	21,0	0,23 x 10 ⁻⁹	4
1,08 x 10 ⁶ com modulação	7,5	0	19 h e 38 min	30,5	1,38 x 10 ⁻⁹	5
	7,5	2	19 h e 4 min	28,5	0,93 x 10 ⁻⁹	6
	7,5	4	18 h e 10 min	25,5	0,74 x 10 ⁻⁹	7
	2,0	8	18 h e 19 min.	21,5	0,25 x 10 ⁻⁹	8
	1,0	8	20 h e 44 min	21,0	0,16 x 10 ⁻⁹	9

Nas Figuras 44 e 45 observa-se que o alcance de ambas as curvas foi de 30 mm, sendo que a unidade expressa no eixo X está em *voxels*, cuja espessura é de 0,5 mm. O ápice da curva SOBP, na Figura 45, abrangeu uma extensão de aproximadamente 14 mm, quando se utilizou o sistema de modulação, comprovando que a aplicação do modulador amplia a distribuição de dose em extensão na direção do feixe. Na aplicação clínica, este artifício é utilizado para que o alvo neoplásico ou a região de interesse seja coberto com a maior deposição de dose.

Na simulação apresentada na Figura 45, a extensão alcançada pela curva SOBP poderia tratar uma lesão média, quando se refere às dimensões de tumores oculares de melanoma de úvea, de acordo com a classificação apresentada por SOBIN (2002), a saber:

- Diâmetro 0-10 mm e/ou espessura inferior ou igual a 3 mm: Lesões Pequenas (T1).
- Diâmetro 10-15 mm e/ou espessura 4-5 mm: Lesões Médias (T2).
- Diâmetro 16-20 mm e/ou espessura 6-10 mm: Lesões Grandes (T3).

Para as simulações representadas nas Figuras 44 e 45, as doses máximas, expressas em Gray/próton, foram calculadas em 3,04 x 10⁻⁹ e 1,38 x 10⁻⁹ respectivamente. Para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray), considerando as condições das referidas simulações, seriam necessárias incidências de 6,17 x 10⁹ prótons e 13,59 x 10⁹ prótons, com intensidade de corrente de 0,992 nA e 2,188 nA, respectivamente, em cada sessão de tratamento.

As considerações seguintes podem ser levantadas a partir dos dados das simulações representados pelos valores da Tabela 9:

- Observa-se que as curvas SOBP geradas a partir do feixe modulado atingem uma maior profundidade e homogeneidade na distribuição de dose, em relação ao Pico Bragg, sem

modulação. Para tratamentos clínicos são utilizados múltiplos feixes modulados para abranger todo volume tumoral, em um processo de varredura com translação do posicionamento de entrada do feixe com espessuras variadas do absorvedor.

– O alcance do feixe diminui à medida que a espessura do absorvedor aumenta. Os resultados apresentados na Tabela 9 evidenciam o efeito provocado pela aplicação de variadas espessuras do absorvedor na profundidade do alcance da dose.

– Tanto o aumento da espessura do absorvedor quanto a redução do raio interno do colimador reduz o valor da dose depositada, sendo necessário o aumento do número de prótons incidentes e/ou da corrente aplicada, para compensar a perda e manter a dose. Porém as configurações desses parâmetros são de fundamental importância para personalizar o tratamento radioterápico, atendendo adequadamente as características do alvo a ser irradiado.

– A redução do raio interno do colimador em 50% (ID 3, 4, 8 e 9) resultou na redução da dose em 41% e 36%, com feixes sem e com modulação, respectivamente. As dimensões do volume alvo são consideradas na especificação das configurações do colimador.

– A comparação entre a não aplicação do absorvedor e sua utilização com 4 mm (ID 1, 2, 5 e 7) apresentou uma redução de dose em 74% para o feixe sem modulação e 46% para o feixe com modulação. O alcance do feixe reduziu em 5 mm, cerca de 17% em relação ao feixe sem absorvedor. Aplicando 0 mm, 2 mm e 4 mm de absorvedor (ID 5, 6 e 7), em feixe modulado, a redução da dose foi de 20% e 33% para cada intervalo.

A partir dos dados da Tabela 9, foram realizados cálculos das condições necessárias para atingir a dose clínica de 60 Gray (4 sessões de 15 Gray), utilizada no tratamento de melanoma ocular. Esses parâmetros são o número de prótons a ser utilizados para a irradiação e a corrente aplicada necessária para produção da referida dose, apresentados na Tabela 10.

Os dados relevantes para aplicação clínica são referentes ao feixe modulado, onde se observa que o menor valor da corrente aplicada é cerca de 10% do maior valor, em relação à aplicação do absorvedor. Além disso, os valores de corrente estão compatíveis com valores reais praticados nos aceleradores em operação. (PTCOG, 2010a)

TABELA 10. Dados das condições necessárias para a geração de um feixe direcionado a um melanoma ocular, exposto por unidade de tempo (segundo).

Incidência de prótons	Raio interno do colimador (mm)	Espessura do Absorvedor (mm)	Prótons incidentes (por sessão)	Corrente (nA)	ID
1,00 x 10 ⁶ sem modulação	7,5	0	0,62 x 10 ¹⁰	0,99	1
	7,5	4	2,34 x 10 ¹⁰	3,77	2
	2,0	8	4,83 x 10 ¹⁰	7,78	3
	1,0	8	8,05 x 10 ¹⁰	12,95	4
1,08 x 10 ⁶ com modulação	7,5	0	1,36 x 10 ¹⁰	2,19	5
	7,5	2	2,02 x 10 ¹⁰	3,24	6
	7,5	4	2,53 x 10 ¹⁰	4,07	7
	2,0	8	7,44 x 10 ¹⁰	11,97	8
	1,0	8	12,02 x 10 ¹⁰	19,34	9

A unidade de tempo estabelecida na Tabela 10 é o segundo. Assim, nas simulações apresentadas, um especificado conjunto de *voxels* cujo volume recebe a dose absorvida superior a 80% é exposto por período unitário de um segundo. Este volume recoberto por uma única incidência é definido aqui como setor. O volume tumoral deve então ser recoberto com doses absorvidas pré-estabelecidas a partir da irradiação de múltiplos setores. Neste caso, várias incidências são necessárias, e assim, o tempo do tratamento deve ser preconizado dependendo da geometria do tumor.

Em relação à extração de prótons, a ICRU *Report 59* (1998) define que aceleradores para protonterapia têm como requisito a extração de mais de $5,00 \times 10^{10}$ prótons por segundo. Conforme CIRRONE *et al* (2004b), o tempo de uma sessão de radioterapia ocular varia de 30 a 60 segundos, assim os valores dos prótons incidentes apresentados na Tabela 10, para o feixe modulado simulado, são exequíveis quando aplicados em múltiplas frações recobrimdo o tumor, requerido pela aplicação clínica.

6.2 Simulações - Modulação do Feixe e Processos Físicos do Geant4

As simulações apresentadas a seguir foram executadas com a versão 4.8.2p01 do Geant4, de fevereiro de 2007, que foi utilizada nas simulações realizadas nos anos de 2007 e 2008. Para o Geant4.8.2p01 os modelos físicos eram estruturados diferentemente da versão Geant4.9.3p01 (abril de 2010), conforme descritos na seção 2.8.1 e na Figura 19. Os principais pacotes do Geant4.8.2p01 são descritos a seguir e representados nas Figuras 46 e 47:

– Pacotes de interações eletromagnéticas: Os modelos físicos são implementados a partir da interface *G4VEmModel* e, para interações eletromagnéticas, os seguintes modelos estão disponíveis: *BetheBloch*; *Bragg Peak*; *MollerBhabha*; *Photon*; *Ionisation*; *Bremmstrahlung*; *PairProduction*. Os cálculos comuns de perda de energia são configurados na interface *G4VEnergyLossProcess*.

Os pacotes para as interações eletromagnéticas do Geant4 são os seguintes: (a) *Standard EM Physics* que simula interações eletromagnéticas de partículas carregadas e de gamas, para energias de 1 KeV a 10 PeV; (b) *Low Energy Electromagnetic*: disponível para descrever as interações de fótons, elétrons, hadrons e íons de baixa energia, seu diagrama é apresentado na Figura 46; (c) *muons* que manipula interações para muons; (d) *raios X* que fornece código específico para raios X; (e) *óptico* que fornece código específico para fótons ópticos; e (f) *utils* que são classes utilitárias para os pacotes citados anteriormente.

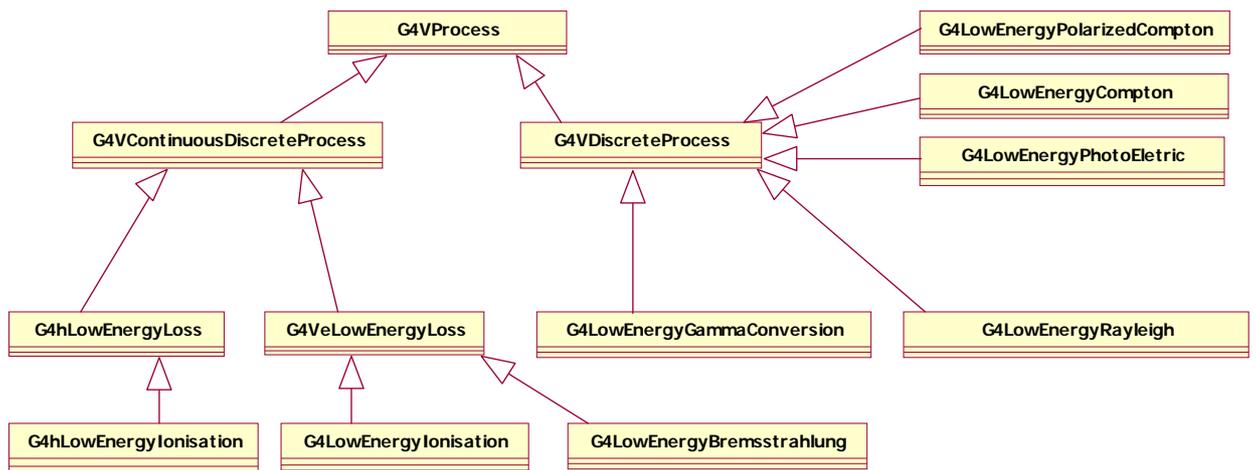


FIGURA 46. Diagrama macro do Geant4.8.2p01 *Low Energy Electromagnetic*.
 Fonte: Reprodução de PIA (2001)

– Pacotes de interações hadrônicas: Os principais pacotes estão esquematizados na Figura 47 e são descritos a seguir: (a) Seção de choque para reações fotonuclear e eletronuclear são parametrizadas na classe *G4PhotoNuclearCrossSection*, para todas as energias de fótons incidentes a partir do limite de produção de hadrons; (b) Seção de choque para reações núcleo-núcleo se refere ao transporte de íons pesados na matéria, que é aplicado em vários campos da ciência; (c) Espalhamento elástico coerente ou espalhamento elástico núcleo-núcleo representado pelas classes *G4LEpp* e *G4LEnp* que provêm modelos para espalhamento elástico entre próton-próton ou nêutron-nêutron ou nêutron-próton, para a faixa de energia de 10-1200 MeV; (d) Modelos parametrizados são utilizados para simulação de interações hadron-núcleo de alta energia de 1 GeV a 10 TeV; (e) Modelo cascata intranuclear *Bertini* é utilizado para reações nucleares para prótons, nêutrons e pions, de energia de 0 a 10 GeV; (f)

Cascata binária (*Geant4 Binary Cascade*) é o modelo de cascata intranuclear para interações entre partículas primárias e secundárias e um nucleon individual do núcleo; e (g) Modelo *precompound* que é considerado como extensão do modelo para faixa de baixa energia do modelo cinético de hadron para colisões inelásticas nucleon-núcleo.

No Geant4 os dados referentes às seções de choques (*ADataSet* e *BDataSet* - Figura 47) são provenientes de bibliotecas de dados públicas (descritas no Capítulo 2.8.2), como a ENDF/B-VI.

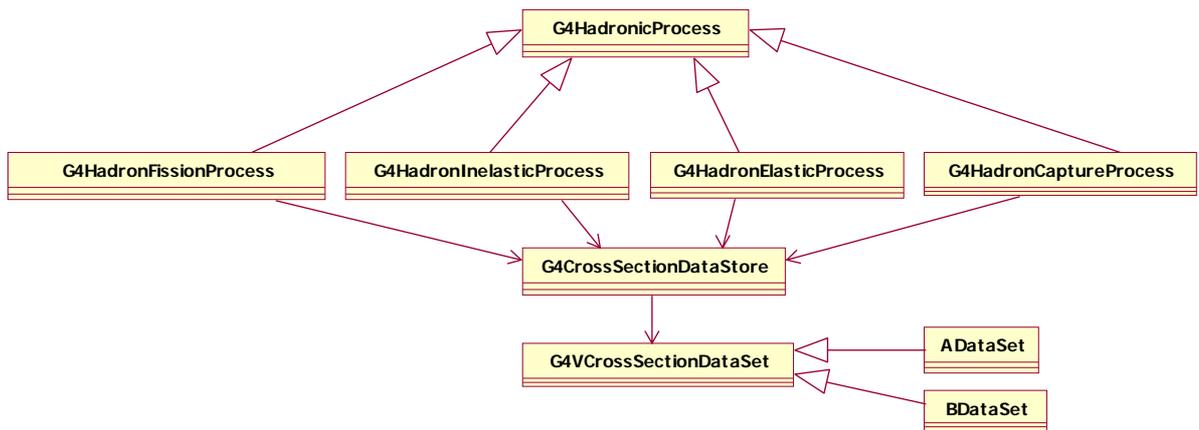


FIGURA 47. Diagrama da categoria *Hadronic* do Geant4.8.2p01.

Fonte: Reprodução de PIA (2001)

As simulações apresentadas a seguir foram preliminares, com o objetivo de testar os processos físicos e a ativação do sistema modulador de feixe em diferentes ângulos, no ambiente da aplicação *Hadrontherapy* do código Geant4, versão 4.8.2p01. O raio interno do colimador final era de 12,5 mm, as dimensões do volume alvo (*detector*) de 20 x 20 x 20 mm e os números de *voxels* 200 x 200 x 200, para os eixos X, Y e Z, respectivamente.

Nas primeiras simulações executadas utilizando o sistema de modulação ativado da referida aplicação, para fins de comparação entre os processos físicos, foram utilizados 100 prótons incidentes para cada grau de rotação, com rotação de 30, 60, 90, 180 e 360 graus. Ressalta-se que, para obtenção de doses representativas, SLATER (1991) recomenda utilizar 3×10^3 prótons rotacionando 360°. Os modelos do Geant4.8.2p01 utilizados nas simulações foram *Hadronic*, *Default (precompound)* e *Bertini*, que possuem os seguintes processos eletromagnéticos e hadrônicos:

- *Hadronic*: *photon-EPDL (Evaluated Photon Data Library)*; *electron-EEDL (Evaluated Electron Data Library)*; *positron-standard*; *ion-LowE*; *muon-standard*; *decay*; *proton-hadronic*. Apenas os processos eletromagnéticos foram ativados.
- *Default ou Precompound*: *photon-EPDL*; *electron-EEDL*; *positron-standard*; *ion-LowE*; *muon-standard*; *decay*; *proton-precompound*. Os processos eletromagnéticos e hadrônicos

foram ativados. O modelo *precompound* é considerado como extensão do modelo para faixa de energia baixa (10 a 100 MeV) do modelo cinético de hadron para colisões inelásticas nucleon-núcleo.

– *Bertini: photon-EPDL; electron-EEDL; positron-standard; ion-LowE; muon-standard; decay; proton-bertini*. Os processos eletromagnéticos e hadrônicos foram ativados. O modelo cascata intranuclear Bertini é utilizado para reações nucleares para prótons, nêutrons e pions, de energia de 0 a 10 GeV.

O resultado da simulação é a obtenção das curvas de distribuição de dose em profundidade, dependente da modulação do feixe incidente e dos parâmetros de processos físicos selecionados. Os resultados apresentados foram representados em gráficos de SOBP, utilizando a ferramenta de análise de dados JAS3 (2007). A dose máxima incidente foi calculada pelo programa G4SISCODES, que além de converter os dados de saída do Geant4 para o formato de estrutura de dados do SISCODES, calcula a razão entre a energia depositada em MeV e a massa específica de cada *voxel*, em unidades de Gy/próton (*Gray* por próton incidente), que é a taxa de dose depositada em cada *voxel*.

Os valores de dose máxima (Gy/próton) e da quantidade de partículas secundárias produzidas em cada simulação estão apresentados na Tabela 11. O modulador efetuou rotações de 30°, 60°, 90°, 180° e 360° com execução de 100 prótons para cada grau. Os modelos que contemplam processos hadrônicos (*Bertini e Default*), incluindo reações nucleares, produziram prótons e alfa secundários, além de elétrons e gama. O modelo *Bertini* produziu também Deutério para as incidências de 18.000 e 36.000 prótons.

O parâmetro “Num. Ocorrências Geradas (X Y Z - Energia dep.)” apresentado na Tabela 11 se refere ao número de ocorrências de deposição de energia na coordenada X Y Z. Nas Figuras 48, 49 e 50, o referido parâmetro corresponde ao campo *Entries* da legenda gerada a direita. As simulações realizadas nesta avaliação permitiram alternar simulações com diferentes processos físicos, fato que em situações com medidas experimentais são difíceis ou inviáveis de realizar.

As curvas SOBP dos resultados de simulação com rotação de 360° com execução de 100 prótons para cada grau, referentes aos três processos físicos citados, são exibidas nas Figuras 48, 49 e 50. Para fins de ilustração, os gráficos de incidências de partículas secundárias da simulação com o processo *Bertini* estão apresentados na Figura 51, que corresponde ao Pico de Bragg da Figura 49. Observa-se que a extensão da SOBP atingiu cerca

de 32 mm, independente do modelo físico aplicado, considerando que a unidade expressa no eixo X está em *voxels*, cuja espessura é de 0,2 mm.

TABELA 11. Resultados incluindo partículas secundárias.

Modelo Físico	Rotação - Prótons incidentes	Número de Ocorrências Geradas (X Y Z - Energia depositada)	Dose Máx. (Gy/p)	Número de Partículas Secundárias				
				e ⁻	γ	p	α	D
Hadronic	30° - 3.000	11.428	2,383 x 10 ⁻⁶	69.595	54	---	---	---
	60° - 6.000	22.874	2,890 x 10 ⁻⁶	140.596	102	---	---	---
	90° - 9.000	45.097	7,990 x 10 ⁻⁸	271.875	197	---	---	---
	180° - 18.000	93.638	5,643 x 10 ⁻⁸	570.429	417	---	---	---
	360° - 36.000	183.132	3,472 x 10 ⁻⁷	1.138.996	844	---	---	---
Default	30° - 3.000	12.064	7,600 x 10 ⁻⁷	72.464	69	3.478	162	---
	60° - 6.000	21.082	3,800 x 10 ⁻⁷	127.735	115	5.796	205	---
	90° - 9.000	44.174	2,533 x 10 ⁻⁷	264.144	208	10.081	425	---
	180° - 18.000	88.084	1,267 x 10 ⁻⁷	535.121	409	15.388	818	---
	360° - 36.000	176.198	6,333 x 10 ⁻⁷	1.091.404	798	34.166	1.484	---
Bertini	30° - 3.000	11.754	3,056 x 10 ⁻⁷	69.168	38	2.095	84	---
	60° - 6.000	22.252	4,819 x 10 ⁻⁷	132.256	87	2.570	291	---
	90° - 9.000	42.241	3,212 x 10 ⁻⁷	249.307	161	5.826	291	---
	180° - 18.000	85.607	1,606 x 10 ⁻⁷	510.106	350	16.392	501	18
	360° - 36.000	168.133	8,031 x 10 ⁻⁷	1.025.008	713	29.435	879	679

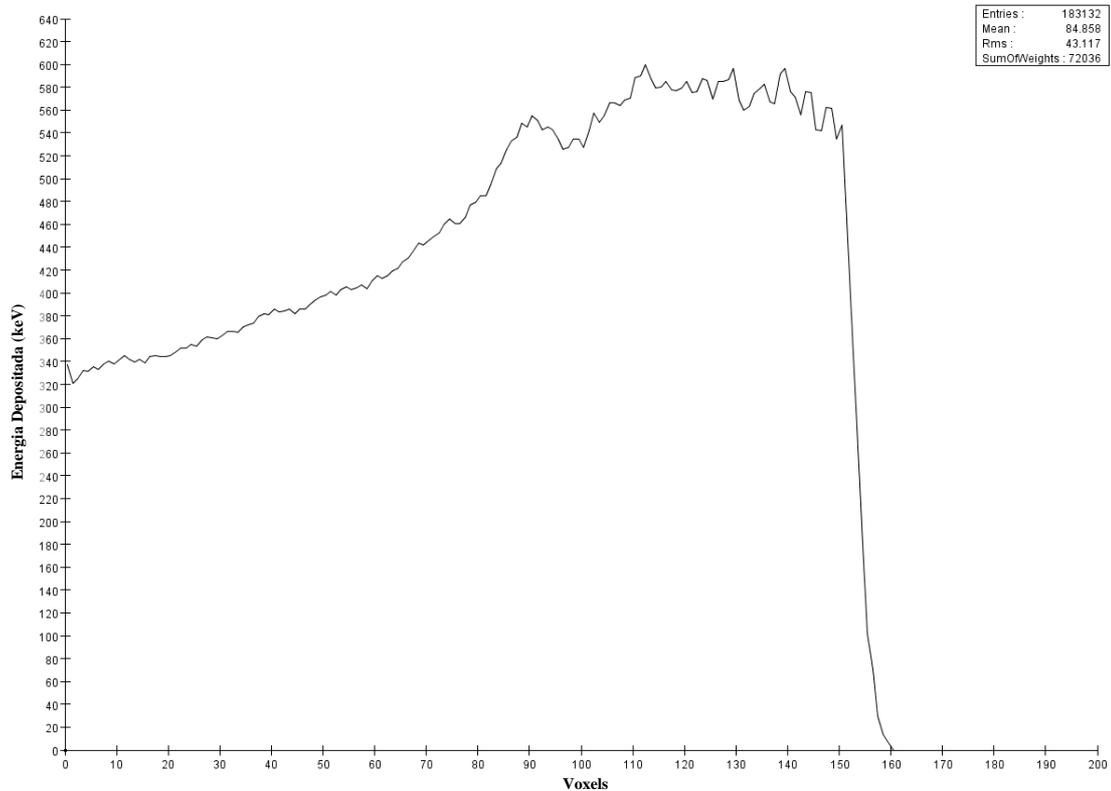


FIGURA 48. SOBP - Modelo físico: *Hadronic*.

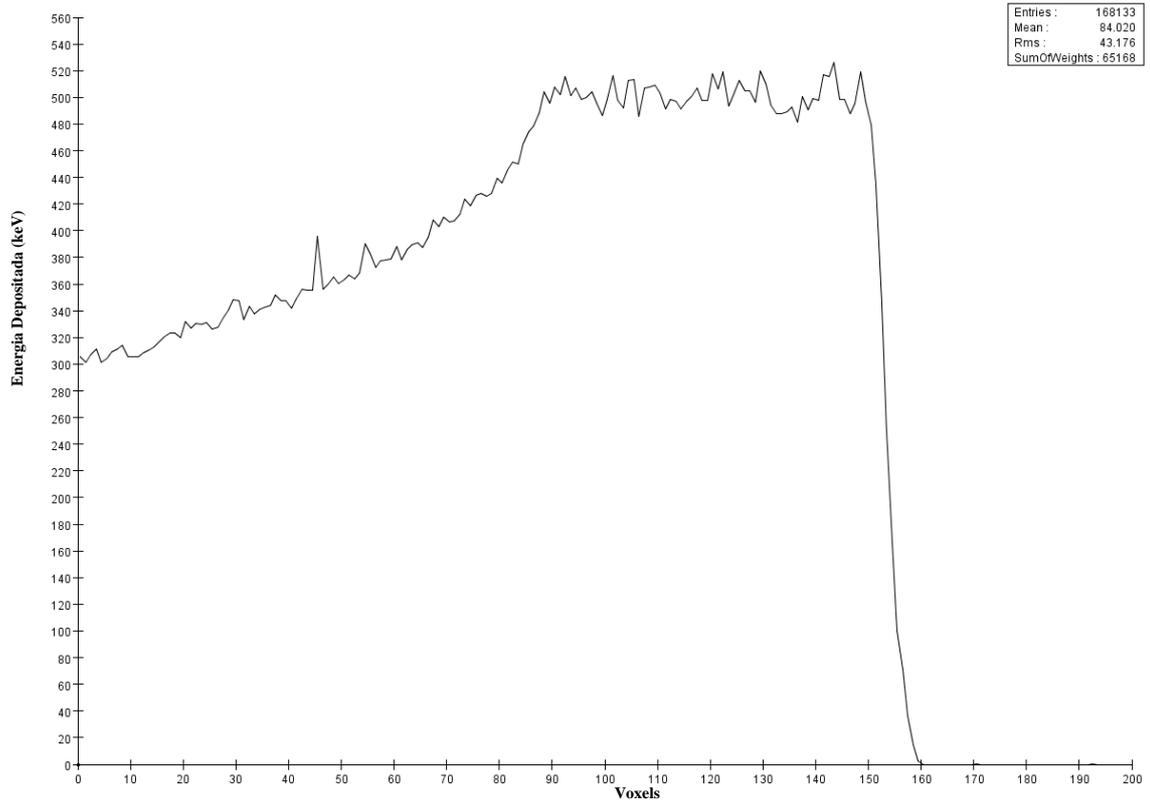


FIGURA 49. SOBP - Modelo físico: *Bertini*.

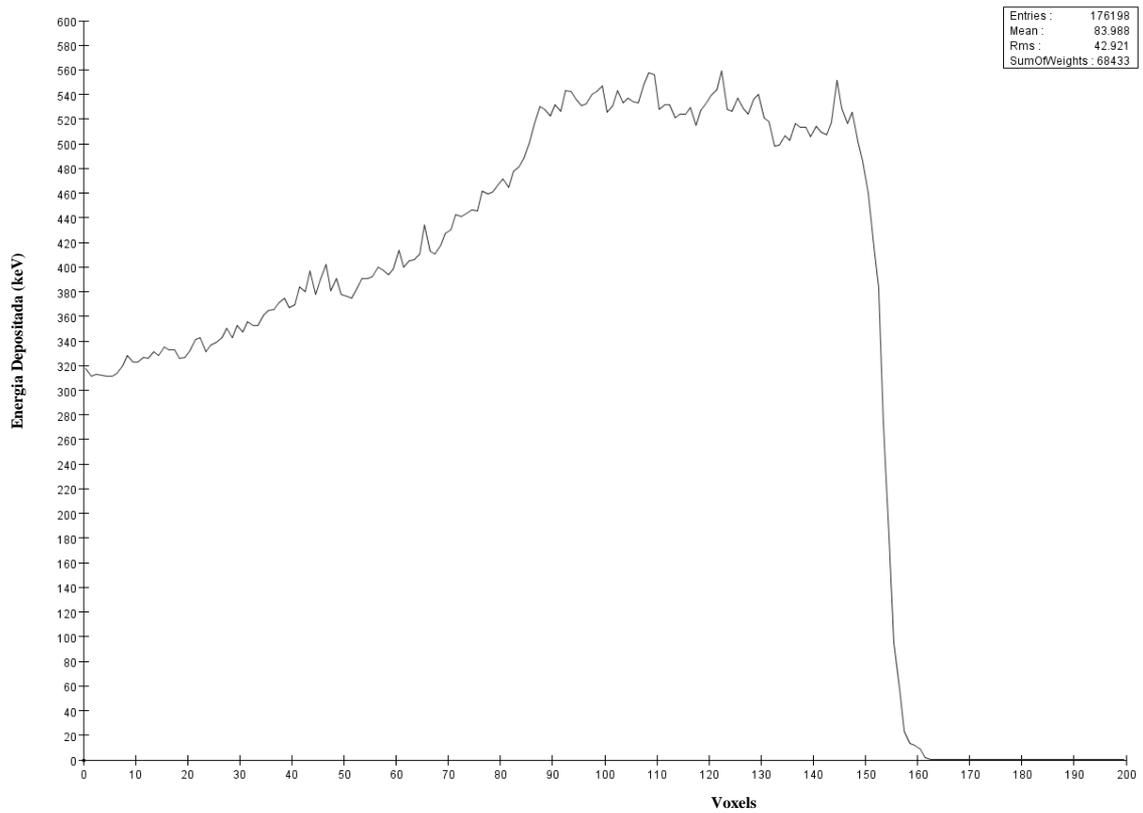


FIGURA 50. SOBP - Modelo físico: *Default* ou *Precompound*

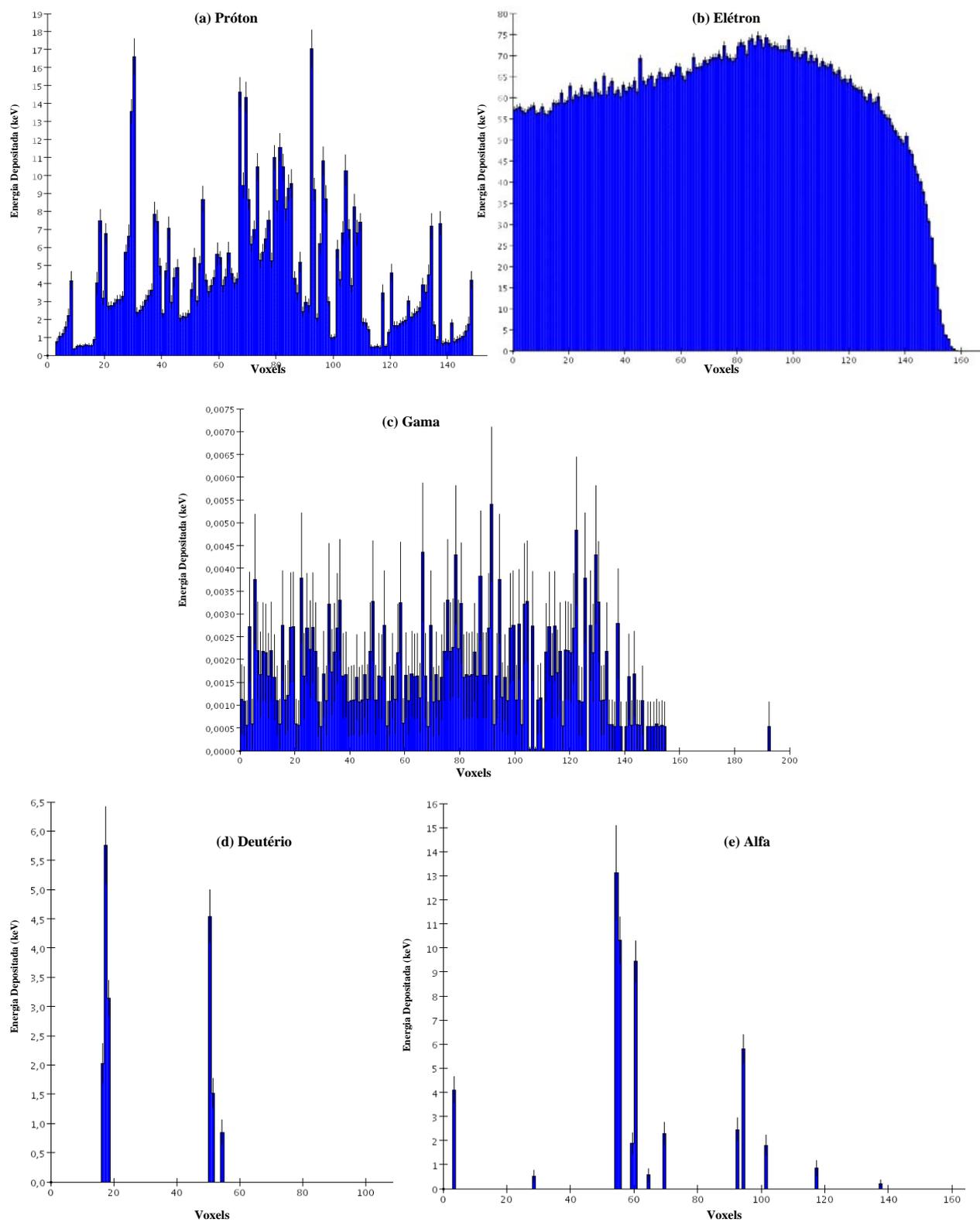


FIGURA 51. Partículas secundárias - modelo físico: *Bertini*: (a) Próton; (b) Elétron; (c) Gama; (d) Deutério e (e) Alfa.

6.3 Simulações - Avaliação da Dose Absorvida em Profundidade e Perfis Espaciais de Taxa de Dose

A avaliação dos perfis de dose em profundidade e as distribuições espaciais de dose, para protocolos de protonterapia ocular, baseiam-se em simulações computacionais empregando os códigos Geant4, G4SISCODES, PROPLAN e SISCODES (TRINDADE, 2004), em um modelo de olho discretizado em *voxels*, descrito em MOURÃO e CAMPOS (2007) apresentado no Capítulo 1, seção 1.4.2, da presente tese.

Os resultados das simulações foram integrados ao modelo de *voxels* da região ocular do SISCODES, onde se reproduz a distribuição espacial da dose em curva de isodose. No referido modelo, as principais estruturas da região ocular estão representadas como bulbo ocular, músculos e nervo ótico. O material considerado para o transporte de prótons foi água. Entretanto, as isodoses são plotadas em superposição ao material presente no modelo ocular.

Os resultados das simulações no Geant4 foram reproduzidos em curvas de distribuição de dose em profundidade. Além disso, o código Geant4 produz informações da energia depositada nas coordenadas X, Y e Z do *voxel* que foram transferidos ao SISCODES pelo programa G4SISCODES, que manipula os dados de saída do Geant4 e converte para o formato de estrutura de dados do SISCODES. Assim, a taxa de dose depositada em cada *voxel* é a razão entre a energia depositada em MeV e a massa específica de cada *voxel* convertida em unidades de Gy/próton.

A dose absorvida calculada no isocentro do alvo depende da combinação do sistema de modulação e da espessura do absorvedor. A dose liberada pelo feixe de prótons é depositada em uma geometria em *voxel* de qualquer material e formato que então pode ser convertida para o sistema SISCODES. Para o tratamento de melanoma uveal, a dose total aplicada é cerca de 60 Gray Equivalente (GyE), liberada em quatro frações 15 Gy. (CIRRONE *et al*, 2004b)

As simulações foram realizadas direcionando o feixe de entrada para posições em diferentes quadrantes oculares representados no modelo de *voxel*, a fim de cobrir alvos a serem irradiados em distintas posições. A protonterapia é recomendada para a irradiação de tumores posicionados na região posterior à linha do equador ocular, com restrição às regiões onde se localizam estruturas sensíveis, como o nervo ótico, a glândula lacrimal e o cristalino.

As curvas de isodose no modelo de olho gerado no SISCODES estão representadas nas Figuras 52 a 60, considerando alterações do posicionamento de entrada do feixe de

prótons. Os percentuais de dose estão normalizados em função da dose máxima para uma entrada do feixe em posição, número de prótons incidente, modulador e absorvedor especificados.

Foram executadas simulações sem modulação, com feixes incidentes de $1,00 \times 10^6$ prótons, resultando em uma dose máxima depositada de $2,69 \times 10^{-10}$ Gy/próton e $2,49 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempos de processamento de 18h e 15min e 17h e 54min, respectivamente. Estes resultados são apresentados nas Figuras 52 e 53.

A curva de isodose da simulação executada sem modulação com $3,00 \times 10^6$ prótons, que resultou em uma dose máxima depositada de $3,80 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempo de processamento de 52 horas e 19 minutos, está apresentada na Figura 54.

O resultado da simulação com modulação com $3,24 \times 10^6$ prótons incidentes, referente à Figura 55, resultou em dose máxima depositada $2,06 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempo de processamento de 61 horas e 14 minutos.

Com a finalidade de melhorar a precisão da dose depositada, foram executadas simulações com número de prótons três vezes superior a adotadas anteriormente, conforme Figuras 54 e 55. Além disso, o feixe foi deslocado durante a simulação em 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho, mantendo o mesmo raio interno do colimador final e da espessura do absorvedor, para as incidências de feixes sem e com modulação.

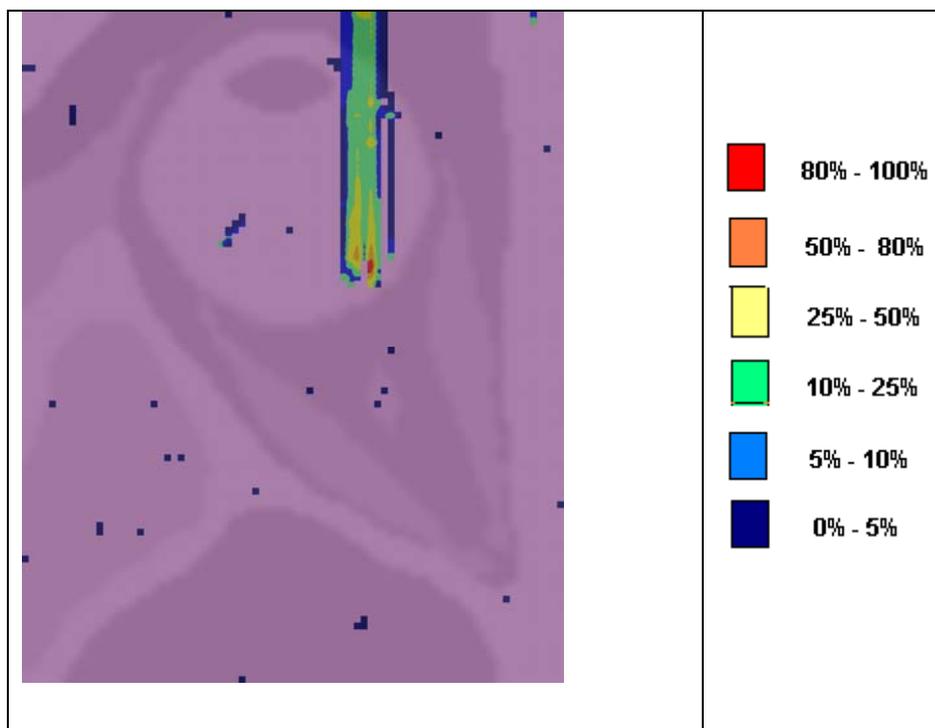


FIGURA 52. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada sem modulação, raio interno do colimador final de 1 mm e 8 mm de absorvedor. Distância de 5 mm à direita do centro da lente do olho.

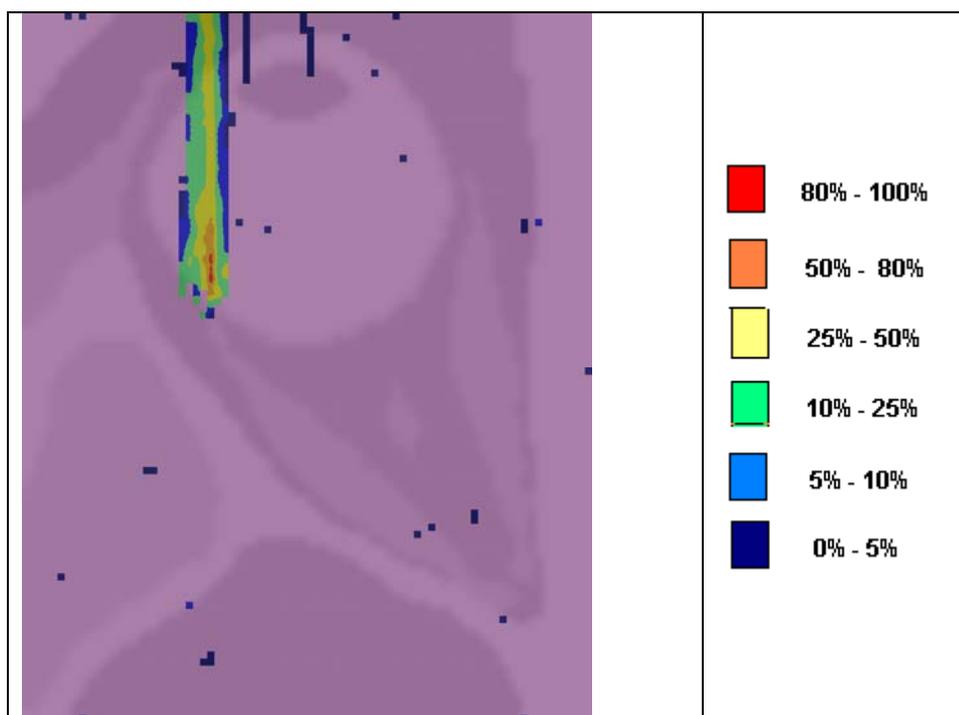


FIGURA 53. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada sem modulação, raio interno do colimador final de 1 mm e 8 mm de absorvedor, e distância de 7 mm à esquerda do centro da lente do olho.

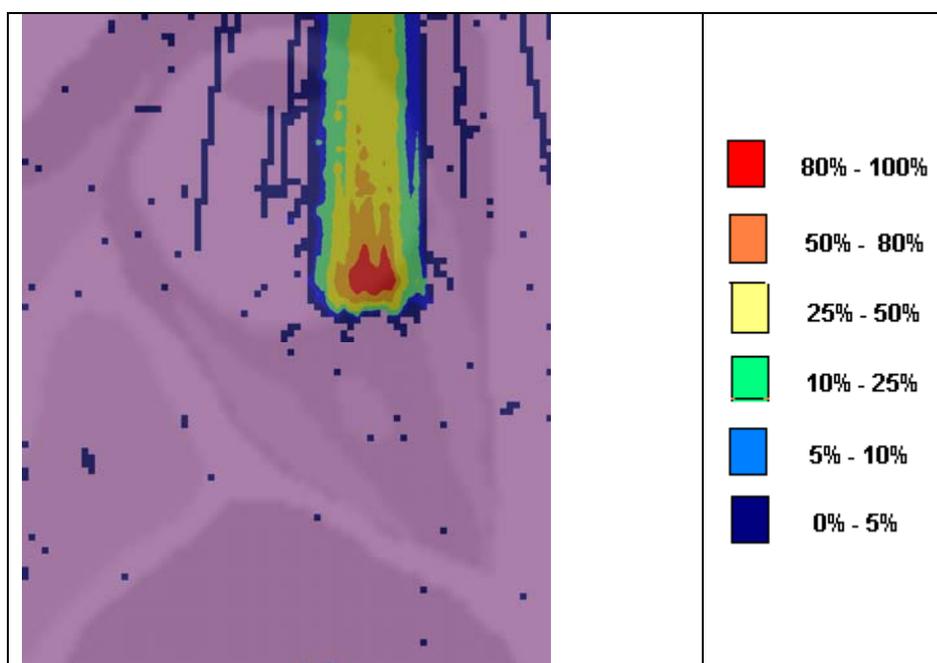


FIGURA 54. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada sem modulação, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

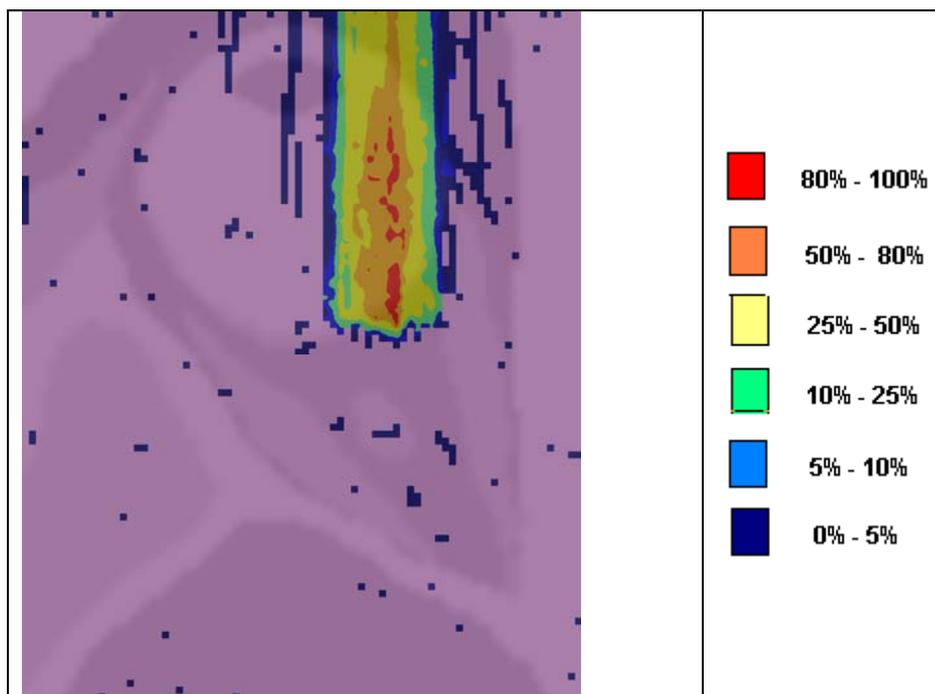


FIGURA 55. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada com modulação, rotação de 360°, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

Considerando os resultados representados pelas Figuras 52 a 55, para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray) serão necessárias incidências de $6,98 \times 10^{10}$ prótons, $7,54 \times 10^{10}$ prótons, $4,93 \times 10^{10}$ prótons e $9,09 \times 10^9$ prótons, com intensidade de corrente de 11,23 nA, 12,13 nA, 7,93 nA e 14,63 nA, respectivamente, em cada setor do tumor.

Outras simulações foram realizadas com $3,00 \times 10^6$ e $3,24 \times 10^6$ prótons incidentes, sem e com modulação. O feixe foi deslocado durante a simulação em 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho, mantendo o mesmo raio interno do colimador final, porém, alterando as espessuras do absorvedor e aplicando 6 mm, 8 mm e 10 mm para cada deslocamento do feixe. Estas simulações estão representadas nas Figuras 56 e 57.

A curva de isodose da simulação executada sem modulação, de acordo com a Figura 56, resultou em dose máxima depositada de $3,15 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempo de processamento de 53 horas e 20 minutos. O resultado de simulação com modulação, exibido na Figura 57, resultou em dose máxima depositada de $1,66 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempo de processamento de 49 horas e 41 minutos.

Considerando os resultados representados pelas Figuras 56 e 57, para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray) serão necessárias incidências de $5,95 \times 10^{10}$ prótons e $11,28 \times 10^{10}$ prótons, com intensidade de corrente de 9,57 nA e 18,15 nA, respectivamente, em cada setor do tumor.

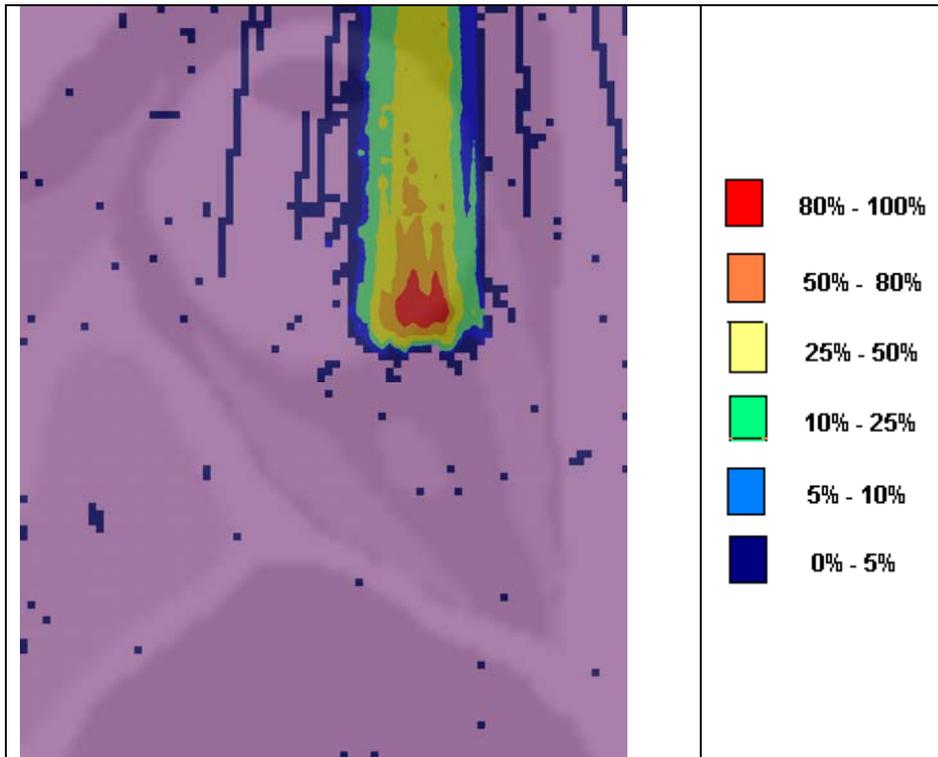


FIGURA 56. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada sem modulação, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6, 8 e 10 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

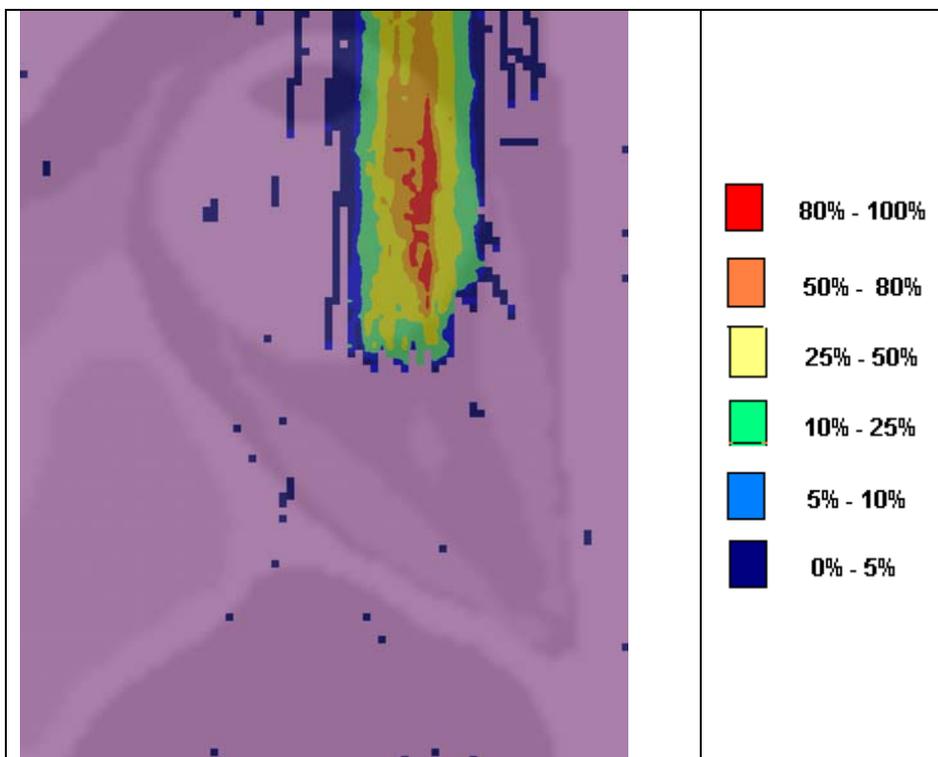


FIGURA 57. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada com modulação, rotação de 360°, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6, 8 e 10 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

No resultado apresentado na Figura 58 a simulação foi realizada com $3,24 \times 10^6$ prótons incidentes, com modulação. O feixe foi deslocado durante a simulação em 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho, mantendo o mesmo raio interno do colimador final, porém, as espessuras do absorvedor foram alteradas, aplicando 8 mm, 10 mm e 12 mm para cada deslocamento do feixe. A dose máxima depositada é de $1,60 \times 10^{-10}$ Gy/próton, em tempo de processamento de 59 horas e 28 minutos. Para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray) será necessária uma incidência de $11,72 \times 10^{10}$ prótons, com intensidade de corrente de 18,86 nA, em cada setor do tumor.

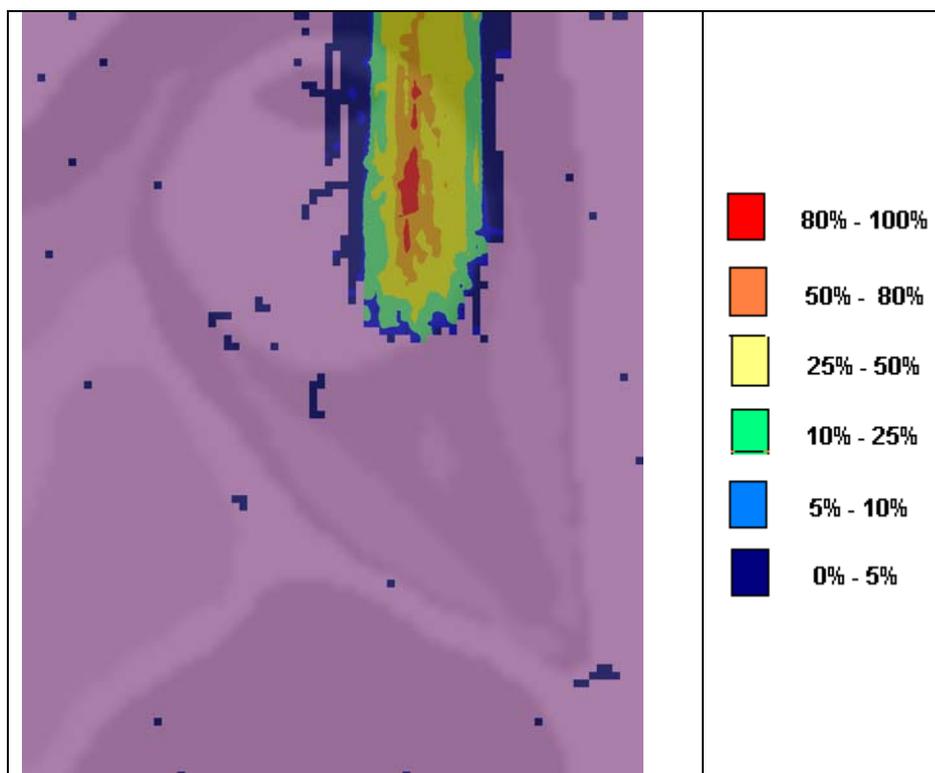


FIGURA 58. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada com modulação, rotação de 360°, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 8, 10 e 12 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

Com a finalidade de testar outros ângulos de rotação do modulador, o modulador foi rotacionado em 60° graus. Em cada grau foram executados 18.000 prótons incidentes e repetido três vezes, totalizando $3,24 \times 10^6$ prótons incidentes. Para cada volta de 60°, o feixe foi deslocado durante a simulação em 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho, mantendo o mesmo raio interno do colimador final, 3,5 mm. As curvas de isodoses destas simulações estão expostas nas Figuras 59 e 60.

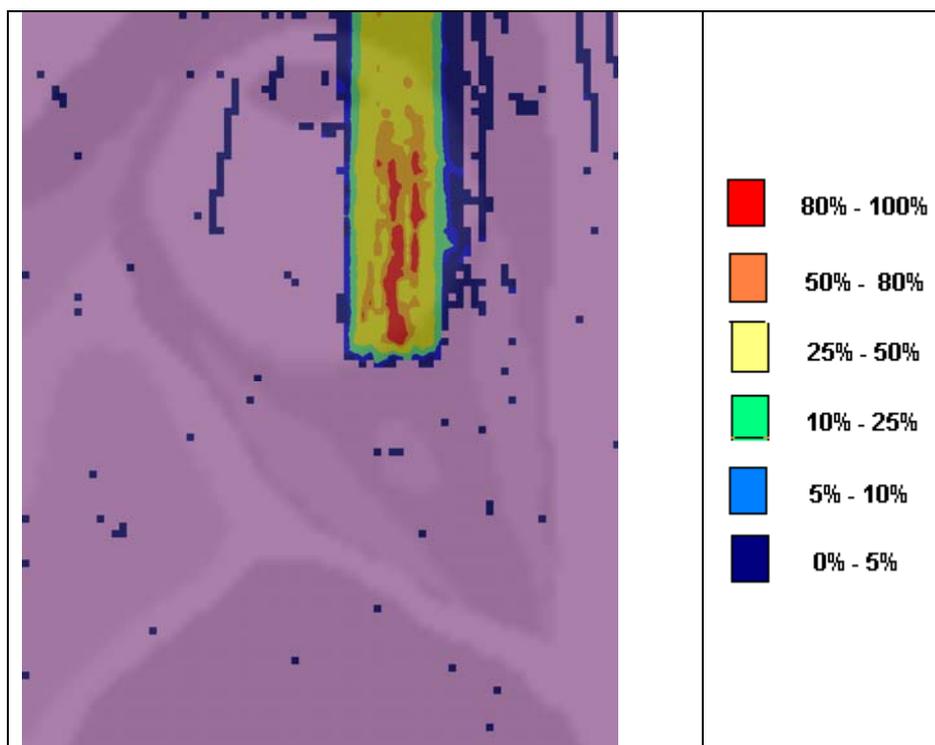


FIGURA 59. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada com modulação, rotação de 60°, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

Na simulação representada na Figura 59 foi mantida a espessura do absorvedor em 6 mm para cada volta de 60° e, na Figura 60, as espessuras do absorvedor foram alteradas, aplicando 6 mm, 8 mm e 10 mm para cada deslocamento do feixe. Observa-se que, em relação às simulações rotacionando o anel do modulador em 360° (Figuras 55, 57 e 58), a dose é espalhada por uma área maior do que ao reduzir o ângulo de rotação para 60°.

A curva de isodose resultante da simulação, em que a dose máxima depositada foi de $7,17 \times 10^{-10}$ Gy/próton, e o tempo de processamento de 60 horas e 56 minutos, é ilustrada na Figura 59. E para a simulação, que resultou em dose máxima depositada de $6,69 \times 10^{-10}$ Gy/próton, e tempo de processamento de 61 horas e 15 minutos, a respectiva curva de isodose é apresentada na Figura 60.

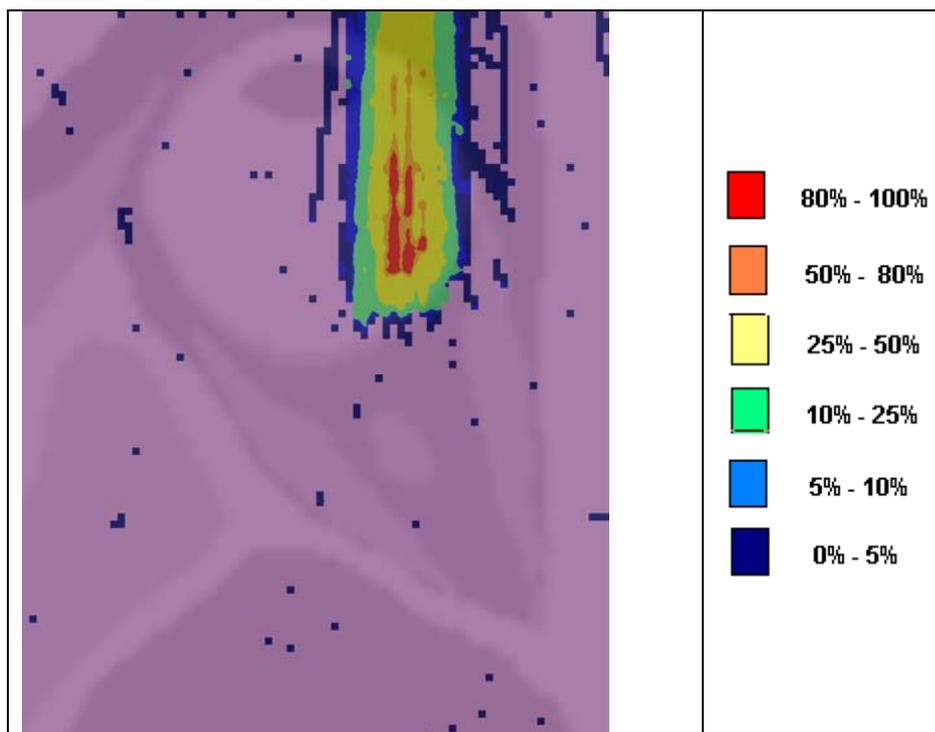


FIGURA 60. Curva de isodoses superpostas ao modelo de olho gerada no SISCODES, referente à simulação executada com modulação, rotação de 60°, raio interno do colimador final de 3,5 mm e 6, 8 e 10 mm de absorvedor. Deslocamento de 5 a 7 mm à direita do centro da lente do olho.

Assim, para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray) serão necessárias incidências de $2,61 \times 10^{10}$ prótons e $2,80 \times 10^{10}$ prótons, com intensidade de corrente de 4,20 nA e 4,51 nA, respectivamente, em cada setor do tumor, para as simulações representadas pelas Figuras 59 a 60.

7. CONCLUSÕES

O conjunto de módulos do PROPLAN representa uma contribuição inédita para o desenvolvimento e expansão da protonterapia no Brasil. O PROPLAN foi implementado a partir de software livre e sua utilização pode ser ampliada em meios acadêmicos, em pesquisas e em comunidades médicas nas respectivas áreas de interesse. O Geant4 é um código de acesso público, baseado em software livre com código aberto. Este é um fator que contribui para que a ferramenta PROPLAN seja amplamente utilizada e customizada conforme a aplicação.

O G4SISCODES foi desenvolvido na mesma linguagem C++ utilizada no código Geant4, que converte os resultados das simulações do Geant4 para o formato do sistema SISCODES, implementado em MCNP. A integração entre estes diferentes ambientes computacionais, como Geant4 e suas bibliotecas aplicativas com o SISCODES, amplia as condições de planejamento da protonterapia, agregando novas funcionalidades que contribui para futuros estudos de simulações radioterápicas.

As simulações computacionais preliminares referentes à aplicação de diferentes processos físicos e a produção do Pico de Bragg Modulado foram imprescindíveis para atingir os resultados satisfatórios das curvas de distribuição de dose em profundidade e das curvas de isodose no modelo de olho do SISCODES.

Os resultados das simulações apresentadas neste trabalho foram obtidos a partir de dados e técnicas de planejamentos da protonterapia, para tratamento ocular encontrados na literatura, compondo um conjunto de casos estudados.

As simulações computacionais realizadas utilizando PROPLAN, G4SISCODES, Geant4 e modelo de olho do sistema SISCODES abrangeram os principais aspectos do planejamento da protonterapia para tratamento ocular. Os resultados das simulações são compatíveis com parâmetros aplicados para atingir a dose clínica para tratamento de melanoma ocular (60 Gray - 4 sessões de 15 Gray). E os valores de corrente também estão compatíveis com valores reais praticados em aceleradores em operação. (PTCOG, 2010a)

A aplicação de parâmetros, como absorvedor, modulação, dimensões do colimador, energia incidente de prótons, corrente de prótons e a produção de isodoses com cobertura de dose controle em um setor do tumor, são itens essenciais para a adequação do tratamento dependendo das características do alvo. Os resultados das simulações demonstraram isodoses típicas produzidas em protocolos de protonterapia ocular. Tais resultados reforçam a importância no desenvolvimento de aplicações na área de planejamento da protonterapia.

Ao longo deste trabalho os benefícios da protonterapia foram amplamente expostos, bem como apresentados dados sobre o crescente investimento desta técnica pelos países da Europa, Ásia e pelos EUA. O Brasil não possui instalações de protonterapia. O único centro com esta técnica no hemisfério sul se localiza na África do Sul, no iThemba Labs, em funcionamento desde 1993, segundo MRG (2008).

De acordo com levantamento do Instituto Nacional do Câncer - INCA (INCA, 2010), o câncer é a segunda causa de mortes por doença no Brasil. O tipo de câncer mais incidente é o de pele do tipo não melanoma, depois o câncer de mama é o que mais afeta as mulheres e o de próstata, os homens. No Brasil, o percentual mediano dos tumores pediátricos encontra-se em 2,5% de todas as neoplasias na maioria das populações. Os tipos de cânceres de maior incidência no Brasil são aqueles em que a protonterapia possui alta eficiência. As estimativas de incidência de câncer, para os anos de 2010 e 2011, apontam para a ocorrência de 489.270 casos novos de câncer. (INCA, 2010)

Segundo informações provenientes do levantamento do Sistema Único de Saúde - SUS, que são os Indicadores e Dados Básicos (DATASUS - IDB, 2008), a taxa de óbitos por neoplasias tem crescido constantemente 5% ao ano, desde 2000, apresentando-se como a segunda principal causa de morte, com previsão para 300.000 mortes em 2020.

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes e mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda. Mundialmente, estima-se que, em 2020, o número de casos novos anuais seja da ordem de 15 milhões, com 12 milhões de mortes, sendo que cerca de 60% desses novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. Estima-se que pelo menos um terço dos casos novos de câncer que ocorrem anualmente no mundo poderia ser prevenido. (SILVA, 2010)

De acordo com o relatório INCA (2010), fica clara a necessidade de investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, nos diferentes níveis de atuação tais como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do SUS. Segundo SILVA (2010), dentre as principais ações para controle efetivo do câncer estão o ensino, a pesquisa e a incorporação de novas tecnologias no combate à doença. Acredita-se que o investimento em protonterapia contribuiria significativamente para o controle dos principais tipos de câncer que ocorrem no Brasil.

O investimento em construção de instalações, a aquisição de aceleradores de prótons dedicados, a formação e especialização de médicos e outros profissionais afins, o

desenvolvimento de *softwares* específicos para planejamento radioterápico são considerados fatores importantes para que se possa viabilizar a implantação desta modalidade de radioterapia no Brasil.

A construção de novas instalações de protonterapia no mundo com previsão para funcionamento entre 2010 a 2013 (PTCOG 2010b) vem consolidando e disseminando essa técnica no exterior, desde o final da década de 50. Para a implantação desta técnica, no Brasil e em países da América do Sul, será necessária a conscientização da importância e eficácia dessa técnica no tratamento de tumores e outras doenças. Além disso, são necessárias outras ações como: investimento em projetos para construção de instalações, aquisição de equipamentos e formação de mão de obra específica para poder usufruir dessa técnica num futuro próximo.

A consolidação desta técnica em âmbito internacional, o avanço de tecnologias e de ferramentas computacionais nesta área, motivaram o desenvolvimento deste trabalho. O desenvolvimento da protonterapia no Brasil e em países da América Latina é o desafio a ser encarado pela comunidade científica.

7.1 Perspectivas

Este trabalho vem contribuir para motivar outras pesquisas, com a finalidade de aprimorar técnicas de planejamentos da protonterapia. O emprego do código Geant4, para o desenvolvimento dos referidos módulos computacionais, facilita o aperfeiçoamento dos módulos, pois tal código é continuamente atualizado e estendido para inclusão de novas funcionalidades e melhorias por um grupo de especialistas, formado por um comitê internacional de países da Europa, Japão, China, Canadá e os EUA.

O Geant4 e os módulos desenvolvidos neste trabalho foram implementados na linguagem de programação C++, aplicando técnicas de engenharia de software que permitem ao usuário customizar ou estender a ferramenta em todo o seu domínio. Além disso, tanto os processos do Geant4 como os do PROPLAN e do G4SISCODES estão registrados em documentos de especificação, o que facilita a compreensão do funcionamento dos *softwares*.

A implementação de modelos a partir de imagens médicas é uma funcionalidade a ser considerada para desenvolvimento futuro, assim como a utilização de fantasmas de diversos tipos de tecidos, ampliando a utilização da aplicação para outros tipos de planejamento da protonterapia, como por exemplo, para tumores de cabeça e pescoço. A aplicação *Hadrontherapy* também possui bibliotecas adequadas para executar simulações por íons e

para implementar outra geometria de linha de irradiação conforme os padrões da IAEA. As implementações citadas são funcionalidades a serem exploradas futuramente no PROPLAN.

Segundo Geant4 (2010), a nova versão do *Hadrontherapy* apresentará novas funcionalidades, como: implementação da linha de feixe de prótons com sistema de espalhamento ativo (*active proton beam line*); módulos para cálculos de RBE e Transferência Linear de Energia ou *Linear Energy Transfer* - LET. Tais ferramentas poderão ser incorporadas aos módulos do PROPLAN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGOSTINELLI, S et al. Geant4 - a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, n. 506, p.250-303, 2003.
- AIDA, Abstract Interfaces for Data Analysis. Disponível em: <<http://aida.freehep.org>>. Última versão, em 13 de setembro de 2005.
- AMALDI, Ugo. Future Trends in Cancer Therapy With Particle Accelerators. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, n.14, p.7-16, 2004.
- BOOCH G., RUMBAUGH J. e JACOBSON I. *The Unified Modeling Language User Guide*. Reading, MA, USA: Addison Wesley, 1999, 482 p.
- BUSSIÈRE, Marc R. *Northeast Proton Therapy Center (NPTC) Brochure*. Publicação de 07 de julho de 2005. Disponível em <<http://www.massgeneral.org/cancer>>, acesso em 25 de novembro de 2006.
- CCO, Clatterbridge Center for Oncology. Disponível em <<http://www.ccotrust.nhs.uk>>, último acesso em 07 de abril de 2008.
- CATANA, Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate. Use of 62 MeV Proton Beam for medical applications at INFN-LNS: CATANA Project. Disponível em: <<http://www.lns.infn.it>>, acesso em 12 de junho de 2006.
- CHALAIRE, Dawn. Proton therapy comes into its own. *OncoLog*, v.49, n.7/8, july/august 2004.
- CIRRONE, G.A.P et al. Omogeneità in un Fascio di Protoni Terapeutico Studio e Realizzazione del Sistema di Diffusione per il Fascio di Protoni da 62 AMeV Della Facility CATANA. In: *II Congresso nazionale AIFM*, Brescia 12 - 16 Giugno 2001.
- CIRRONE, G.A.P et al. A 62-MeV Proton Beam for the Treatment of Ocular Melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, v.51, n.3, p. 860-865, jun 2004a.
- CIRRONE, G.A.P et al. Monte Carlo Based Implementation of an Energy Modulation System for Proton Therapy. *Nuclear Science Symposium Conference Record IEEE*, v.4, p. 2133-2137, 16-22 oct 2004b.
- CIRRONE, G.A.P et al. The Hadrontherapy Geant4 advanced example. *4th Workshop on Geant4 Bio-medical Developments*, Geant4 Physics Validation INF Genova, 13-20 de julho de 2005.
- CIRRONE, G.A.P et al. The CATANA Proton Therapy Facility: Four Years of Clinical and Dosimetric Experience. *LNS Activity Report 2006*.
- CLHEP, Class Library for High Energy Physics. Disponível em <<http://www.wasd.web.cern.ch/wwwasd/lhc++/clhep/>>, atualizado em 03 de junho de 2008.
- COSMO, G. Software Process in Geant4. Disponível em <<http://cdsweb.cern.ch/record/516799/files/it-2001-005.pdf>>. CERN-IT 005- 2001 Relatory. *Computing in High Energy and Nuclear Physics*, Beijing, China, 3 - 7 Sep 2001.
- COURDI A. et al. Results of proton therapy of uveal melanoma treated in Nice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45, 5-11, 1999.
- COX, James. Current and Future Status of Proton-Beam Radiation Therapy in Radiation Oncology. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, v.5, issue 4, april 2007. p.303-305.
- CPO, Centre de Protonthérapie d'Orsay. Disponível em <<http://www.protontherapie-orsay.fr>>, acesso em 20 de janeiro de 2006.
- CUTTONE, G. INFN-LNS e Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate. *Health Science Community*, Roma, Italy, 12 dez 2007.
- DAMATO B. et al. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 62, 1405-1411, 2005.

- DATASUS - IDB, Indicadores e Dados Básicos 2008, Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2008/matriz.htm>>, atualizado em 09 de setembro de 2009.
- DENDALE R. et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65, 780-787, 2006.
- DEVITA, Vincent et al. *Cancer, Principle and Practise of Oncology*. 6 ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- EGGER E. et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55, 867-880, 2003.
- EVANS, R. D. *The Atomic Nucleus*. McGraw-Hill, Inc., 1985.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Object Oriented: Analysis and Design, Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch/geant4/OOAandD/index.html>>. Publicação no site: 8 de outubro de 2002.
- GEANT4, Analyzing Geant4 Data with JAS/JAIDA. Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 4 de março de 2004.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Physics Reference Manual, versão geant4 9.1, Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 14 de dezembro de 2007a.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Geant4 User's Guide for Toolkit Developers, versão geant4 9.1, Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 14 de dezembro de 2007b.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Geant4 User's Guide for Application Developers, versão geant4 9.1. Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 14 de dezembro de 2007c.
- GEANT4, Installing Geant4 Release 4.8.2.p01 on Linux. Disponível em: <http://geant4.slac.stanford.edu/tutorial/installation/Geant4.8.2.p01/Linux/Geant4_8_2_p01_Linux_Installation.htm>. Publicação no site: 1 de junho de 2007d.
- GEANT4, Geant4 Workshop Visualization Tutorial using the OpenGL Event Display. Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 14 de dezembro de 2007e.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Physics Reference Manual, versão geant4 9.3, Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: 18 de dezembro de 2009.
- GEANT4, Geant4 Working Groups & Coordinators. Geant4 User's Guide for Application Developers, versão geant4 9.3. Disponível em <<http://geant4.web.cern.ch>>. Publicação no site: fevereiro de 2010.
- GOTTSCHALK et al. Nuclear interactions of 160 MeV protons stopping power in copper: a test of Monte Carlo nuclear models, *Medical Physics*, v. 26, p. 2597-2601, 1999.
- HIBMC, Hyogo Ion Beam Medical Center. Disponível em: <<http://www.hibmc.shingu.hyogo.jp/english/System.htm>>, acesso em 20 de novembro de 2006.
- HMI, Proton Therapy at the Hahn-Meitner Institut (HMI). Disponível em <http://www.hmi.de/index_en.html>, acesso em 14 de junho de 2006.
- HOCHT S. et al. Proton therapy of uveal melanoma in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. *Strahlenther Onkol* 180, 419-424, 2004.
- IAEA, INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. *Technical Reports Series* n.398. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2000, revised in 2004.
- ICRU Report 44, International Commission on Radiation Units and Measurements. Tissue Substitutes in Radiation Dosimetry and Measurement. *ICRU REPORT 44*, 1989.

- ICRU Report 46, International Commission on Radiation Units and Measurements. Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. *ICRU REPORT 46*, 1992.
- ICRU Report 49, International Commission on Radiation Units and Measurements. Stopping Power and Ranges for Protons and Alpha Particles. *ICRU REPORT 49*, 1993.
- ICRU Report 59, International Commission on Radiation Units and Measurements. Clinical Proton Dosimetry - Part I: Beam Production, Beam Delivery and Measurement of Absorbed Dose. *ICRU REPORT 59*, 1998.
- ICRU Report 63, International Commission on Radiation Units and Measurements. Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection. *ICRU REPORT 63*, 2000.
- INCA, Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2010. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>>, acesso em 18 de maio de 2010.
- IITEP, National Science Center of the Russian Federation the Institute of Theoretical and Experimental Physics. Disponível em <<http://www.protontherapy.itep.ru>>, acesso em 01 de junho de 2006.
- JAS3, Java Analysis Studio. Disponível em: <<http://jas.freehep.org>>. Última versão em 2 de fevereiro de 2007.
- JERMANN, Martin. Start-up of a Radiation Therapy Program Using Proton Beams Experience at the Paul Scherrer Institute - PSI. In: *PTCOG 46 - Educational Workshop Wanjie, China, May 18-20 2007*.
- KRENGLI M. et al. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61, 583-593, 2005.
- KRENGLI et al. Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori*, Milan, Italy: n. 84, 1998. Disponível em <<http://www.tumorionline.it>>, acesso em 23 de maio de 2006.
- LARSSON et al. Radiation Transport Calculations for 50 MV Photon Therapy Beam Using The Monte Carlo Code Geant4. *Radiation Protection Dosimetry*, v.115, n. 1-4, p. 503-507, 2005.
- LODGE M. et al A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy & Oncology*, v.83, p. 110-122, may 2007.
- McDERBY et al. Modelling concepts of proton eye radiotherapy. *Physiological Measurement*, n.22, p.611-623, 2001.
- M D ANDERSON Cancer Center. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. Disponível em: <<http://www.mdanderson.org>>, acesso em 07 de novembro de 2006.
- MGH, Massachusetts General Hospital. Disponível em <<http://www.massgeneral.org/cancer>>, acesso em 23 de dezembro de 2006.
- METZ, James. Differences between Protons and X-rays. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. *Oncolink*, janeiro de 2002.
- METZ, James. Reduced Normal Tissue Toxicity With Proton Therapy. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. *Oncolink*, junho de 2006.
- MOLLER et al. Accelerator Systems for Particle Therapy. In: *Proceedings of EPAC 2006*, Edinburgh, Scotland, p.2302-2304, 2006.
- MOLODOJENTSEV A. et al. Dedicated Proton Accelerator Complex for a Comprehensive Oncology Centre. In: *Proceedings of Seventh European Particle Accelerator Conference - EPAC 2000*, Vienna, Austria, June 2000.
- MOURÃO, Arnaldo P., CAMPOS, Tarcisio Passos R. de. Development of a human eye model for ophthalmic brachytherapy dosimetry in heterogeneous medium at the uvea. In: *Biomat*. Búzios, RJ, 2007.

- MOURÃO, Arnaldo P. *Pesquisa e Desenvolvimento de um Dispositivo para Braquiterapia Ocular*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia Nuclear, 2008, 251p. (Tese, Doutorado em Ciências e Técnicas Nucleares).
- MPRI, Midwest Proton Radiotherapy Institute, Bloomington, Indiana. Disponível em <<http://www.mpri.org>>, último acesso em 07 de abril de 2008.
- MRG, MEDICAL RADIATION GROUP. iThemba Labs. Disponível em <<http://www.medrad.nac.ac.za>>, acesso em 09 de janeiro de 2006. Site redirecionado para <<http://www.tlabs.ac.za/public/default.htm>>, acesso em 27 de agosto de 2008.
- MUNZENRIEDER, J. E. Protontherapy for uveal melanoma and other eye lesions. *Strahlenther Onkol* 175 suppl. 2, 57, 1999.
- NAPT, NATIONAL ASSOCIATION FOR PROTON THERAPY. Disponível em <<http://www.proton-therapy.org>>, acesso em 09 de janeiro de 2006.
- NOMOS, North American Scientific. Disponível em <<http://www.nomos.com>>, acesso em 19 de janeiro de 2006.
- PAGANETTI, H, SCHMITZ, T. The influence of the beam modulation technique on dose and RBE in proton radiation therapy. *Physics Medical Biology*, v. 41, p. 1649-1663, 1996.
- PAGANETTI, H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1; n. 53(2), p.407-21, jun 2002.
- PAULA FILHO, Wilson de Pádua. *Engenharia de software; fundamentos, métodos e padrões*. Rio de Janeiro: LTC, 2001.
- PEDRONI, E. Latest Developments in Proton Therapy. In: *Proceedings of Seventh European Particle Accelerator Conference - EPAC 2000*, Vienna, Austria, p.240-244, June 2000.
- PEREGRINE, 3D Monte Carlo. Disponível em <<http://www.llnl.gov/peregrine>>, acesso em 19 de janeiro de 2006.
- PIA, M.G et al. Geant4: Low Energy Electromagnetic Physics. In: *Computing in High Energy and Nuclear Physics, CHEP2001*, Beijing, China, 2001.
- PMRC, Proton Medical Research Center University of Tsukuba. Disponível em <<http://www.pmrc.tsukuba.ac.jp>>, acesso em 19 de janeiro de 2006.
- PNPI, Petersburg Nuclear Physics Institute. Disponível em <<http://www.pnpi.spb.ru>>, acesso em 19 de janeiro de 2006.
- PSI, Division of Radiation Medicine at the Paul Scherrer Institute. Disponível em <<http://p-therapie.web.psi.ch>>, último acesso em 07 de abril de 2008.
- PTCOG, Particle Therapy CoOperation Group. Shielding Design and Radiation Safety of Charged Particle Therapy Facilities. *PTCOG Report 1*. Disponível em <<http://ptcog.web.psi.ch>>, publicado em 15 de janeiro de 2010a.
- PTCOG, Particle Therapy CoOperation Group. Statistics of patients treated in hadron therapy centers worldwide and particle therapy facilities in operation and in a planning stage or under construction. Disponível em <<http://ptcog.web.psi.ch>>, atualizado em 25 de março de 2010b.
- RAGONA et al. Treatment planning of proton beams using Geant Monte Carlo, *Advances in Hadrontherapy*, p.304-308, 1997.
- RPTC, Proton Therapy Center. Disponível em <<http://www.rptc.de/english/center/center.htm>>, acesso em 23 de janeiro de 2006.
- SCAFF, L.M.A. *Física da radioterapia*. São Paulo, SP: Sarvier, 1997.
- SCHULTE, Reinhard W. The Use of High-Energy Protons in Cancer Therapy. Loma Linda University Medical Center. Disponível em <<http://lomalindahealth.org/>>, acesso em 19 de janeiro de 2006.

- SCHULZ, Robert J., SMITH, Alfred R. Proton therapy is too expensive for the minimal potential improvements in outcome claimed. Point/CounterPoint, Moderator: ORTON, Colin G. *Medical Physics*, v.34, n.4, April 2007.
- SILVA, Luiz A. Santini Rodrigues da. *Desafio do Controle do Câncer no Brasil*. Instituto Nacional do Câncer, INCA, Aula Inaugural 2010.
- SINGH, A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*, v.110, issue 5, p. 956-961, 2003.
- SLATER, James et al. Developing Clinical Proton Accelerator Facility: Consortium-Assisted Technology Transfer. In: *IEEE Particle Accelerator Conference*, San Francisco, California, USA, p. 532-536, 6 a 9 march 1991.
- SOBIN L. H., WITTEKIND C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6 ed. New York: Wiley-Liss, 2002, p. 225–28.
- TERNIER, S. Proton Therapy, Ion Beam Applications (IBA). Disponível em <<http://www.iba-worldwide.com>>, acesso em 01 de junho de 2006.
- THORNTON, Allan F. *Proton Therapy in the United States*. Disponível em <<http://www.mpri.org>>, acesso em 23 de dezembro de 2005.
- THORNTON, Allan F et al. Proton Beam Radiotherapy : a specialized treatment alternative. *Community Oncology*, v.4, n.10, october 2007.
- TRINDADE, Bruno M. *Desenvolvimento de Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons Baseado em Método Estocástico - SISCODES*. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia, Departamento de Engenharia Nuclear, 2004, 138p. (Dissertação, Mestrado em Ciências e Técnicas Nucleares).
- TSINA E. K. et al. Treatment of metastatic tumors of the choroids with proton beam irradiation. *Ophthalmology* 112, 337-343, 2005.
- TURESSON, I et al. The potential of proton and light ion beams in radiotherapy. *Acta Oncology*, v.42, p. 107-114, 2003.
- UMEGAKI, K. et al. Development of Advanced Proton Beam Therapy System for Cancer Treatment. *Relatório HITACHI 2003*. Disponível em <<http://www.hitachi.com>>, acesso em 23 de novembro de 2006.
- VIRGILI, G. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*, v. 114, p. 2309-15, december 2007.
- VMP, Visible Man Project. National Library of Medicine: The visible man project. Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/research/visible>>, acesso em 17 de novembro de 2008.
- WIKIMEDIA COMMONS, Media File Repository. Diagrama esquemático do olho humano, versão em português. Disponível em: <<http://commons.wikimedia.org>>. Publicação em 25 de Janeiro de 2007, versão em português por “Rhcastilhos”.
- YAMAGUCHI, A. et al. A Compact proton Accelerator System for Cancer Therapy. In: *IEEE Particle Accelerator Conference*, p. 3828-3830, 1998.
- YOCK T. et al. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: clinical outcome and a dosimetric comparison with protons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63, 1161-1168, 2005.

ANEXOS

Anexo A - Documento de Requisitos do Usuário (URD)

Introdução

Este documento descreve os requisitos específicos referentes ao desenvolvimento de módulos computacionais para auxiliar o planejamento da protonterapia em enfermidades malignas oculares, baseada no código Geant4, nos programas G4SISCODES, PROPLAN e SISCODES e ferramentas de visualização e análise.

Escopo do *Software*

O PROPLAN é baseado no código Geant4, na aplicação *Hadrontherapy* que provê a possibilidade de simular uma linha de feixe de prótons para uma típica aplicação da protonterapia: o tratamento de melanoma ocular com 62 MeV de prótons.

A aplicação Geant4 *Hadrontherapy* também é denominado *Módulo de Informações Nucleares* e o PROPLAN (Planejamento da Protonterapia para Tratamento Ocular), *Módulo de Operação*.

O programa G4SISCODES converte dados de simulação da plataforma Geant4 para o formato manipulado pelo sistema SISCODES (Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia por Nêutrons e Fótons baseado no Método Estocástico). O G4SISCODES também é denominado *Módulo de Conversão*.

Perspectiva do Produto

O produto é proveniente de uma aplicação baseada em Geant4, com customizações para ampliar sua utilização em ambiente adequado para simulação de um tratamento da protonterapia ocular, em uma linha de tratamento genérica por feixes de prótons. O desenvolvimento de módulos computacionais tem como objetivo auxiliar o planejamento da protonterapia em enfermidades malignas oculares, além de otimizar e apoiar a tomada de decisão entre procedimentos radioterapêuticos ou planos de tratamento.

Ambiente Operacional

O sistema operacional é Linux, compilador g++ gcc 3.4.6; versão do Geant4.9.3 p01; CLHEP-2.0.4.5, Framework Qt, OpenGL versão linux-x86 e interface AIDA 3.2.1 (*Abstract Interfaces for Data Analysis*). Ferramentas de visualização e de análise de dados JAS3 (*Java Analysis Studio*) foram instaladas, integradas ao Geant4, para compor o ambiente de simulação.

Módulos computacionais desenvolvidos, a saber, G4SISCODES que converte arquivos de saídas de simulação computacionais dos ambientes Geant4 para o sistema SISCODES e o PROPLAN, interface gráfica de execução e configuração do ambiente de simulação e para integração de saídas de simulações computacionais dos ambientes Geant4 e do G4SISCODES.

Requisitos Específicos do PROPLAN - Geant4 - Hadrontherapy

- O usuário deverá ser capaz de executar a simulação integrada da aplicação baseada no PROPLAN, Geant4 *Hadrontherapy* e G4SISCODES.

- O usuário deverá ser capaz de instalar e configurar o ambiente Linux, para o funcionamento de maneira integrada do PROPLAN, Geant4 *Hadrontherapy* e G4SISCODES.
- O usuário deverá ser capaz de configurar as bibliotecas do Geant4 para customizações no PROPLAN.
- O usuário deverá ser capaz de inserir e configurar parâmetros de elementos da linha de feixe, tais como: absorvedor; modulador e colimador final. É importante conhecer a distância entre os elementos, a geometria e a composição física dos elementos.
- O usuário deverá ser capaz de configurar os parâmetros dos dados nucleares referentes a prótons provenientes dos modelos físicos implementados no código Geant4.
- O usuário deverá ser capaz de obter o arquivo de entrada na sintaxe exigida pelo código para simulação nuclear baseado em modelo estocástico, onde a trajetória de cada partícula gerada é simulada e sua interação com a matéria calculada.
- O usuário deverá ser capaz de escolher a profundidade a partir de configuração de elementos da linha de irradiação, além de definir o deslocamento do detector em relação ao posicionamento do fantoma.
- O usuário deverá ser capaz de escolher a resolução da simulação, o *step* mínimo nas distribuições de doses em profundidade.
- O usuário deverá ser capaz de escolher as dimensões e o material dos elementos da linha de irradiação.
- O usuário deverá ser capaz de configurar e manipular ferramentas de visualização integrada ao Geant4.
- O usuário deverá ser capaz de executar a visualização da linha de irradiação e seus principais elementos.
- O usuário deverá ser capaz de executar a simulação, após a configuração dos parâmetros, de acordo com o alvo a ser irradiado.

Requisitos Específicos do G4SISCODES - SISCODES

- O usuário deverá ser capaz de operar o módulo de conversão G4SISCODES para conversão da saída do PROPLAN para o SISCODES.
- O usuário deverá ser capaz de interagir com o módulo “gera saída” do sistema SISCODES para gerar as curvas de isodose.
- O usuário deverá ser capaz de salvar as saídas do G4SISCODES e SISCODES para análise final do planejamento radioterápico por feixes de prótons.

Requisitos Específicos do JAS3

- O usuário deverá ser capaz de operar a ferramenta de análise JAS3 e seus recursos.
- O usuário deverá ser capaz de configurar as bibliotecas do Geant4 para a integração com a ferramenta de análise.
- O usuário deverá ser capaz de abrir e analisar o arquivo de saída da simulação, no formato AIDA. O arquivo de saída contém dados da distribuição da dose em profundidade e das partículas secundárias, em forma tabular e de gráficos.

Anexo C - Primeira Página do Artigo Publicado no International Nuclear Atlantic Conference – INAC 2007

2007 International Nuclear Atlantic Conference - INAC 2007
Santos, SP, Brazil, September 30 to October 5, 2007
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ENERGIA NUCLEAR - ABEN
ISBN: 978-85-99141-02-1

THE GENERATION OF ABSORBED DOSE PROFILES OF PROTON BEAM IN WATER USING GEANT4 CODE

Marília T. Christóvão^{1,2} and Tarcísio Passos R. de Campos¹

¹Programa de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares
Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
Av. Antonio Carlos, 6627, Prédio PCA1
31945-970 - Belo Horizonte, MG
marilia@cdtn.br, campos@nuclear.ufmg.br

²Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN / CNEN)
Caixa Postal 492 - 30123-970 - Belo Horizonte, MG

ABSTRACT

The present article approaches simulations on the proton beam radiation therapy, using an application based on the code Geant4, with OpenGL as a visualization drive and JAS3 (Java Analysis Studio) analysis data tools systems, implementing the AIDA interfaces. The proton radiotherapy is adapted to treat cancer or other benign tumors that are close to sensitive structures, since it allows precise irradiation of the target with high doses, while the health tissues adjacent to vital organs and tissues are preserved, due to physical property of dose profile. Geant4 is a toolkit for simulating the transport of particles through matter, in complex geometries. Taking advantage of the object-oriented project features, the user can adapt or extend the tool in all domain, due to the flexibility of the code, providing a subroutine's group for materials definition, geometries and particles properties in agreement with the user's needs to generate the Monte Carlo simulation. In this paper, the parameters of beam line used in the simulation possess adjustment elements, such as: (i) the range shifter, composition and dimension; (ii) the beam line, energy, intensity, length, according with physic processes applied. The simulation result is the depth dose profiles on water, dependent on the various incident beam energy. Starting from those profiles, one can define appropriate conditions for proton radiotherapy in ocular region.

1. INTRODUCTION

In 1946, Harvard physicist Robert Wilson (1914-2000) suggested that protons can be used clinically since accelerators are available. The maximum radiation dose can be placed into the tumor. The proton therapy provides sparing of normal tissues and modulator wheels can spread narrow Bragg peak. The treatment was established since 1955. The proton therapy spread out and is now available in 24 (twenty four) centers of treatment in U.S.A., in Europe, Asia and South Africa. [1]

If it is possible to accelerate the proton beam to the correct energy, thus the range of the proton in a patient shall be well controlled. A proton loses its energy in tissue through coulomb interactions with electrons, although a small fraction of energy is transferred through nuclear collisions. The energy loss per path length unit is relatively small and constant until near the end of the proton range, where the residual energy is lost over a short distance, resulting in a steep rise in the absorbed dose. This portion of the particle track where energy is rapidly lost over a short distance is known as the Bragg Peak.

Anexo D – Primeira Página do Artigo Publicado no Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica - CBEB2008

INVESTIGAÇÕES EM MODULAÇÃO DO PICO DE BRAGG PARA TERAPIA DE PRÓTONS

Marília T. Christóvão^{***} and Tarcisio Passos R. de Campos^{*}

^{*} Programa de Pós-Graduação em Ciências e Técnicas Nucleares
Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG
Av. Antonio Carlos, 6627, Prédio PCA
31945-970 - Belo Horizonte, MG, Brasil

^{**} Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN / CNEN)
Caixa Postal 492 - 30123-970 - Belo Horizonte, MG, Brasil

e-mail: marilia@cdtn.br

Abstract: The main goal is to present computational simulations based on a standardized model of proton therapy beam line, implemented in Geant4 code, for ocular diseases treatment. The model is based on the CATANA Project. The simulations were executed changing physics processes parameters and enabling modulator, for generate SOBP ("Spread-Out Bragg Peak"), that is applied to proton therapy, to shape an homogeneous dose distribution within the tumor volume. The SOBP is build superimposing many pristine Bragg peaks of different energy generated by the interaction of the primary beam with distinct modulator thicknesses. Physical processes to generate SOBP are analyzed. Future direction includes specific customizations for proton therapy.

Palavras-chave: Geant4, processos físicos, modulação de feixe, próton-terapia.

Introdução

O código Geant4 é um conjunto de ferramentas para simulação de transporte de partículas através da matéria, originalmente projetado para aplicações que envolvem alta energia para aplicações de partículas, nuclear, medicina, acelerador e física do espaço. O Geant4 foi desenvolvido por um comitê internacional, envolvendo países da Europa, Japão, Canadá e os EUA; esse *framework* foi implementado na linguagem de programação C++ e explora técnicas avançadas de engenharia de software para alcançar transparência nas implementações físicas. [1]

O modelo utilizado nesse trabalho é um dos exemplos avançados do Geant4, denominado "Hadrontherapy". Este exemplo é uma aplicação completa de experimento real, e utiliza ferramenta externa de visualização e de análise de dados (baseadas na interface AIDA - *Abstract Interfaces for Data Analysis*).

O referido modelo reproduz uma instalação completa que utiliza feixe de prótons (próton-terapia) para tratamento de patologias oculares, da CATANA (Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate), do INFN - LNS (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud), localizado em Catania, Itália.

A próton-terapia é o método de irradiação mais preciso e avançado, pois permite irradiar localmente o tumor, preservando os tecidos e órgãos circunvizinhos saudáveis. Dependendo da situação clínica, a próton-terapia pode também ser aplicada em conjunto com outro tipo de terapia, como quimioterapia ou cirurgia. Grande parcela dos tratamentos por próton-terapia se refere a aplicações oculares, sendo que a doença mais tratada é melanoma uveal tendo mais de 20.000 pacientes tratados, [2].

O objetivo desse trabalho é apresentar resultados de simulações computacionais a partir de um modelo padronizado pelo código Geant4, de uma linha de tratamento de próton-terapia, para doenças oculares. Pretende-se analisar diferentes modelos físicos aplicados no Geant4 e comparar resultados específicos de modulação de feixe tratados por distintos processos.

Materiais e Métodos

O código Geant4 é continuamente atualizado e estendido para inclusão de novos modelos físicos, sendo código extremamente flexível, provido de um conjunto de sub-rotinas para definição de materiais, geometrias e propriedades de partículas de acordo com as necessidades do usuário para gerar a simulação Monte Carlo. O projeto orientado a objeto permite o usuário customizar ou estender a ferramenta em todo seu domínio. A flexibilidade de configuração do Geant4, pela seleção de ativação de processos físicos, é a característica chave para o uso do Geant4 em diferentes campos de aplicação. [3]

Anexo E – Primeira Página do Artigo Submetido na Revista Brasileira de Radiologia - aceite em 14/05/2010 - aprovado em 11/06/2010

Artigo Original

Código de Fluxo: 930

Análise da Distribuição Espacial de Dose Absorvida em Proton Terapia Ocular

Spatial distribution analysis of absorbed dose in ocular proton radiation therapy

Autores (Authors)

Marília Tavares Christóvão: Doutoranda do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Tecnologista do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN/CNEN)
Tarcísio Passos Ribeiro de Campos: Doutor - Professor do Departamento de Engenharia Nuclear da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Descritores (Palavras-chave)

Próton terapia; Geant4, SISCODES, Radioterapia Ocular, Prótons

Keywords

Proton therapy; Geant4, SISCODES, Ocular Radiotherapy, Proton

Resumo

Objetivo: Propõe-se avaliar os perfis de dose em profundidade e as distribuições espaciais de dose para protocolos de radioterapia ocular por prótons, a partir de simulações computacionais em código nuclear e modelo de olho discretizado em voxels. **Materiais e Métodos:** As ferramentas computacionais empregadas foram o código Geant4 (GEometry ANd Tracking) Toolkit e o SISCODES (Sistema Computacional para Dosimetria em Radioterapia). O Geant4 é um pacote de software livre, utilizado para simular a passagem de partículas nucleares com carga elétrica através da matéria, pelo método de Monte Carlo. Foram executadas simulações computacionais reprodutivas de radioterapia por próton baseada em instalações pré-existentes. **Resultados:** Os dados das simulações foram integrados ao modelo de olho através do código SISCODES, para geração das distribuições espaciais de doses. Perfis de dose em profundidade reproduzindo o pico de Bragg puro e modulado são apresentados. Importantes aspectos do planejamento radioterápico com prótons são abordados, como material absorvedor, modulação, dimensões do colimador, energia incidente do próton e produção de isodoses. **Conclusão:** Conclui-se que a terapia por prótons quando adequadamente modulada e direcionada pode reproduzir condições ideais de deposição de dose em neoplasias oculares.

Abstract

Objective: The main goal is to evaluate the deep dose profiles and the spatial distribution of radiation dose for ocular proton beam radiotherapy protocols, based on computational simulations in nuclear-codes and an eye model discretized into voxels. **Materials and Methods:** The employed computational tools were Geant4 (GEometry ANd Tracking) Toolkit and SISCODES (Computer System for Dosimetry in Radiotherapy). Geant4 is a free software package for simulating the passage of particles through the matter, based on Monte Carlo method. Computational simulations of proton therapy were performed based on pre-existing facilities. **Results:** Simulation data were integrated into SISCODES on the eye's model generating spatial dose distributions. Dose depth profiles reproducing the pure and modulated Bragg peaks are presented. Relevant aspects of proton beam radiotherapy planning are treated, as material absorber, modulation, collimator dimensions, incident proton energy and isodose generation. **Conclusion:** We conclude that proton therapy when properly modulation and directivity can reproduce the ideal conditions for the dose deposition in ocular tumors.

Trabalho submetido em (Article's submission in): 15/4/2010 09:38:20

Instituição (Affiliation): Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) - Departamento de Engenharia Nuclear

Correspondência (Correspondence): Cidade Universitária da UFMG - Bairro: Pampulha - CEP 31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil

Anexo F - Mensagem de Aprovação na Revista Brasileira de Radiologia em 11/06/2010

ARTIGO APROVADO SGP/ RB

Arquivo Editar Exibir Ferramentas Mensagem Ajuda

Responder Responde... Encaminhar Imprimir Excluir Anterior Avançar Endereços

De: sgp@rb.org.br
Data: sexta-feira, 11 de junho de 2010 09:29
Para: marilia@cdtn.br
Assunto: ARTIGO APROVADO SGP/ RB

RB
RADIOLOGIA
BRASILEIRA

Radiologia Brasileira

Colégio Brasileiro de Radiologia
Av. Paulista, 37 - 7º andar - conjunto 71
Bela Vista - São Paulo - SP
01311-000
Tel.: (55 11) 33 72-4544

São Paulo, sexta-feira, 11 de junho de 2010

Ilmo(a) Sr.(a)
Prof(a), Dr(a) Marília Tavares Christóvão

Referente ao código de fluxo: **930**
Classificação: **Artigo Original**

Temos o prazer de informar que o manuscrito **Análise da Distribuição Espacial de Dose Absorvida em Proton Terapia Ocular** foi aprovado pelo Conselho Editorial e incluído na programação para publicação na Radiologia Brasileira. Lembramos que algumas modificações poderão ser solicitadas até a publicação do artigo.

Obrigado por submeter seu trabalho à Radiologia Brasileira e aguardamos novas contribuições.

Atenciosamente,

Edson Marchiori / Giovanni Guido Cerri
Editores da **Radiologia Brasileira**

««« Favor não responder esta mensagem pois ela foi gerada automaticamente pelo SGP »»»»