



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE FÍSICA
BACHARELADO EM FÍSICA MÉDICA

Felipe Marques Lucas de Souza

**Protonterapia: avaliação de dose absorvida de nêutrons nas técnicas de
espalhamento duplo passivo convencional e FLASH**

Rio de Janeiro

2022

Felipe Marques Lucas de Souza

Protonterapia: avaliação de dose absorvida de nêutrons nas técnicas de espalhamento duplo passivo convencional e FLASH

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio de Janeiro como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientadora: Prof^a Dra. Simone Coutinho Cardoso

Rio de Janeiro

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Inserir aqui a Ficha Catalográfica

Felipe Marques Lucas de Souza

**Protonterapia: avaliação de dose de nêutrons nas técnicas de espalhamento
duplo passivo e radioterapia FLASH**

Trabalho de conclusão de curso de graduação
apresentado ao Instituto de Física da Universidade
Federal do Rio de Janeiro como requisito para a
obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Aprovado em: ____ de ____ de ____.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luiz Antonio Ribeiro da Rosa – IRD/CNEN

Dr. Odair Dias Gonçalves – IF/UFRJ

Dra. Simone Coutinho Cardoso – IF/UFRJ (orientadora)

Dedico este trabalho aos profissionais e pacientes que enxergam a vida como sendo muito mais que uma doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai Manoel Lucas e à minha mãe Márcia, por terem me mostrado os caminhos da razão e da paixão, por sempre acreditarem em mim, por instigarem a minha curiosidade desde cedo e trabalharem sempre para que eu recebesse uma educação de qualidade. E, principalmente, por nunca terem repreendido meus experimentos com produtos de limpeza, a arqueologia no quintal de casa, a arte na parede do quarto, o desmonte e remonte dos brinquedos e as infinitas perguntas.

Agradeço aos meus queridos irmãos Lucas e Ana Carolina, pelo carinho, alto nível de competitividade fraterna e por serem um exemplo de dedicação e honestidade.

Agradeço à minha companheira Mariana Fischer, por ter sido o meu porto seguro durante toda a minha graduação, por apoiar e acreditar nas minhas escolhas.

Agradeço à professora e orientadora Simone Coutinho Cardoso, por ter me convidado para escrever meu primeiro artigo, tenho certeza de que minha história acadêmica seria completamente diferente sem a sorte de tê-la encontrado logo no início da minha jornada. Agradeço por ser uma referência de ética e por mostrar que o trabalho duro é recompensado.

Agradeço ao professor Odair Dias Gonçalves, por me mostrar o caminho da Física das Radiações, certamente uma das disciplinas que me fizeram mudar de curso. Agradeço também pelo seu jeito não ortodoxo (é um elogio) de nos conduzir pelo conhecimento, pelas conversas sobre os mais variados assuntos e pela liberdade que sempre nos deu para questionar.

Agradeço aos velhos amigos, que fiz no instituto de física, Dirceu Dias, Juan Valani e Pedro Durão, pelas discussões sem fim sobre física, filmes, desenhos, política, vida, carreira.

Agradeço aos novos amigos que apareceram de surpresa e que dividiram comigo: isolamento, problemas, frustrações, *playlists*, memes, alegrias e conquistas. Especialmente Juliana Nascimento, Gabriel Miranda e Ruy Rayol, que me ajudaram neste trabalho.

Agradeço a todos os profissionais que me receberam nos estágios, de todos os cargos. Tenho certeza de que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.

“Quanto ao coelhinho branco, talvez seja melhor compará-lo ao universo inteiro. Nós que moramos aqui somos os bichinhos minúsculos que habitam a base da pelagem do coelho. Mas os filósofos tentam subir a partir dali até a ponta dos pelos mais finos, a fim de poder encarar o mágico dentro dos olhos.”

Jostein Gaarder

RESUMO

A radioterapia FLASH é a técnica que utiliza altíssimas taxas de dose (> 40 Gy/s) a fim de alcançar um efeito biológico que preserva as células saudáveis, ainda mantendo o controle tumoral presente na radioterapia convencional. O efeito já foi observado com a utilização de feixe de elétrons e fótons. Recentemente, o efeito também foi validado *in vivo* a partir da transmissão de um feixe de prótons de 230 MeV de altíssima taxa de dose. A dose depositada por partículas secundárias, como os nêutrons, sempre foi uma grande preocupação da radioterapia com feixe de prótons. Principalmente no tratamento de crianças, que são mais suscetíveis a neoplasias secundárias radioinduzidas. Estudos demonstraram que a dose absorvida de nêutrons estaria abaixo de 1% da dose prescrita de prótons, podendo ser negligenciada. Por outro lado, a utilização de um feixe de prótons de maior intensidade e energia, no caso da protonterapia FLASH, levaria a formação de mais partículas secundárias. Portanto, maior dose absorvida proveniente de nêutrons gerados, principalmente, na linha do feixe. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é avaliar a dose absorvida de nêutrons em um tratamento de protonterapia FLASH e compará-la com um tratamento convencional. As medidas de dose absorvida de prótons e nêutrons foram obtidas por meio de simulação pelo método de Monte Carlo. O código utilizado para simulação foi o TOPAS MC, uma ferramenta que usa toda a base de dados do Geant4, tornando-a disponível para o usuário sem a necessidade de conhecimento da linguagem C++. Foi criado e implementado um novo método para o cálculo dos pesos de curvas de Bragg para a formação de um *Spread Out Bragg Peaks* plano para a simulação da protonterapia convencional. Foram obtidos os valores de dose absorvida de nêutrons por dose prescrita de prótons para dois volumes de interesse simulando órgãos ou tecidos de risco. A dose de nêutrons no tratamento FLASH é cerca de 100 vezes maior que a dose na protonterapia convencional. As grandezas avaliadas são grandezas físicas e não correspondem diretamente ao efeito ou risco biológico. Estudos futuros devem avaliar fatores que levem em consideração a sensibilidade do órgão ou tecido avaliado e a ponderação em relação ao tipo e energia da partícula incidente.

ABSTRACT

FLASH radiotherapy is the technique that uses ultra-high dose rates (> 40 Gy/s) in order to obtain a biological effect that preserves healthy cells while maintaining tumoral control. The effect has already been observed with electrons and photon beams. Recently, the effect has also been validated *in vivo* using the transmission of a 230 MeV ultra-high dose rate proton beam. The imparted dose by secondary particle as neutrons has been a great concern of proton therapy. Mainly in children treatment, because of their susceptibility to secondary radioinduced neoplasia. Studies have shown that the neutrons absorbed doses would be below 1% of the prescribed doses, therefore could be neglected. On the other hand, the use of a higher intensity and energy proton beam, as in FLASH proton therapy, would lead to a greater number of secondary particles. Hence, greater absorbed dose from neutrons generated mainly in beam line. Thus, the goal of this study is to evaluate the absorbed neutrons dose in FLASH proton therapy and compare it with conventional treatment. The neutrons and protons absorbed dose were obtained by Monte Carlo simulation method. TOPAS MC was the used code, a tool that wraps Geant4 and extends it to the user without the need of C++ knowledge. It was developed and implemented a new method for obtaining the Bragg curves weights in order to form a plain Spread Out Bragg Peaks used in conventional proton therapy. The values of neutrons absorbed dose per prescribed dose of protons were obtained for two volumes of interest, simulating organs or tissues at risk. The neutrons doses in FLASH treatment are about 100 times higher than the dose in conventional proton therapy. The evaluated quantities are physical quantities and do not directly correspond to the biological effect or risk. Future studies should evaluate factors that take into account the sensitivity of the evaluated organ or tissue and the weighting in relation to the incident particle type and energy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de possíveis colisões por partículas carregadas em função do parâmetro de impacto. Fonte: Figura traduzida e adaptada de Andreo <i>et al.</i> [23].	23
Figura 2. Seções de choque para interações não-elásticas (p,n) para o C-12 e Pb-207. Fonte: Gráfico extraído do <i>software online</i> da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].	26
Figura 3. Stopping Power mássico (S) <i>versus</i> energia do íon (E) para prótons em água líquida. O alcance correspondente (R), calculado a partir dos valores de S e supondo o CSDA (<i>continuous slowing down approximation</i>). Fonte: Figura extraída de Newhauser e Zhang [24].	28
Figura 4. Fração relativa da fluência Φ de um feixe de prótons como uma função da profundidade z na água. O decréscimo gradual de prótons desde a entrada do feixe no meio é causado pelas interações nucleares. O decaimento abrupto da fluência ocorre pela absorção dos íons de baixa energia pelo meio. O formato sigmoide ao final da curva é decorrência tanto da dispersão do alcance dos prótons quanto por flutuações estocásticas na perda de energia individual dos prótons que compõem o feixe. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Newhauser e Zhang [24].	29
Figura 5. Distribuição da dose em profundidade para um feixe de prótons sem modulação de 250 MeV mostrando o pico de Bragg. Fonte: Gráfico traduzido e adaptado de Khan e Gibbons [28].	31
Figura 6. Alcance e modulação dos picos de Bragg para atingir o SOBP. Os SOBPs podem ser produzidos pelo uso de um dispositivo físico (filtros ou roda moduladora) ou pela seleção de energia no próprio acelerador com um fator de peso diferenciado para cada um dos picos de Bragg. SOBPs podem ser produzidos para várias espessuras. Fonte: Gráfico traduzido de Smith [29].	32
Figura 7. Prótons emergindo de um ciclotron ou sincrotron formam um feixe estreito do tipo <i>pencil beam</i> . Para cobrir um campo com tamanhos clínicos práticos, o <i>pencil beam</i> precisa ou ser espalhado por uma folha ou ser escaneado no alvo. O espalhamento passivo é a técnica mais simples, entretanto, possui desvantagens em relação ao aumento total da dose no corpo do paciente. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Hall [33].	33
Figura 8. Ciclotron clássico: (a) Vista 3D; (b) Vista 2D do plano medial. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Strijckmans [34].	35

Figura 9. (a) Uma partícula de carga Q em um campo elétrico E . (b) Uma partícula se movendo em um campo magnético B . Fonte: Imagem extraída e traduzida de Strijckmans [34].	35
Figura 10. Desenho do ciclotron ®C230 projetado pela IBA. Fonte: Imagem extraída de traduzida de Stichelbaut e Jongen [35].	36
Figura 11. Fotografia tirada dentro de uma sala de tratamento com <i>gantry</i> de um acelerador ciclotron da IBA. Fonte: Imagem extraída de De Smet [32].	37
Figura 12. Planta baixa do centro de terapia com prótons em Essen, que utilizar um acelerador do tipo ciclotron. Fonte: Imagem extraída e traduzida de De Smet [32].	37
Figura 13. Diagrama esquemático ilustrando o princípio da aceleração de prótons em um sincrotron. Prótons são acelerados por meio de radiofrequências produzidas por tensão sinusoidal. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Khan [28].	38
Figura 14. Seção de choque total para hidrogênio, carbono, oxigênio e nitrogênio. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].	39
Figura 15. Cinemática do espalhamento elástico de nêutrons por um núcleo. Fonte: O autor (2022).	40
Figura 16. Seção de choque para espalhamento elástico em um núcleo de carbono-12 em função da energia cinética do nêutron incidente. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].	41
Figura 17. Seção de choque para espalhamento inelástico em um núcleo de carbono-12 em função da energia cinética do nêutron incidente. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].	42
Figura 18. Seções de choque para interações C-12(n,g) e para C-12(n,p). Fonte: Gráfico extraído do <i>software online</i> da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].	43
Figura 19. Seções de choque para interações de fissão induzida com nêutron incidente em Pb-207(n,f). Fonte: Gráfico extraído do <i>software online</i> da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].	44
Figura 20. Simulação de um nêutron incidente em uma fatia de um material hipotético. Fonte: Traduzido de Folkert [36].	45
Figura 21. O único elemento que o usuário precisa escrever é um arquivo de parâmetros, um arquivo de texto simples para controlar a simulação. O arquivo de parâmetros do usuário pode incluir ou não outros arquivos de parâmetros. Fonte: Imagem adaptada e traduzida de Perl et al. [19].	46

Figura 22. Com o mecanismo de inclusão de parâmetros (<i>includeFile</i>), o código adquire um novo arquivo de texto com outros parâmetros que podem ser sobrescritos, caso contenham o mesmo nome de parâmetro. Fonte: Imagem adaptada e traduzida de Perl et al. [19].	47
Figura 23. Interface gráfica para o usuário do TOPAS MC e visualização da simulação. Fonte: O autor (2022).	49
Figura 24. (Esquerda) Linha de feixe STAR para tratamento de radiocirurgia (feixe de prótons entra pela esquerda). (Direita) SOBP medido (círculos) e simulado (histograma) para a linha de feixe STAR em um tanque de água. Fonte: Imagem extraída de Perl et al. [19].	49
Figura 25. Simulador computacional homogêneo utilizado nas simulações. O número de <i>voxels</i> é meramente ilustrativo. Fonte: O autor (2022).	51
Figura 26. Diagrama ilustrativo de uma matriz tridimensional com valores de grandeza associados a cada um de seus elementos. Fonte: O autor (2022).	51
Figura 27. Diagrama ilustrativo da seleção de um plano da matriz que possui um valor de saída associado a cada um dos elementos. Fonte: O autor (2022).	52
Figura 28. Diagrama ilustrativo da seleção de uma linha da matriz que possui um valor de saída associado a cada um dos elementos. Fonte: O autor (2022).	52
Figura 29. Diagrama esquemático de uma linha de radioterapia por feixe de prótons que foi simulada com MCNPX. A seta (a) mostra a direção do feixe de prótons monoenergético de 200 MeV. Também são mostrados na figura, (b) o disco modulador de alcance, (c) o segundo espalhador, (d) primeiro, (e) segundo e (f) terceiro conjunto de colimadores e (g) o colimador do aplicador e a abertura do aplicador. Fonte: Esquema traduzido e adaptado de Pérez-Andújar et al. [46].	53
Figura 30. Algoritmo utilizado para encontrar os valores de pesos de cada um dos passos, objetivando a planura no SOBP. Fonte: O autor (2022).	55
Figura 31. Ilustração esquemática do posicionamento da região de interesse para redução de variância. Fonte: O autor (2022).	56
Figura 32. Localização dos volumes de risco no plano X-Y com $Z = 1$ cm. A ilustração está propositalmente fora de escala. Fonte: O autor (2022).	59
Figura 33. Esquema experimental para verificação <i>in vivo</i> do efeito FLASH por feixe de prótons. Fonte: Diffenderfer et al. [16].	60
Figura 34. Distribuição de dose em experimentos com roedores. Distribuição de dose em profundidade em água sólida foi medida com filmes EBT3, utilizando a técnica de espalhamento duplo. O colimador pode gerar um campo de 1×2 cm ² que pode ser utilizado na	

orientação de 0° ou 90°, permitindo irradiação do ápice do abdômen ou de abdômen total do camundongo. Os dados são apresentados como perfis de dose em x-y (imagens abaixo) e o mapa de dose utilizando tomografia computadorizada para alinhamento da geometria. Fonte: Diffenderfer et al. [16]. 61

Figura 35. Soma de 6 curvas de Bragg com pesos aproximadamente iguais a 1. Fonte: O autor (2022). 62

Figura 36. *Spread Out Bragg Peak* formado pela soma de 8 curvas com pesos distintos. Fonte: O autor (2022). 63

Figura 37. Dados da simulação de dose relativa em profundidade para nêutrons gerados na protonterapia convencional pelo método de duplo espalhamento passivo. Fonte: O autor (2022). 65

Figura 38. Mapa de dose relativa de nêutrons no plano X-Z. O gráfico foi, propositalmente, cortado na profundidade de 20 cm, para economia de processamento, uma vez que a amostragem a partir dessa profundidade é bem próxima de 0. Fonte: O autor (2022). 66

Figura 39. Dados obtidos de dose relativa depositada por prótons em profundidade no simulador. Fonte: O autor (2022). 67

Figura 40. Gráfico ampliado na profundidade de 0 cm até 5 cm dos dados obtidos de dose relativa depositada por prótons em profundidade no simulador. Fonte: O autor (2022). 68

Figura 41. Mapa de dose relativa para verificação do feixe de prótons, simulador de 100x100x400 mm³, as curvas de isodose estão sinalizadas na figura. Fonte: O autor (2022). 69

Figura 42. Perfis de dose relativa depositada por prótons ao longo do eixo X, em 4 profundidades distintas. Fonte: O autor (2022). 70

Figura 43. Perfis de dose relativa depositada por prótons ao longo do eixo X, para as profundidades de 1,0 cm e 9,0 cm. Fonte: O autor (2022). 70

Figura 44. Mapa de dose relativa de nêutrons no simulador de 100x100x200 mm³. Fonte: O autor (2022). 72

Figura 45. Curva de porcentagem de dose em profundidade para nêutrons ao longo do eixo de propagação do feixe de prótons. Os valores de dose estão normalizados pelo valor de dose máxima. Fonte: O autor (2022). 73

Figura 46. Perfil de dose de nêutrons ao longo do eixo X, na profundidade de 1,0 cm no mesmo eixo de propagação do feixe de prótons e centralizado no eixo Y. Os valores de dose estão normalizados pelo valor de dose máxima. Fonte: O autor (2022). 73

Figura 47. Dose depositada em função da energia do nêutron incidente, obtido para 1,0 cm de profundidade. Fonte: O autor (2022).	74
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos nêutrons em função de sua energia (E_k).	21
Tabela 2. Dimensões utilizadas de RMW para obtenção do $SOBP$ de 50 mm.	54
Tabela 3. Valores dos pesos utilizados para formação do $SOBP$	63
Tabela 4. Valores de razão entre as doses obtidas com e sem a utilização da redução de variância. *20.000.000 histórias. **2.500.000 histórias.	64
Tabela 5. Avaliação das velocidades das simulações em função do uso ou não da VR.	64
Tabela 6. Doses obtidas nos volumes de interesse.	66
Tabela 7. Doses obtidas nos volumes de interesse.	74

ABREVIATURAS E SIGLAS

CSDA – *Continuous Slowing Down Approximation* (aproximações sucessivas de freamento)

CSV – *Comma Separated Values* (valores separados por vírgula)

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)

DSB – *Double Strand Breaks* (quebras de dupla fita)

ENDF – *Evaluated Nuclear Data File* (arquivo de dados nucleares avaliados)

FFF – *Fused Filament Fabrication* (fabricação por filamento fundido)

HU – *Hounsfield Unit* (unidade de Hounsfield)

IGPT – *Image Guided Proton Therapy* (protonterapia guiada por imagem)

IMRT – *Intensity-modulated Radiotherapy* (radioterapia de intensidade modulada)

KEK – *National Laboratory for High Energy Physics*

MC – Monte Carlo

PARMS – *Particle Radiation Medical Science Center*

PBS – *Pencil Beam Scanning*

PMMA – Poli(metracrilato de metila)

PHITS – *Particle and Heavy Ion Transport code System* (código de transporte de partículas e íons pesados)

PJ – PolyJetTM

RF – Radiofrequência

RMW – *Range Modulation Wheel* (disco modulador de alcance)

SOBP – *Spread Out Bragg Peaks* (picos de Bragg espalhados)

SP – *Stopping Power* (poder de freamento)

TC – Tomografia Computadorizada

TOPAS – *Tool For Particle Simulation* (ferramenta para simulação de partículas)

UHDR – *Ultra-high dose rate* (ultra alta taxa de dose)

VR – *Variance reduction* (redução de variância)

XFFF – Radioterapia com fótons *flattening filter free* (livre de filtro achatador)

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	17
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1.	Interação da radiação com a matéria.....	21
2.1.1.	Interação de partículas carregadas com a matéria.....	22
2.1.2.	<i>Stopping Power</i> (poder de freamento)	27
2.1.3.	Modulação do pico de Bragg	31
2.1.4.	Acelerador de prótons	34
2.1.5.	Interação de nêutrons com a matéria.....	38
3.	SIMULAÇÕES PELO MÉTODO DE MONTE CARLO	45
4.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	50
4.1.	Simulador computacional homogêneo e aquisição de dados.....	50
4.2.	Configuração e simulação da linha do feixe de protonterapia convencional..	53
4.2.1.	Variance Reduction (VR).....	55
4.2.2.	Avaliação da dose absorvida de nêutrons e prótons na protonterapia convencional	57
4.3.	Configuração e simulação da linha de protonterapia FLASH	59
4.3.1.	Avaliação da dose absorvida de nêutrons e prótons na protonterapia FLASH	61
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	62
5.1.	Protonterapia convencional.....	62
5.2.	Protonterapia FLASH	67
6.	CONCLUSÕES	76
7.	PERSPECTIVAS FUTURAS	77
8.	REFERÊNCIAS	78

1. INTRODUÇÃO

O câncer infantil é a segunda maior causa de morte de crianças, ficando atrás, somente, de acidentes. 25% das crianças que forem acometidas por essa doença precisarão de tratamento de radioterapia [1]. Além disso, pacientes jovens, de 1 a 19 anos, que recebem essa modalidade de tratamento, possuem um risco 2,7 vezes maior para o desenvolvimento de neoplasias secundárias. Por outro lado, a radioterapia com feixe de prótons pode diminuir em até 50% a incidência dessas neoplasias radioinduzidas [2]. Por isso, países que possuem centros de protonterapia tendem a tratar tumores pediátricos com esse método [3].

Recentemente, uma proposta antiga – a técnica de taxa de dose ultra-alta (*UHDR* - do inglês *Ultra-high Dose Rate*) – reapareceu como alternativa de tratamento. Essa abordagem não é nova. O debate dos efeitos biológicos em função da taxa de dose data da década de 40 em diante [4,5,6,7]. Estudos demonstraram que a curva de sobrevivência celular de uma linhagem tumoral está diretamente relacionada à dose por pulso, para uma mesma dose integral. Além disso, a morte celular está diretamente relacionada à quantidade de quebras duplas de fitas de DNA (DSB - do inglês *Double Strand Breaks*) [8]. Alguns anos após essa publicação, um grupo francês de pesquisa retomou o assunto. Entretanto sob a ótica de um novo termo, o efeito FLASH [9]. Segundo os pesquisadores, o efeito pode ser atingido ao utilizar-se altíssimas taxas de dose (acima de 40 Gy/s). O efeito biológico alcançado com essa técnica é a redução da toxicidade dos tecidos saudáveis, ainda assegurando o controle tumoral [10]. Vale mencionar que essa taxa de dose é realmente alta para aparelhos comerciais. Um acelerador linear *Varian TrueBeamTM* 10 MV (10 XFFF) alcança a taxa de dose de 2400 UM/min, equivalente a aproximadamente 0,4 Gy/s [11].

Favaudon et al. mostraram que o efeito FLASH pode ser alcançado por meio de feixe de elétrons de 4,5 MeV com taxa de dose suficientemente alta para desencadear efeito. A investigação foi realizada com a irradiação bilateral de camundongos em um acelerador linear experimental, à taxa de dose fixa e dose de 17 Gy. Os resultados mostraram que pela técnica FLASH era possível manter o controle tumoral com redução de toxicidade similar ao de um tecido não irradiado [9]. Montay-Gruel et al. investigaram se o efeito também poderia ser alcançado com raios-x. Conforme mencionado anteriormente, essas taxas de dose requeridas para o efeito são de difícil obtenção com aparelhos comerciais. Dessa forma, o grupo contou com um acelerador de luz síncrotron em Grenoble, na França. Nessa pesquisa, camundongos tiveram seus cérebros irradiados com uma dose de 10 Gy, com a técnica convencional e com a

técnica FLASH. Os camundongos irradiados com a técnica FLASH não demonstraram lesões cerebrais e mantiveram suas atividades cognitivas em níveis de controle [12].

Apesar de comprovada *in vivo* na literatura supracitada [9,12] e em outros artigos que foram publicados [13,14], a comunidade científica ainda mostrou certo ceticismo se o efeito poderia ser alcançado com a utilização de feixe de prótons. Parte da incredulidade estava baseada na dificuldade de se controlar a taxa de dose tão alta no pico de Bragg ao mesmo tempo que se utiliza as técnicas mais recentes de espalhamento ativo, como *PBS* [15]. Entretanto, a partir de uma linha de prótons experimental IBA *Proteus Plus*, Diffenderfer et al. puderam validar o efeito por um feixe de prótons utilizando uma técnica de espalhamento passivo. Os pesquisadores utilizaram a porção transmissão de um feixe de 230 MeV, ou seja, a porção posterior à formação do pico de Bragg na cobaia. As análises histológicas do material mostraram que os níveis de controle tumoral eram semelhantes à irradiação com taxa convencional e que os danos causados pela técnica FLASH eram mínimos, ao ponto de serem comparados quantitativamente e qualitativamente com o material controle [16].

Os estudos sobre radioterapia FLASH são muito recentes. Isso pode ser corroborado com a data de tratamento do primeiro paciente. Em outubro de 2019, um paciente de 75 anos, apresentando diversos linfomas multirresistentes em sua pele, foi tratado com a técnica FLASH por meio de elétrons de acelerador linear clínico especificamente modificado. O acompanhamento do paciente revelou que o tumor regrediu depois de 10 dias da irradiação, com uma resposta completa aos 36 dias que se manteve durante os 5 meses subsequentes [17]. Apesar dos diversos estudos, a constatação do efeito FLASH foi realizada de forma empírica. Ainda não se sabe, apesar de existirem algumas hipóteses plausíveis, quais são os mecanismos biológicos responsáveis pela redução da toxicidade em tecidos sadios. Esses mecanismos biológicos não serão tema de discussão deste trabalho.

Paralelamente, uma pesquisa recente mostrou que a dose secundária de nêutrons ainda não é um assunto totalmente resolvido na protonterapia. A comparação de resultados é difícil, pois varia com a técnica empregada, geometria, localização da medida e dosímetros utilizados. Além disso, o efeito biológico em função da energia do nêutron ainda vem sendo discutido e, recentemente, atualizado [18]. As medidas encontradas na literatura quantificam a dose de nêutrons em função da dose de tratamento por técnicas de espalhamento ativo ou passivo [18], ambas com utilização de alguma forma de controle do pico de Bragg. Por outro lado, a técnica FLASH foi validada com a porção anterior ao pico [16]. Dessa forma, a intensidade do feixe deve ser, consideravelmente, aumentada para que seja alcançada uma

dose equivalente à dose de tratamento no pico de Bragg. Além disso, a energia também deve ser aumentada, de modo que o alcance das partículas seja superior à extensão da região que será tratada. Tanto o aumento da intensidade quanto o aumento da energia do feixe de prótons levam ao aumento da produção de nêutrons.

Portanto, o objetivo deste trabalho é avaliar a dose de nêutrons em um tratamento hipotético de protonterapia FLASH e compará-la com um tratamento convencional. O estudo será realizado por simulações pelo método de Monte Carlo, a partir do código *Tools For Particle Simulation* (TOPAS MC) [19].

Como parte inicial do trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica que elucidou diversas questões sobre a protonterapia, de uma maneira geral. Os apêndices A e B apresentam todos os artigos avaliados para definir o tema do trabalho.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A radiação pode ser classificada quanto à sua capacidade de ionização. A radiação é dita ionizante quando possui energia suficiente para ionizar ou excitar um átomo do meio com o qual interage. A energia necessária para ionizar um elétron da camada de valência é da ordem de 4 eV até 25 eV. Portanto, a partícula precisa possuir energia cinética ou quântica suficiente para provocar a ionização [20].

A radiação ionizante pode ainda ser subdividida quanto à sua carga e, no caso de partículas carregadas, quanto à sua massa de repouso. Assim, tem-se:

- Partículas carregadas.
 - Elétrons e pósitrons: elétrons possuem carga negativa, enquanto pósitrons possuem carga positiva. Eles são considerados partículas leves por conta da sua massa de repouso. Quando originados no núcleo atômico, são chamados de partículas β . Se são elétrons ejetados da camada eletrônica por colisões de partículas carregadas, então são chamados de raios δ [20]. Além disso, elétrons e pósitrons podem surgir da interação de fótons com o núcleo, na interação chamada produção de pares [21].
 - Partículas pesadas: Aqui são consideradas partículas com massa superior à do elétron. Tais partículas podem ter origem em decaimentos nucleares ou em fissões e reações nucleares. Sua utilização na física médica está diretamente relacionada também à medicina nuclear e ao tratamento radioterápico com íons. São partículas pesadas: próton, deutério, trítio, partícula α e outros núcleos pesados. Vale dizer que existe uma certa divergência entre autores em relação à partícula que é considerada pesada. Alguns autores consideram todas as partículas com massas iguais ou superiores à do próton como partícula pesada, outros consideram os prótons à parte das partículas pesadas [22]. De qualquer forma, para esse trabalho, o próton será considerado uma partícula pesada, por sua massa ser muito maior que a do elétron e por sua interação de espalhamento com a matéria, conforme será evidenciado.
- Partículas com carga neutra.
 - Fótons:
 - Raios γ : Este tipo de radiação é emitido por um núcleo excitado ou pela aniquilação entre um elétron e um pósitron.

- Raios-x: A origem desta radiação eletromagnética é eletrônica. O trânsito de elétrons na camada eletrônica pode produzir raio-x, chamado de característico ou de fluorescência. Além disso, elétrons desacelerados por um campo coulombiano podem emitir raios-x. Neste caso, são chamados de raios-x de freamento.
- Nêutrons: Os nêutrons são partículas com carga resultante igual a zero, portanto, não podem ser aceleradas por um campo elétrico e não interagem com campos de Coulomb. Essas partículas podem ser obtidas em reações e decaimentos nucleares [20]. Os nêutrons sofrem, eventualmente, uma subclassificação quanto à energia que é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Classificação dos nêutrons em função de sua energia (E_k).

Classificação	Energia
Ultrafrios	$E_k < 2 \times 10^{-7} eV$
Muito frios	$2 \times 10^{-7} eV \leq E_k \leq 5 \times 10^{-5} eV$
Frios	$5 \times 10^{-5} eV \leq E_k \leq 0,025 eV$
Térmicos	$E_k \approx 0,025 eV$
Epitérmicos	$1 eV \leq E_k \leq 1 keV$
Intermediários	$1,0 keV \leq E_k \leq 0,1 MeV$
Rápidos	$E_k > 0,1 MeV$

Fonte: Tabela traduzida de Podgoršak [21].

2.1. INTERAÇÃO DA RADIAÇÃO COM A MATÉRIA

O tipo de interação da radiação com a matéria depende, dentre outros parâmetros, do tipo de radiação, da energia e das características físico-químicas do meio. Partículas carregadas são capazes de transferir energia diretamente para o material por meio de colisões inelásticas. Já partículas com carga neutra, transferem sua energia indiretamente, através de um processo em duas etapas. Tradicionalmente, essas classificações eram feitas em termos do conceito de radiação diretamente ou indiretamente ionizante. Esta classificação levava a um entendimento errôneo dos fenômenos físicos, uma vez que ambos os tipos de radiação são capazes de ionizar átomos do meio de interação.

2.1.1. INTERAÇÃO DE PARTÍCULAS CARREGADAS COM A MATÉRIA

Partículas carregadas podem interagir com o núcleo atômico, elétrons orbitais ou com o átomo como um todo. Este processo, em geral, ocorre pela interação de campos coulombianos e são responsáveis por alterar a trajetória e energia dessas partículas.

Pode-se apresentar uma análise quântica da colisão entre uma partícula e um átomo alvo. Todavia, equações de Schrödinger dependentes do tempo possuem soluções complicadas para uma análise, a priori, puramente didática. Além disso, não seria possível descrever a colisão, quanticamente, em função tanto da distância entre a trajetória da partícula e o centro do alvo quanto do momento linear. Isto se deve ao princípio da incerteza que estabelece um limite de precisão para análise simultânea da posição e do momento de uma partícula. Além disso, também seria um pouco mais complexo, para o propósito deste trabalho, o átomo a partir do modelo contemporâneo. Por conseguinte, uma descrição clássica de colisão e do átomo será apresentada.

Sejam Ψ_i e Ψ_f os estados inicial e final do átomo - alvo; E_i e E_f , as energias inicial e final - projétil - e b , o parâmetro de impacto - distância ortogonal entre a trajetória do projétil e o centro do alvo, considerando o projétil de raio desprezível uma vez que é muito menor que o raio do alvo. Ademais, consideram-se espalhamentos elástico e inelástico, aqueles que possuem as seguintes relações: $(\Psi_i = \Psi_f \text{ e } E_i = E_f)$ e $(\Psi_i \neq \Psi_f \text{ e } E_i \neq E_f)$, respectivamente. A classificação dos espalhamentos em função de b pode ser visualizada na Figura 1.

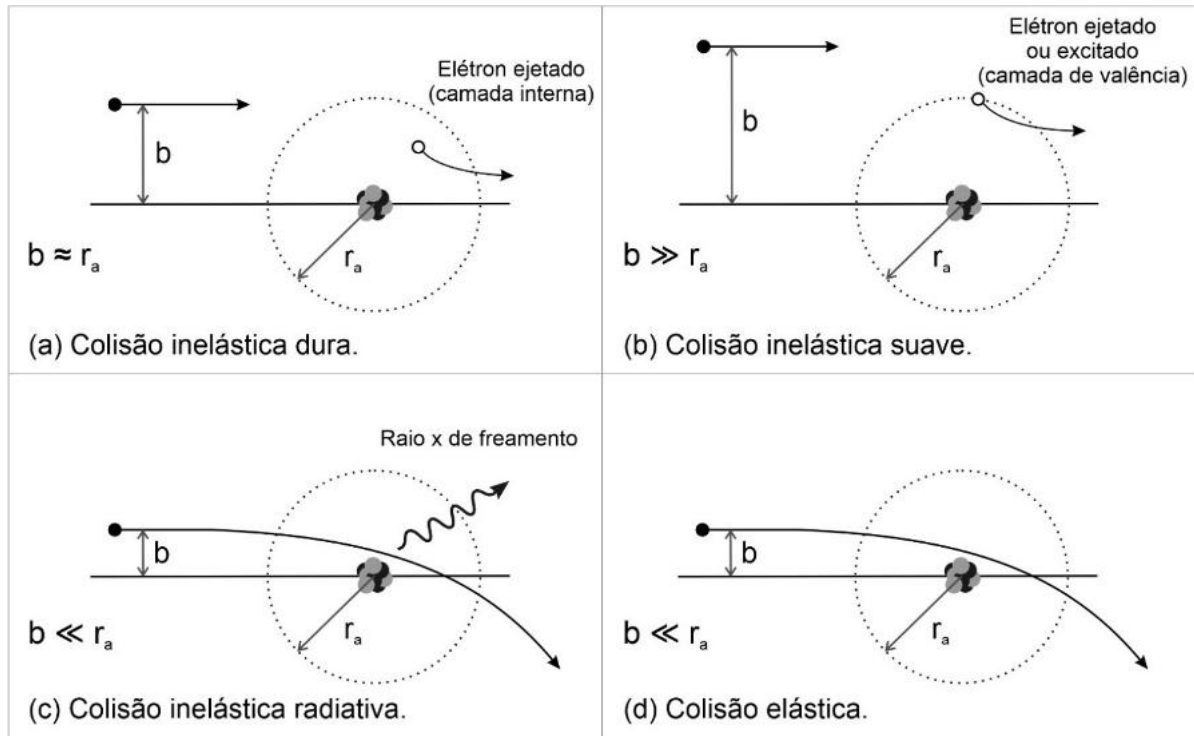


Figura 1. Tipos de possíveis colisões por partículas carregadas em função do parâmetro de impacto. Fonte: Figura traduzida e adaptada de Andreo *et al.* [23].

2.1.1.1. COLISÃO INELÁSTICA DURA

Nessa interação, $b \approx r_a$, portanto, a interação da partícula incidente ocorre primariamente com um elétron isolado, em geral, de camadas mais internas. Esse elétron também pode ser chamado de raio δ e se a energia da partícula incidente for muito maior que a energia de ligação, a cinemática da colisão pode ser considerada igual àquela com um elétron livre. A probabilidade de uma colisão desse tipo é menor que a de uma colisão leve e, além disso, certamente depende do tipo de partícula incidente. Entretanto a energia perdida nos dois processos é comparável, um processo com maior probabilidade de ocorrência e menor energia transferida por colisão e outro com menor probabilidade de ocorrência, porém, com maior energia transferida por colisão. Por fim, vale mencionar que a vacância provocada por uma colisão direta, ao ser preenchida por outro elétron, pode gerar tanto um raio-x de fluorescência (raio-x característico) quanto um elétron Auger.

2.1.1.2. COLISÃO INELÁSTICA LEVE

Certamente a probabilidade de o parâmetro de impacto ser um valor maior que a dimensão do raio atômico ($b \gg r_a$) é maior que a de ser um valor menor, portanto, essa colisão é a que mais ocorre na interação de partículas carregadas com a matéria. Nessa colisão, a partícula incidente interage por meio do campo coulombiano com o átomo como um todo, cedendo parte da energia para ele, podendo excitá-lo ou ionizá-lo. Em caso de ionização, em geral, ocorre a ejeção de um elétron fracamente ligado, da camada mais externa.

2.1.1.3. INTERAÇÃO INELÁSTICA RADIATIVA

Na colisão inelástica radiativa, ao contrário da interação elástica, a partícula incidente pode transferir até 100% de sua energia em forma de radiação. A radiação emitida nessa colisão é chamada de raio-x de freamento. A energia do fóton emitido está diretamente relacionada com o parâmetro de impacto da partícula incidente. Para parâmetros de impactos altos, uma menor transferência de energia leva a fótons de menor energia, assim como a recíproca é verdadeira. Como a probabilidade desse efeito é inversamente proporcional ao quadrado da massa da partícula incidente, ele pode ser negligenciado para partículas diferentes de elétrons e pósitrons. Por ser uma interação entre partícula incidente e o núcleo, por meio de campo coulombiano, é uma colisão que tem probabilidade de ocorrência diretamente proporcional ao número atômico.

2.1.1.4. INTERAÇÃO ELÁSTICA

Na interação elástica, o parâmetro de impacto é muito menor que o raio atômico ($b \ll r_a$). Dessa maneira, a partícula carregada interage com o núcleo do átomo de maneira elástica, ou seja, os estados iniciais e finais do átomo são iguais, portanto, não há ionização ou excitação do mesmo. A partícula carregada perde apenas uma pequena parcela de sua energia, responsável por um recuo do átomo, exceto para partículas pesadas a baixas energias. Nesse caso, o poder de freamento é alto, em comparação à mesma partícula com maior energia, e a porção de energia perdida é consideravelmente maior.

2.1.1.5. PARTÍCULAS PESADAS

No caso de uma partícula pesada possuir energia suficientemente alta (~ 100 MeV) e parâmetro de impacto razoavelmente baixo ($b \ll r_a$), ela pode interagir de forma não-elástica com o núcleo atômico. Nesse processo, é possível que a partícula incidente colida com um ou mais nucleons, “expulsando-os” do núcleo, em um processo chamado cascata intranuclear, com uma cinemática que, predominantemente, privilegia o mesmo sentido da partícula incidente. Além disso, o núcleo pode ser altamente excitado e liberar partículas com baixa energia ou radiação γ . Esse processo é conhecido como evaporação. Vale notar que o termo não-elástico foi adotado pelo ICRU em oposição às interações nucleares elásticas. A comissão utiliza o termo “interação nuclear inelástica” para um tipo específico de interação não-elástica onde os núcleos inicial e final são iguais.

Em termos gerais, um próton de alta energia, possui uma trajetória aproximadamente retilínea. O próton perde energia cinética devido à diversas interações inelásticas com os elétrons do material. Essas interações com elétrons não alteram tanto a trajetória de um próton, uma vez que sua massa de repouso é cerca de 1832 vezes a de um elétron. Por outro lado, quando ocorre uma interação nuclear, o próton pode mudar drasticamente sua trajetória. Pode-se dizer que as interações nucleares são as mais importantes para este trabalho. É por meio dessas interações que partículas secundárias, como os nêutrons, são produzidas a partir de um feixe de prótons. Outros tipos de radiação também podem ser produzidos em interações nucleares, tais como: radiação γ , prótons e outros íons. Por fim, as interações inelásticas radioativas são, teoricamente, possíveis para prótons. Entretanto não é observado o efeito na energia utilizada clinicamente [24].

2.1.1.6. PRODUÇÃO DE NÊUTRONS

Conforme já mencionado, prótons estão suscetíveis à interações nucleares. Nessa colisão, o núcleo é irreversivelmente modificado. Uma possibilidade de interação é a ejeção de um nêutron do núcleo, em uma reação denotada por (p,n). De maneira geral, as reações nucleares diminuem a dose em um determinado ponto e aumentam a dose em outro ponto, pela produção e ejeção de partículas secundárias. No tecido biológico, existe um limiar da

energia do feixe para ocorrência de interações nucleares por volta de 8 MeV. A seção de choque para reação (p,n) por energia da partícula incidente pode ser visualizada na Figura 2.

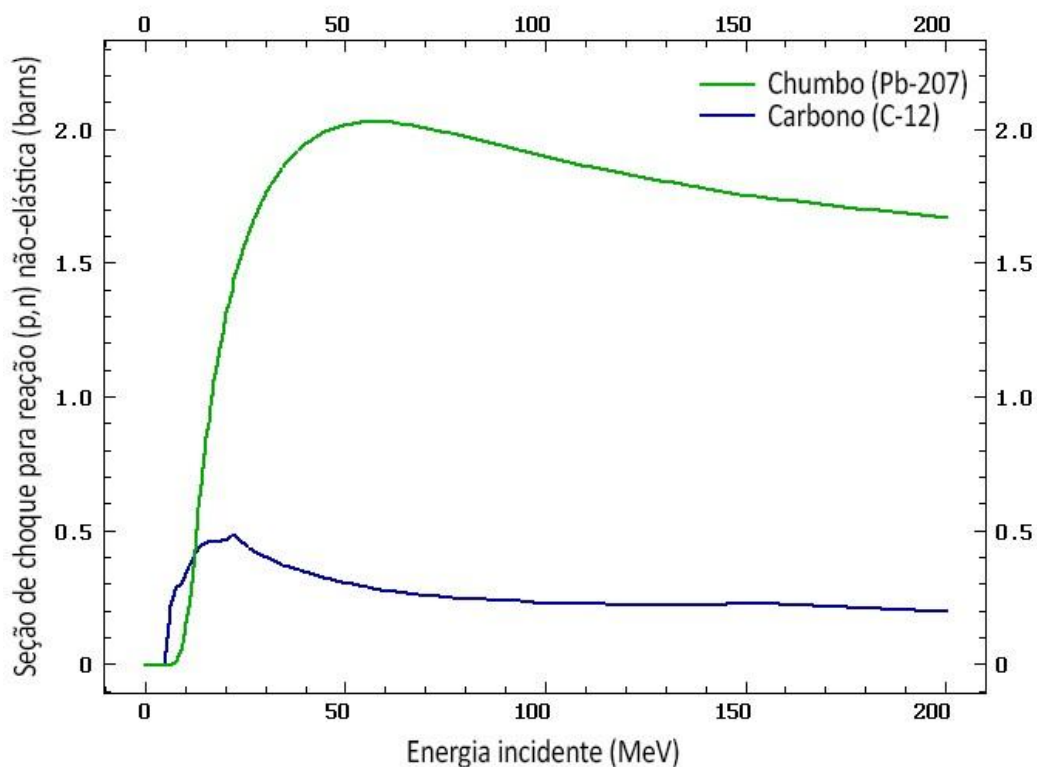


Figura 2. Seções de choque para interações não-elásticas (p,n) para o C-12 e Pb-207. Fonte: Gráfico extraído do *software online* da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].

A Figura 2 foi extraída por meio da aplicação web da Agência Internacional de Energia Atômica contendo base de dados de diversas medidas da área da física nuclear (ENDF) [25]. Os dados para a curva de C-12 foram extraídos de trabalhos de Abe et al [26]. Já os dados para a curva de Pb-207 são provenientes de trabalhos de Koning et al [27].

É importante notar que a seção de choque para ambos os materiais mostrados sofre um aumento abrupto a partir do momento que a partícula incidente possui energia suficiente para vencer a barreira coulombiana e, depois disso, se mantém mais ou menos estável. Além disso, é importante visualizar que a seção de choque para o chumbo, presente na linha do feixe, é cerca de 4 vezes maior que a do carbono, presente no tecido biológico. Esse fato mostra que a produção de nêutrons ocorre, predominantemente, no material da linha do feixe. Como já visto, outros produtos são possíveis a partir de reações nucleares, mas não serão objeto de discussão deste trabalho.

2.1.2. STOPPING POWER (PODER DE FREAMENTO)

O valor esperado da taxa de perda de energia de uma partícula carregada, ou íon, por unidade de caminho percorrido é chamado de *Stopping Power* (SP). É importante perceber que o SP é definido para um feixe, e não para uma partícula. É descrito pela diferencial da energia (dE) pela distância (dx), como na Equação 1. As unidades de SP são $\frac{MeV}{cm}$ ou $\frac{J}{m}$ ($1 \frac{MeV}{cm} \cong 1,602 \times 10^{-11} \frac{J}{m}$).

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1)$$

Além disso, é possível escrever o SP em termos de independência da densidade de massa do material, nesse caso, temos o *Stopping Power* mássico, descrito pela Equação 2. As unidades de SP mássico são $MeV \frac{cm^2}{g}$ ou $J \frac{m^2}{kg}$ ($1 MeV \frac{cm^2}{g} \cong 1,602 \times 10^{-14} J \frac{m^2}{kg}$).

$$\frac{S}{\rho} = -\frac{dE}{\rho dx} \quad (2)$$

Diversos físicos tentaram chegar em uma expressão matemática para descrever o SP. Bragg e Kleeman em 1905, Bohr em 1915, Bethe em 1930 e Bloch em 1933. Os dois últimos são responsáveis pela expressão matemática mais acurada e que faz correções de relatividade e mecânica quântica nos modelos anteriores. O modelo de Bethe e Bloch pode ser visto na Equação 3.

$$\frac{S}{\rho} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (3)$$

Onde N_A é o número de Avogadro, r_e é o raio eletrônico clássico, m_e é a massa de um elétron, z é a carga do projétil (próton), Z é o número atômico do material, A é o número de massa do material, c é a velocidade da luz, $\beta = \frac{v}{c}$, v é a velocidade do projétil, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$, I é o potencial médio de excitação do material, δ é a correção de densidade proveniente do efeito de *shielding* de elétrons e C é a correção do efeito de “concha”. O *Stopping Power* mássico em função da energia da partícula incidente pode ser visualizado na Figura 3.

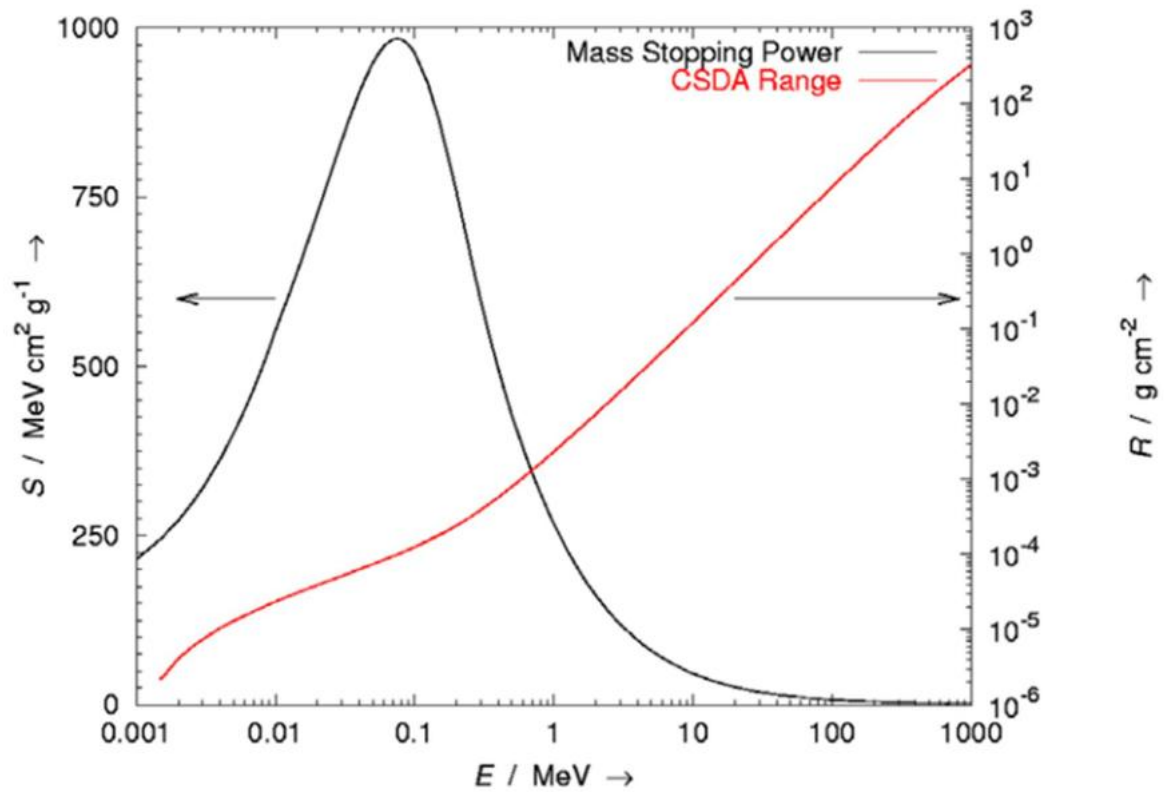


Figura 3. Stopping Power mássico (S) versus energia do íon (E) para prótons em água líquida. O alcance correspondente (R), calculado a partir dos valores de S e supondo o CSDA (*continuous slowing down approximation*). Fonte: Figura extraída de Newhauser e Zhang [24].

O alcance de um feixe é definido de diversas formas por autores distintos. Attix define o alcance ($\mathcal{R}$) como:

“O alcance de uma partícula carregada de um dado tipo e energia em um dado meio é o valor esperado de caminho (p) que ela percorre até entrar em repouso (descontando movimentação térmica).” [20]

Para fins clínicos, o alcance pode ser definido como a profundidade em que a metade dos prótons de um feixe entram em repouso, conforme é mostrado na Figura 4.

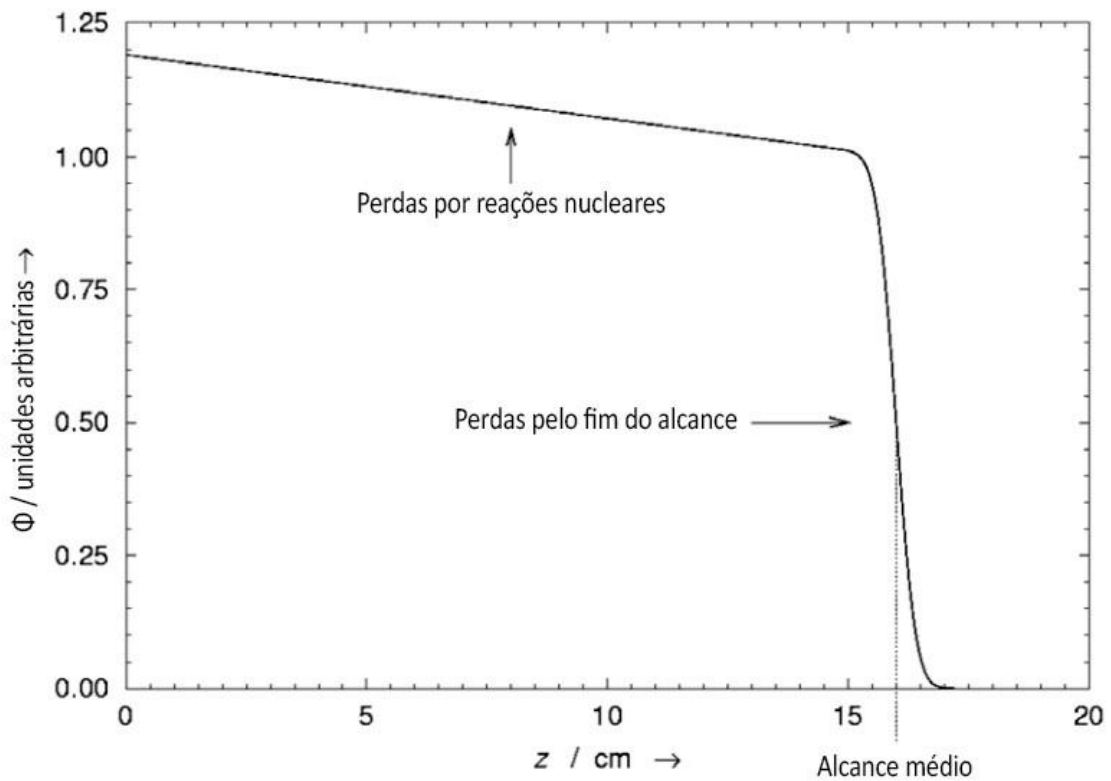


Figura 4. Fração relativa da fluência Φ de um feixe de prótons como uma função da profundidade z na água. O decréscimo gradual de prótons desde a entrada do feixe no meio é causado pelas interações nucleares. O decaimento abrupto da fluência ocorre pela absorção dos íons de baixa energia pelo meio. O formato sigmoide ao final da curva é decorrência tanto da dispersão do alcance dos prótons quanto por flutuações estocásticas na perda de energia individual dos prótons que compõem o feixe. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Newhauser e Zhang [24].

Assumindo apenas a propagação do feixe em 1 dimensão, é possível calcular o alcance do feixe por meio do inverso da integral da equação apresentada para SP. Isto fica claro, uma vez que SP é definido como a taxa de perda de energia por unidade de caminho percorrido. Portanto, o alcance pode ser estimado pela Equação 4.

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (4)$$

Se o SP dá o diferencial de energia por unidade percorrida de um feixe, é possível calcular a energia perdida em colisões em uma folha fina por meio do produto do SP com a fluência de partículas atravessando o meio (Φ), conforme a Equação 5.

$$\Delta E = \Phi \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_c \rho t \left(\frac{\text{MeV}}{\text{cm}^2} \right) \quad (5)$$

Negligenciando as perdas radiativas e assumindo que toda a energia transferida fique contida na folha de espessura infinitesimal, a dose absorvida é dada pela Equação 6.

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (6)$$

Onde ε é o valor esperado de energia impingida em um volume finito V durante um intervalo de tempo, $d\varepsilon$ é, portanto, o valor infinitesimal para um volume infinitesimal dV . Dessa forma, combinando as Equações 5 e 6, teremos a Equação 7:

$$D = \frac{\Phi \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)}{\rho t} = \Phi \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)_c \left(\frac{MeV}{g} \right) \quad (7)$$

A curva de deposição de dose de um feixe de prótons penetrando em um certo material apresenta uma certa peculiaridade. Conforme mostrado na Figura 3, o SP de prótons é fortemente relacionado com o inverso do quadrado da velocidade da partícula. O aumento do SP com a diminuição da energia cinética da partícula leva a formação de um pico de deposição de energia, chamado de pico de Bragg (Figura 5).

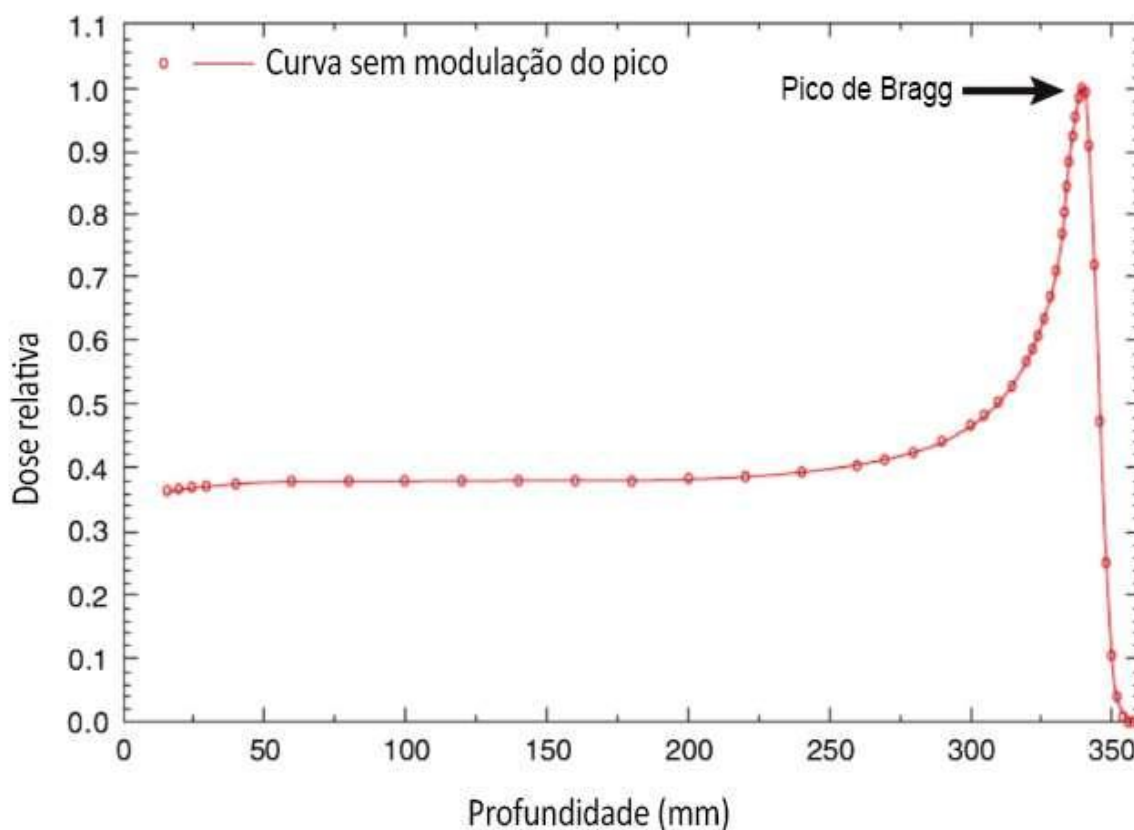


Figura 5. Distribuição da dose em profundidade para um feixe de prótons sem modulação de 250 MeV mostrando o pico de Bragg. Fonte: Gráfico traduzido e adaptado de Khan e Gibbons [28].

2.1.3. MODULAÇÃO DO PICO DE BRAGG

Em radioterapia com feixe de prótons, é possível coincidir o pico de Bragg com o tumor, de forma que mais dose seja depositada no volume de interesse em comparação às regiões adjacentes. Certamente não é tão simples realizar essa coincidência e tampouco os tumores são tão pequenos quanto a largura de um pico. Dessa forma, é necessário realizar uma técnica para “espalhar” o pico de Bragg. O nome, em inglês, dado ao espalhamento do pico é *Spread Out Bragg Peak* (SOBP). O SOBP, que pode ser visto na Figura 6, é formado pela soma de diversos picos de Bragg chamados de picos imaculados ou primitivos (do inglês *pristine*). Esse espalhamento pode ser realizado de duas maneiras, de forma ativa ou de forma passiva.

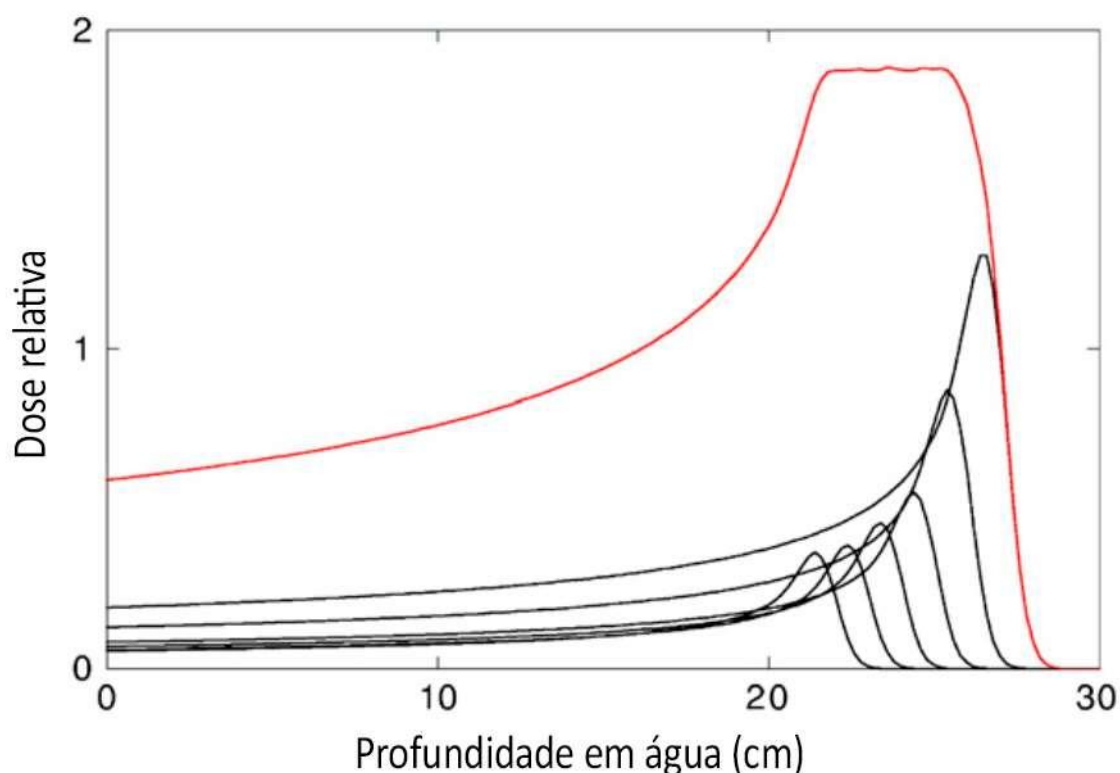


Figura 6. Alcance e modulação dos picos de Bragg para atingir o SOBP. Os SOBPs podem ser produzidos pelo uso de um dispositivo físico (filtros ou roda moduladora) ou pela seleção de energia no próprio acelerador com um fator de peso diferenciado para cada um dos picos de Bragg. SOBPs podem ser produzidos para várias espessuras. Fonte: Gráfico traduzido de Smith [29].

Na modalidade de entrega ativa da dose, o feixe precisa ser controlado em dois planos: perpendicular e paralelo ao feixe. No plano perpendicular, são usados diversos conjuntos de ímãs para controlar e escanear o feixe (*pencil beam*) em uma determinada área. Para o controle no plano paralelo à propagação do feixe, ou seja, para controlar a profundidade, são inseridos na linha alguns objetos alteradores de alcance (*range shifter*). A função do *range shifter* é degradar o feixe, em relação à sua energia, alterando a profundidade da formação do pico de Bragg. Dessa maneira, é possível compor uma forma volumétrica, que deve coincidir com o volume alvo de tratamento [30,31]. No caso de aceleradores de prótons com a técnica sincrotron, será melhor abordado posteriormente, o feixe não precisa ser degradado. As partículas podem ser aceleradas em uma faixa ampla de energia, consequentemente atingindo profundidades distintas e configuráveis.

A técnica de espalhamento passivo consiste na “abertura” em lateralidade e profundidade do feixe por meio de folhas espalhadoras e alteradores de alcance. Para a ampliação do feixe lateralmente, são usadas folhas espalhadoras, feitas de material de alto número atômico, de modo a aumentar a seção de choque para o espalhamento requerido. Com

a divergência do feixe, também se faz necessário algum objeto que planifique a intensidade do feixe ao longo do eixo transversal ao de propagação. A modulação do feixe, em relação à profundidade, ocorre em toda sua extensão, sem nenhum método conformacional. Dessa forma, é possível que, em algumas situações, a modulação do feixe faça com que exista uma região de alta dose em tecidos saudáveis [31]. Uma comparação esquemática entre as duas técnicas pode ser visualizada na Figura 7.

Existem duas técnicas de espalhamento: espalhamento passivo duplo e espalhamento uniforme. Na primeira, são utilizadas duas folhas espalhadoras para abertura lateral do feixe, além de um disco modulador (RMW). No espalhamento uniforme, apenas uma folha espalhadora é utilizada, um conjunto de ímãs é responsável por escanear o feixe em todo o campo. É importante mencionar que quanto menos objetos no caminho do feixe, menos nêutrons são gerados. Por esse motivo, no escaneamento ativo, o número de nêutrons produzidos é bem menor que em modalidades de espalhamento passivo [32].

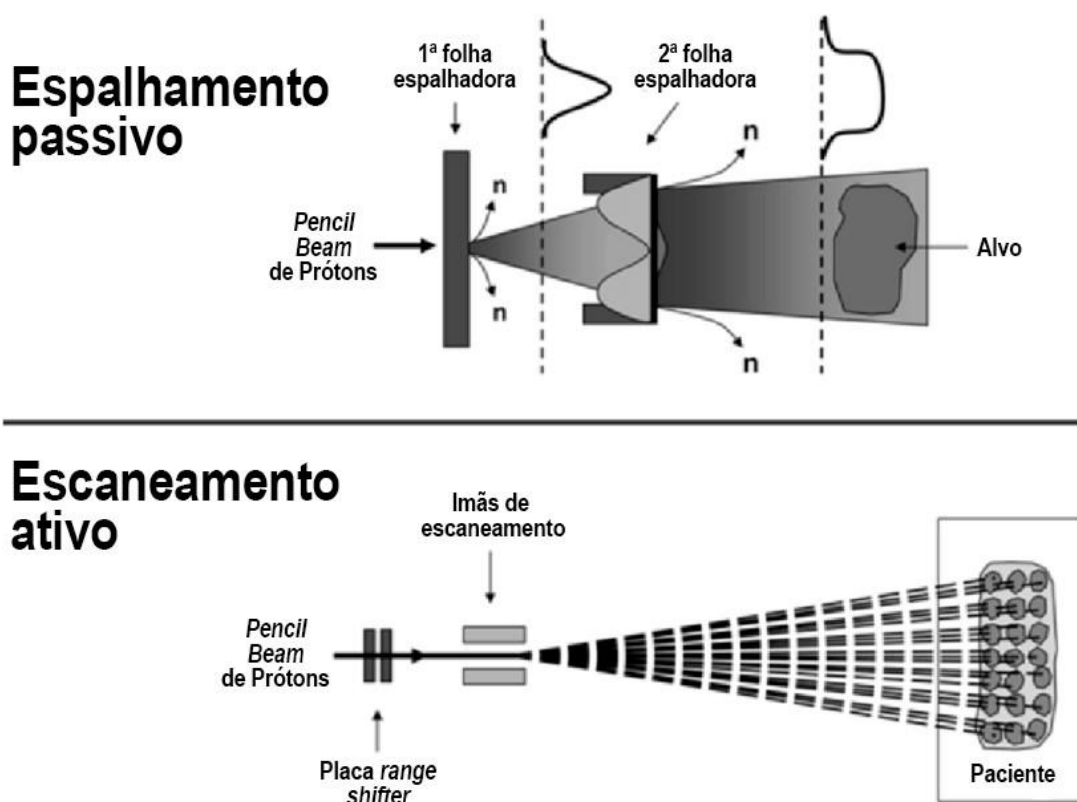


Figura 7. Prótons emergindo de um ciclotron ou sincrotron formam um feixe estreito do tipo *pencil beam*. Para cobrir um campo com tamanhos clínicos práticos, o *pencil beam* precisa ou ser espalhado por uma folha ou ser escaneado no alvo. O espalhamento passivo é a técnica mais simples, entretanto, possui desvantagens em relação ao aumento total da dose no corpo do paciente. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Hall [33].

2.1.4. ACELERADOR DE PRÓTONS

Um acelerador de prótons precisa cumprir alguns requisitos mínimos do ponto de vista clínico para ser adequado para tratamentos. A intensidade do feixe precisa ser alta o suficiente para que o tratamento não seja muito longo e a faixa de energia precisa ser alta e larga o suficiente para varrer um tumor, qualquer que seja a profundidade. Prótons podem ser acelerados de três maneiras: acelerador linear, ciclotron e sincrotron. Entretanto para acelerar linearmente um feixe de prótons a energias tão altas quanto aquelas utilizadas clinicamente, entre 160 e 250 MeV, seria necessária uma extensão impraticável para um centro de tratamento. Portanto, ciclotron e sincrotron são, em geral, as técnicas escolhidas para um centro de tratamento de radioterapia com prótons [28].

No acelerador ciclotron, um cilindro é dividido em duas partes, geralmente referidas como *dees*, pelos seus formatos parecidos com a letra “D”. Essas fatias estão imersas em um campo magnético perpendicular à trajetória dos prótons objetivando a alteração da direção de propagação do feixe. Além disso, uma diferença de potencial entre os “Ds” gera um campo elétrico que acelera as partículas (ver Figura 8). Isso fica claro se o leitor recordar que uma partícula carregada com carga (Q) na presença de um campo elétrico ($\vec{E}$), é submetido a uma força descrita pela Equação 8.

$$\vec{F} = Q \cdot \vec{E} \quad (8)$$

Além disso, uma partícula carregada com carga (Q) e velocidade ($\vec{v}$), submetida a um campo magnético ($\vec{B}$), experimenta uma força perpendicular aos dois vetores anteriores, conforme é mostrado na Figura 9 e, matematicamente, na Equação 9 [34].

$$\vec{F} = Q \cdot \vec{v} \times \vec{B} \quad (9)$$

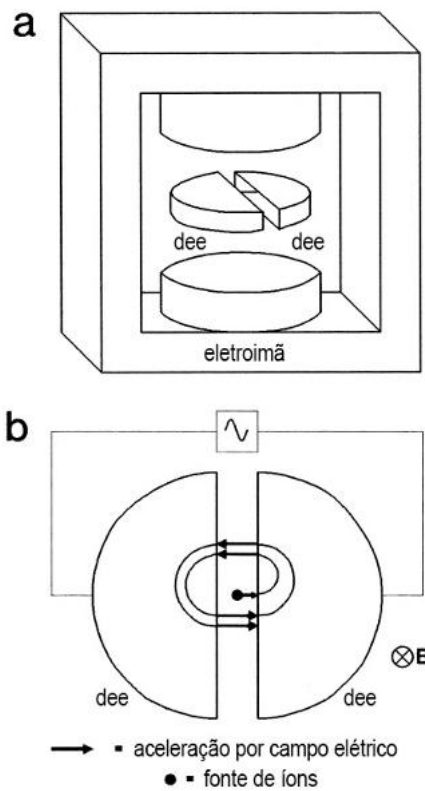


Figura 8. Cíclotron clássico: (a) Vista 3D; (b) Vista 2D do plano medial. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Strijckmans [34].

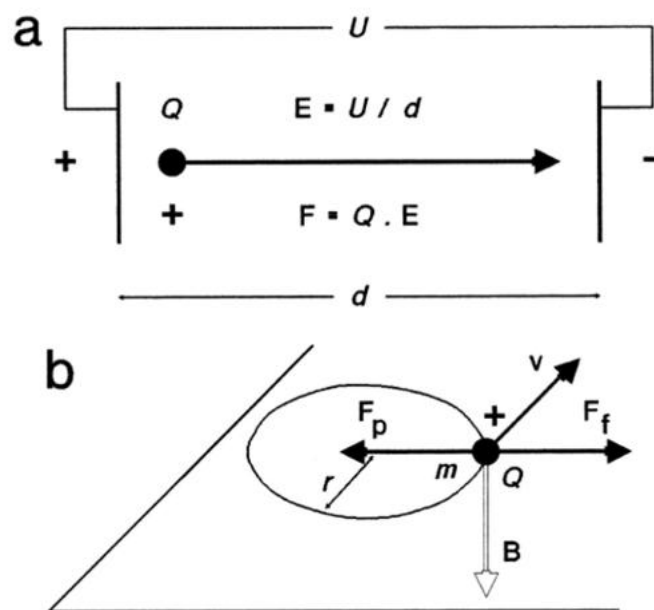


Figura 9. (a) Uma partícula de carga Q em um campo elétrico $\vec{E}$. (b) Uma partícula se movendo em um campo magnético $\vec{B}$. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Strijckmans [34].

Uma instalação de tratamento de radioterapia com prótons pode possuir uma ou mais salas de tratamento. Em geral, a clínica é composta por uma sala, que contém o acelerador, a partir da qual o feixe é extraído até a linha de transporte (ver Figura 10). A linha de transporte pode possuir diversas saídas para salas de tratamentos distintas. As salas podem possuir *gantry* (ver Figura 11) ou feixe fixo para tratamentos. A Figura 12 mostra a planta baixa de uma linha de tratamento que utiliza ciclotron para acelerar prótons até a energia fixa de 230 MeV em Essen, na Alemanha. A energia do feixe pode ser degradada na faixa de 70 até 230 MeV.

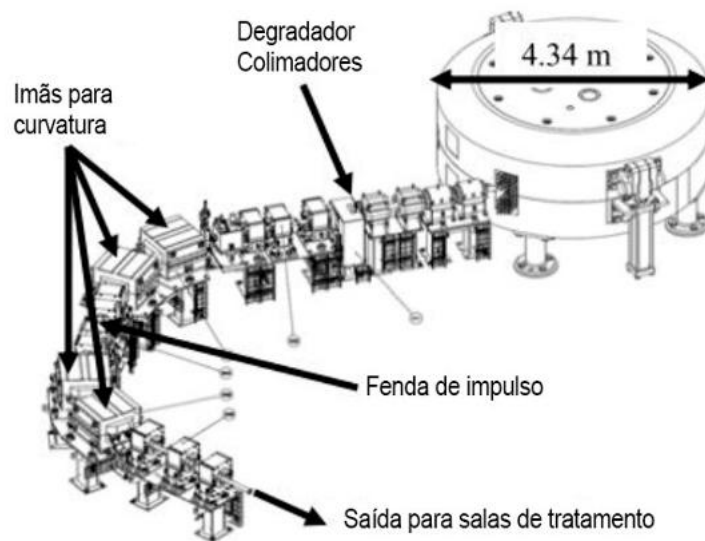


Figura 10. Desenho do ciclotron @C230 projetado pela IBA. Fonte: Imagem extraída de traduzida de Stichelbaut e Jongen [35].



Figura 11. Fotografia tirada dentro de uma sala de tratamento com *gantry* de um acelerador cíclotron da IBA.
Fonte: Imagem extraída de De Smet [32].

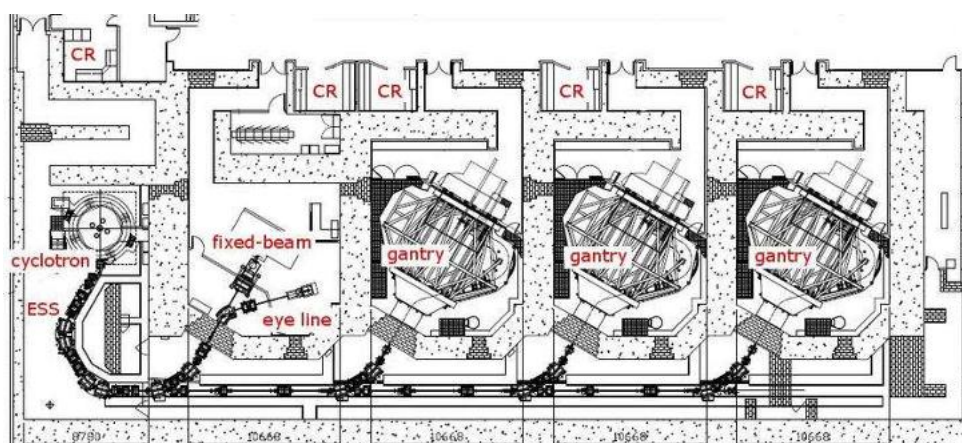


Figura 12. Planta baixa do centro de terapia com prótons em Essen, que utilizar um acelerador do tipo cíclotron.
Fonte: Imagem extraída e traduzida de De Smet [32].

Uma outra possibilidade é utilizar um sincrotron para aceleração do feixe de prótons. Nele é acelerado repetidamente em um movimento circular por meio de radiofrequência que coincide com a frequência de circulação dos prótons. O feixe é mantido em sua trajetória por meio de diversos ímãs presentes na linha. Um desenho esquemático de um acelerador sincrotron pode ser visto na Figura 13. Uma vez que o feixe tenha atingido a energia necessária, ele é extraído para uma sala de tratamento [28].

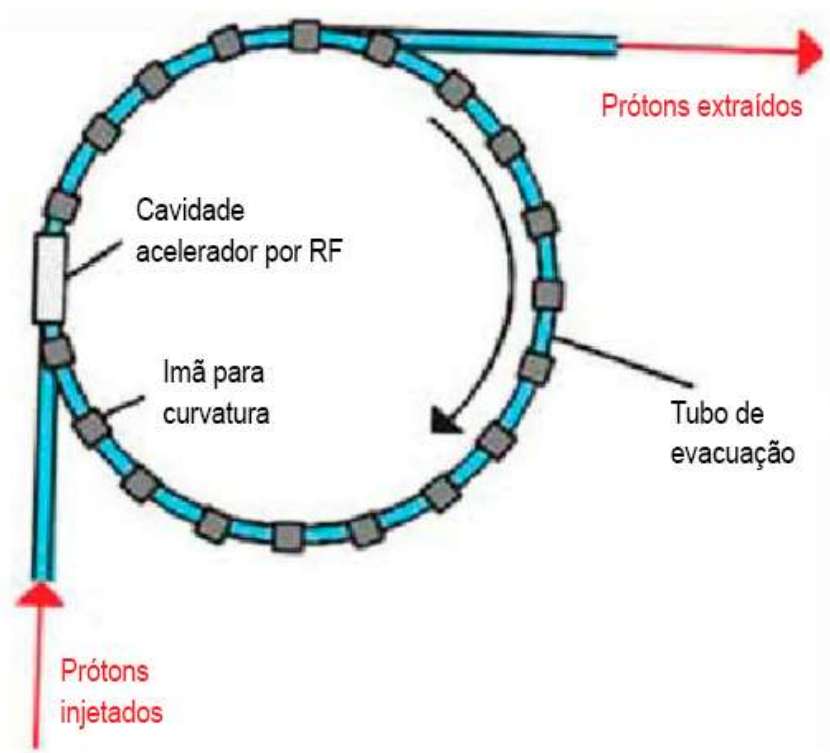


Figura 13. Diagrama esquemático ilustrando o princípio da aceleração de prótons em um sincrotron. Prótons são acelerados por meio de radiofrequências produzidas por tensão sinusoidal. Fonte: Imagem extraída e traduzida de Khan [28].

Um acelerador do tipo sincrotron oferece vantagens em relação a um acelerador ciclotron. No sincrotron é possível variar a energia de saída do feixe controlando a quantidade de voltas dele. Dessa forma, não é necessário degradar o feixe com nenhum objeto para a formação de um SOBP, ao contrário de ciclotrons que, em geral, operam com feixes monoenergéticos com limite máximo de energia.

2.1.5. INTERAÇÃO DE NÊUTRONS COM A MATÉRIA

Os nêutrons são partículas extremamente penetrantes. Assim como os fótons, possuem carga resultante igual a zero. As interações em questão possuem certas particularidades em relação às outras partículas como fótons, elétrons e prótons. Elas ocorrem como colisões com o núcleo e podem ser elásticas, inelásticas ou reações nucleares como: captura de nêutron, *spallation* e fissão. A seção de choque total para os 4 elementos mais abundantes do tecido muscular do corpo humano (10% H, 75% O, 11% C, 3% N e 1% de outros elementos [23])

pode ser encontrada na Figura 14. Seu estudo é de suma importância para avaliação de tratamentos de partículas de altas energias.

O processo de deposição de energia a partir de um feixe de nêutrons é similar ao processo para fótons, no que diz respeito a forma indireta por partículas carregadas. Entretanto como os nêutrons interagem, majoritariamente, com o núcleo, essas partículas são prótons ou íons pesados, em oposição aos elétrons e pósitrons no caso de um feixe de fótons. Uma vez que essas partículas pesadas não geram perdas radiativas significativas, sua energia cinética proveniente dos nêutrons é igual a energia absorvida em um ponto do feixe com equilíbrio de partículas. Cada uma das interações possíveis citadas anteriormente será discutida a seguir.

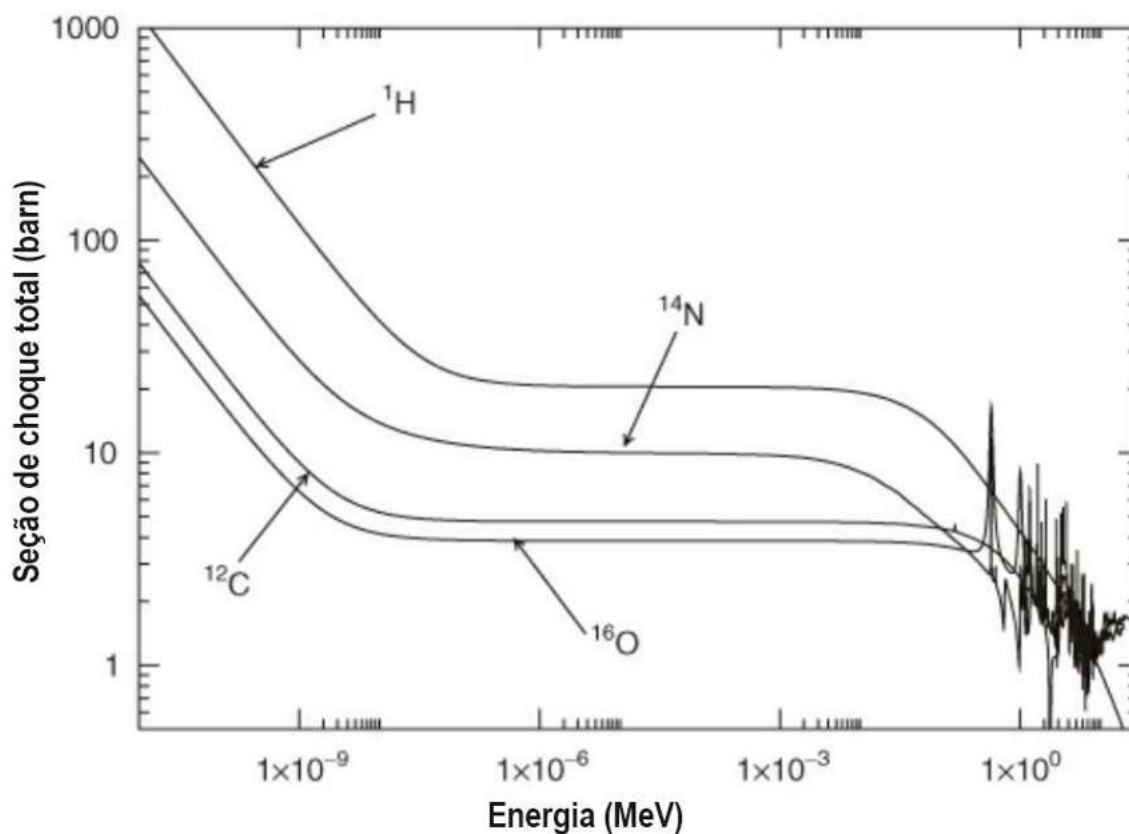


Figura 14. Seção de choque total para hidrogênio, carbono, oxigênio e nitrogênio. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].

2.1.5.1. ESPALHAMENTO ELÁSTICO

O processo de espalhamento elástico é dominante para nêutrons que são classificados como intermediários ou rápidos. Um nêutron de massa m_n e velocidade v_i colide com um núcleo de massa M que é espalhado por um ângulo φ e adquire velocidade v_M , enquanto o nêutron passa a ter velocidade v_f . Por ser um processo elástico, não existe alteração no estado de energia do núcleo espalhado, uma vez que as energias cinéticas e momentos são conservados. A cinemática da interação é mostrada na Figura 15 e matematicamente na Equação 10.

$$\frac{1}{2}m_nv_i^2 = \frac{1}{2}Mv_M^2 + \frac{1}{2}m_nv_f^2 \quad (10)$$

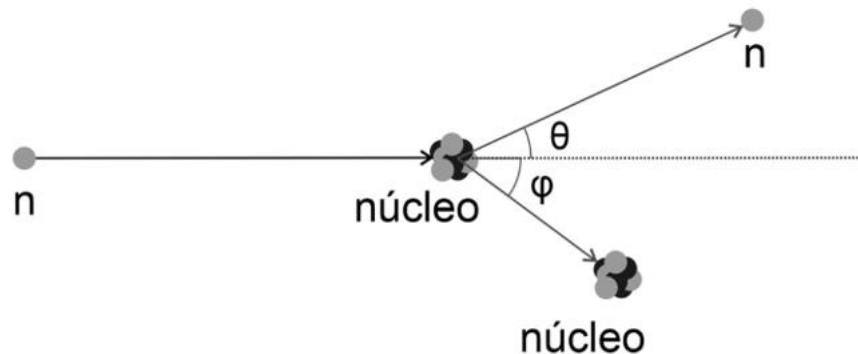


Figura 15. Cinemática do espalhamento elástico de nêutrons por um núcleo. Fonte: O autor (2022).

O ângulo de espalhamento também pode ser facilmente encontrado por meio do cálculo vetorial da conservação do momento linear na Equação 11.

$$m_nv_i = Mv_M\cos\varphi + m_nv_f\cos\theta \quad (11)$$

Ao combinar as Equações 10 e 11, é possível obter a Equação 12, que calcula a energia máxima transferida em uma colisão elástica. É perceptível que para $m_n \approx M$, aproximadamente metade da energia do nêutron pode ser transferida na colisão, ao passo que quando $m_n \ll M$, apenas uma pequena fração é transferida. Fica evidente, portanto, o papel

de materiais de baixo número atômico na blindagem, ou “termalização”, de feixes de nêutrons. A seção de choque de espalhamento elástico pode ser vista na Figura 16.

$$Q_{m\acute{a}x} = E_i \frac{4m_n M}{(m_n + M)^2} \quad (12)$$

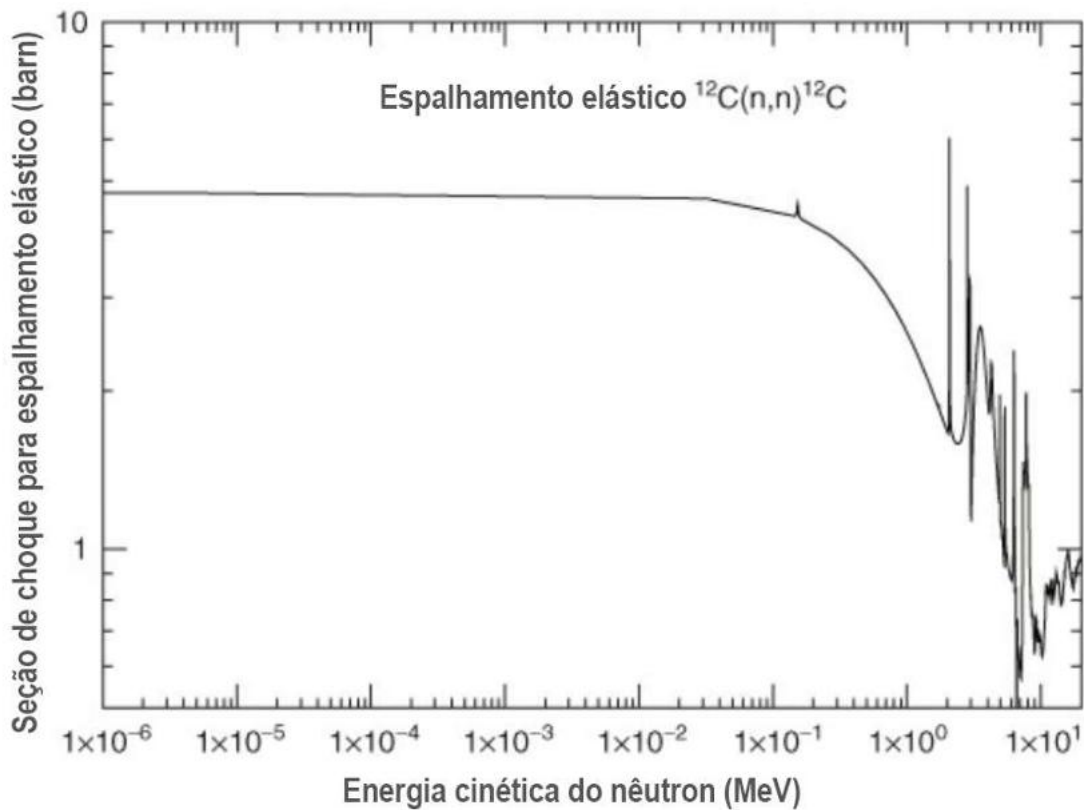


Figura 16. Seção de choque para espalhamento elástico em um núcleo de carbono-12 em função da energia cinética do nêutron incidente. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].

2.1.5.2. ESPALHAMENTO INELÁSTICO

O espalhamento inelástico de nêutrons é possível para energias cinéticas da ordem de mega elétron-volts (MeV). O nêutron induz um estado excitado no núcleo alvo e um nêutron de menor energia é emitido. Ao final do processo, o núcleo excitado emite radiação secundária, como um γ , por exemplo, retornando ao seu estado fundamental. A equação de balanceamento que rege o espalhamento é:

$$n + {}^A_ZX \rightarrow {}^{A+1}_{Z+1}X^* \rightarrow {}^A_ZX^* + n' \rightarrow {}^A_ZX + n' + \gamma \quad (13)$$

Onde ${}^A_ZX^*$ indica o núcleo A_ZX em um estado excitado, n é o nêutron incidente e n' é o nêutron espalhado, com energia menor que o incidente. A seção de choque para o espalhamento inelástico do nêutron em um núcleo de carbono-12 pode ser visualizada na Figura 17.

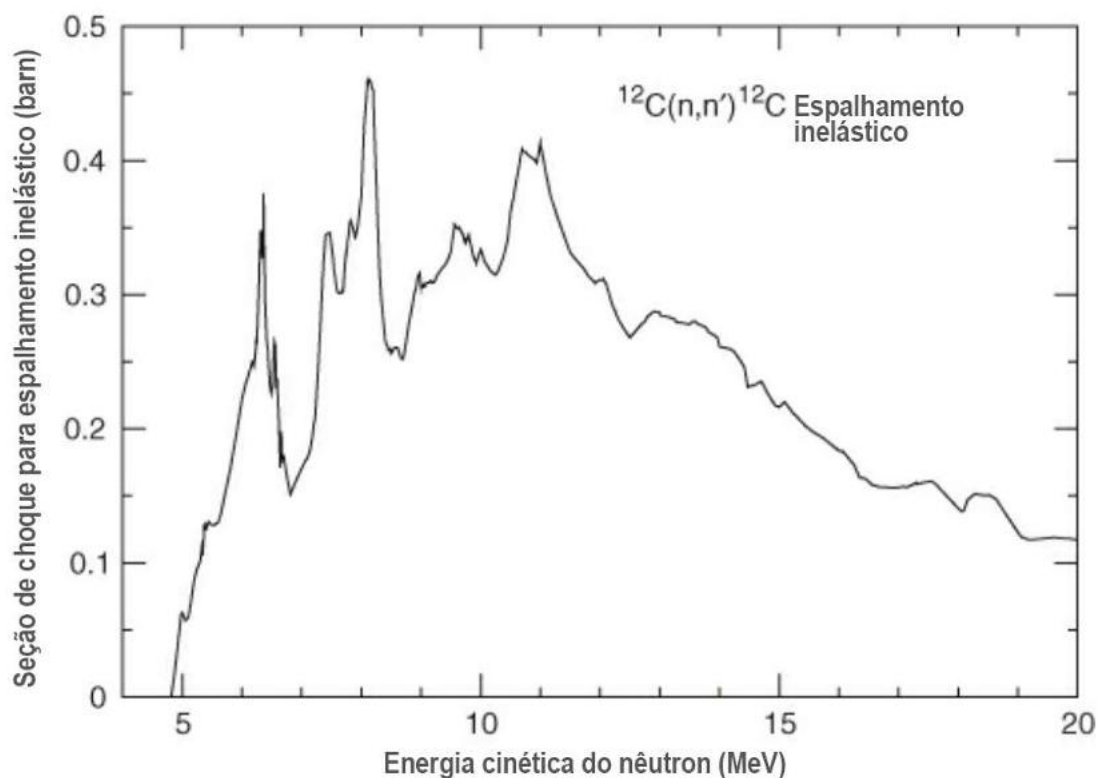


Figura 17. Seção de choque para espalhamento inelástico em um núcleo de carbono-12 em função da energia cinética do nêutron incidente. Fonte: Gráfico extraído e traduzido de Andreo et al. [23].

2.1.5.3. CAPTURA DE NÊUTRON

Na captura, um nêutron térmico incidente é capturado pelo núcleo e ocorre a emissão de um próton – reação (n,p) – ou de um raio γ – reação (n,g). As seções de choque para ambas as reações, para o carbono-12, podem ser vistas na Figura 18. É possível perceber que o processo de captura é mais relevante quando a energia do nêutron incidente é baixa.

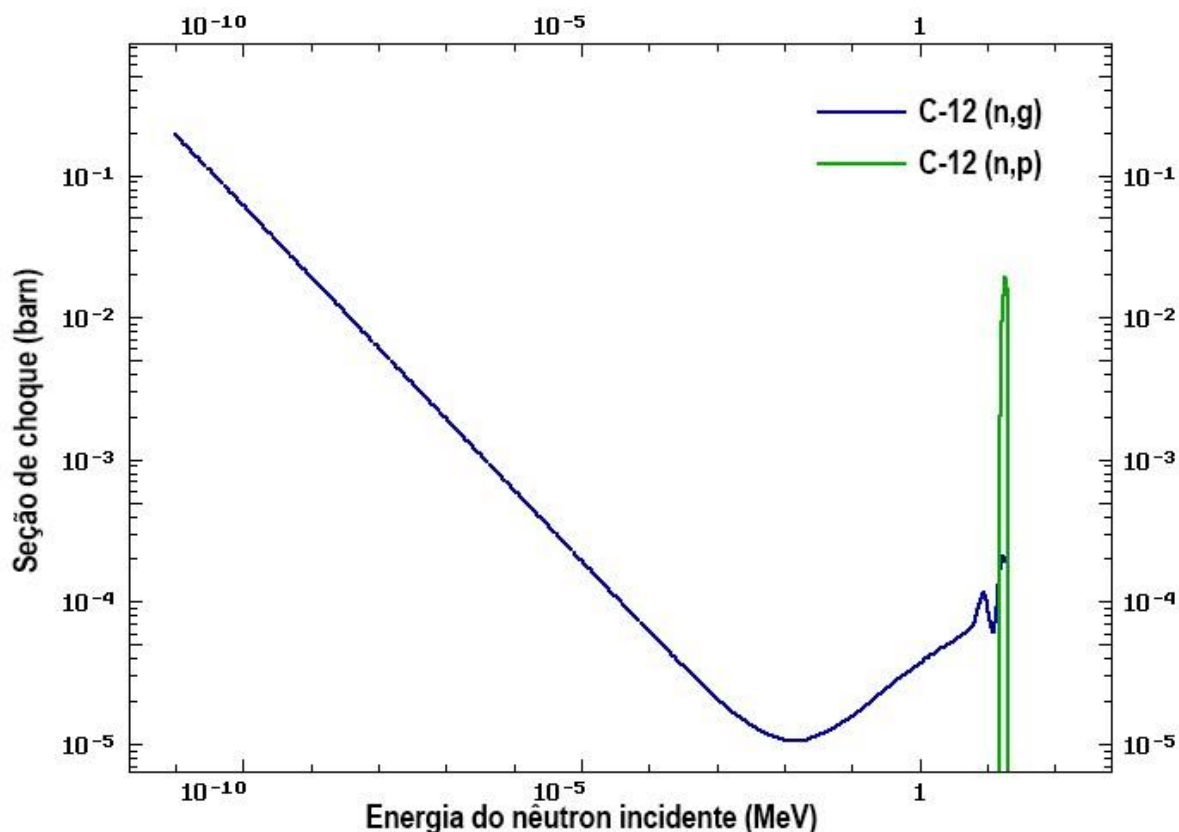


Figura 18. Seções de choque para interações C-12(n,g) e para C-12(n,p). Fonte: Gráfico extraído do *software online* da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].

2.1.5.4. SPALLATION (ESPALAÇÃO)

Quando uma partícula de altíssima energia (centenas de mega elétron-volts a giga elétron-volts) colide com um núcleo pesado, ela causa emissão de vários hádrons e fragmentos nucleares. A espalação ocorre em duas fases:

- Cascata intranuclear – nessa fase, a partícula incidente compartilha sua energia cinética com os nucleons do alvo por uma série de colisões elásticas (nucleon-nucleon) em um processo de cascata.
- Evaporação de nêutrons e/ou fragmentos leves – O núcleo inicia o processo de perda de energia, uma vez que esteja com seus nucleons em estado excitado, por evaporação de seus nêutrons e fragmentos leves como deutérios, trítios, partícula α .

2.1.5.5. FISSÃO INDUZIDA POR NÊUTRON

Existem elementos que são naturalmente fissionáveis, como aqueles com número atômico alto. Ainda existem aqueles que podem ter a fissão induzida por meio da incidência de um nêutron no núcleo – processo (n,f) . Como o produto da fissão possui energia de ligação maior que o núcleo original, esse processo libera grandes quantidades de energia. A seção de choque para fissão induzida por nêutron incidindo em chumbo-207 é mostrada na Figura 19. Vale mencionar que o chumbo é um dos materiais utilizados na linha do feixe para blindagem e espalhamento, por exemplo.

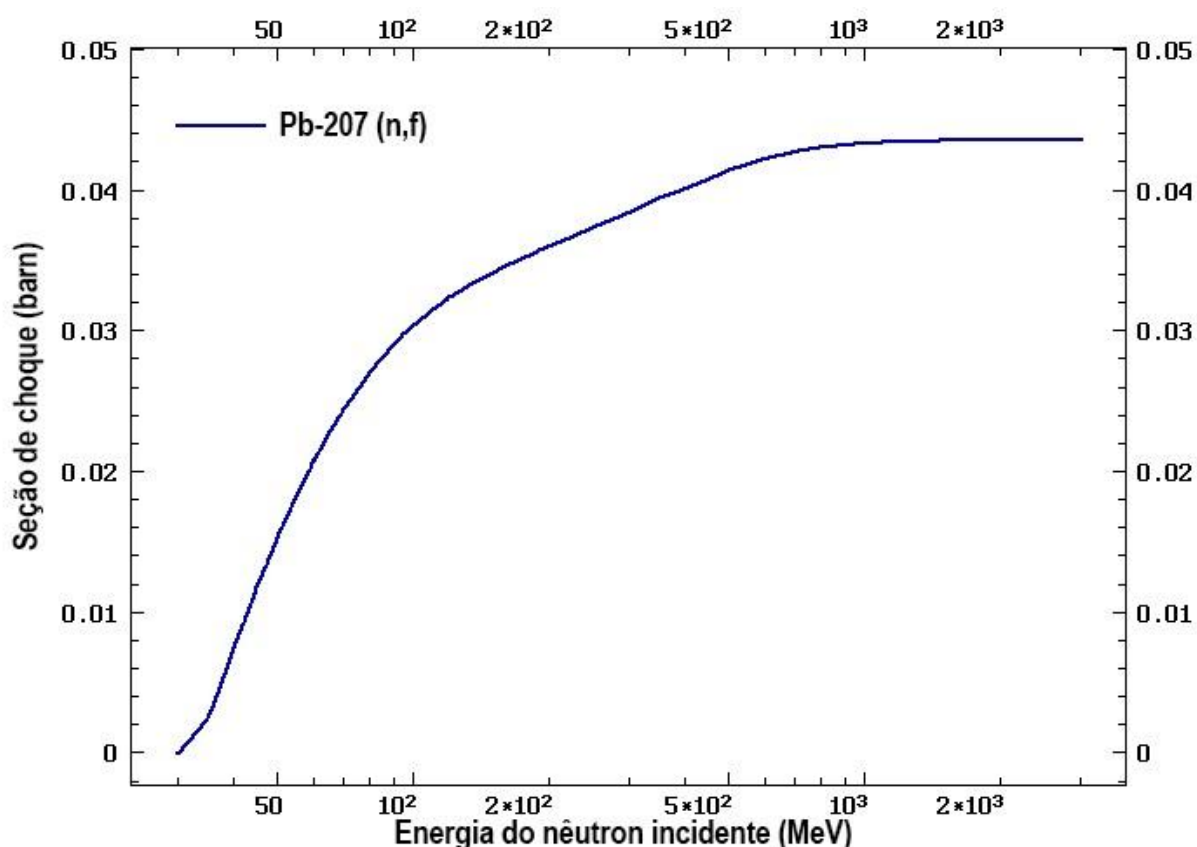


Figura 19. Seções de choque para interações de fissão induzida com nêutron incidente em $\text{Pb-207}(n,f)$. Fonte: Gráfico extraído do *software online* da Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) [25].

3. SIMULAÇÕES PELO MÉTODO DE MONTE CARLO

O método de Monte Carlo (MC) é utilizado em diversas áreas da ciência, desde a sua elaboração, para a solução de problemas estocásticos. Ele se apresenta como um modelo estatístico para amostragens aleatórias massivas com o objetivo de obter resultados numéricos que se aproximam dos valores esperados para um problema específico. O método utiliza um número como fonte para geração de números pseudoaleatórios que servirão para sorteio dos eventos com distribuição de probabilidade previamente estabelecida por seções de choque da biblioteca do código.

Uma das áreas que o método de MC pode ser aplicado é a física das radiações. Para isso, o código é utilizado para calcular o transporte de radiação por meio de interações individuais em oposição a uma abordagem mais macroscópica, como na física determinística. Todas as interações de uma partícula gerada pelo código até sua energia cair abaixo de um certo limiar, sua posição atingir regiões externas à geometria de interesse ou sua absorção pelo meio ocorrer, são chamadas de história. Cada uma das interações é sorteada a partir de uma densidade de probabilidade conhecida e disponível no código naturalmente [36]. A Figura 20 ilustra a história da simulação de um nêutron incidindo sobre um material qualquer.

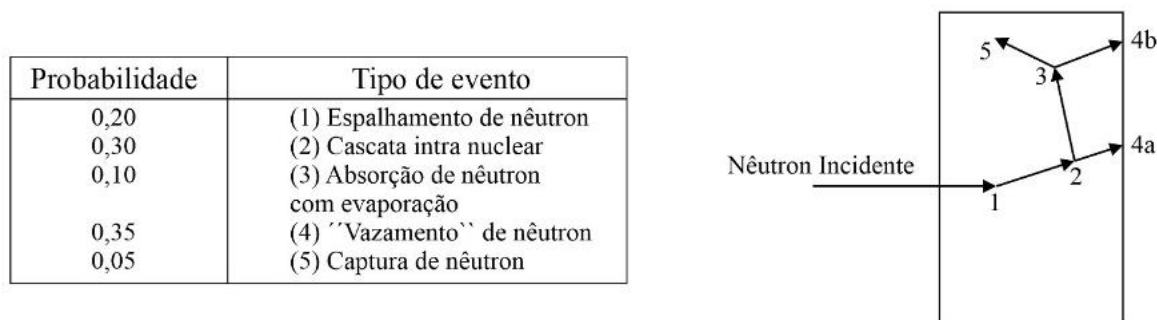


Figura 20. Simulação de um nêutron incidente em uma fatia de um material hipotético. Fonte: Traduzido de Folkert [36].

Diversos códigos podem ser utilizados para simulações, dentre os mais conhecidos estão: Geant4, PENELOPE, MCNP6, GATE, EGS etc. [37,38,39,40,41]. Conforme já mencionado anteriormente, o código utilizado (TOPAS MC) é livre para uso acadêmico e foi criado no intuito de abranger o Geant4 e ampliar sua utilização em meio à comunidade de físicos médicos, sem a necessidade de conhecimentos de linguagem de programação C++, como no caso do Geant4 [19].

Segundo os criadores do TOPAS MC, as simulações de MC são subutilizadas em meio à comunidade científica pela dificuldade de escrever o próprio código em uma linguagem de programação específica. Por isso, o código foi criado para ampliar a utilização desta ferramenta no meio científico. O código é estruturado em cima do Geant4, de forma que qualquer atualização no código nativo possa ser rapidamente implementada no TOPAS e disponibilizada para comunidade de usuários.

O código TOPAS MC funciona por meio da implementação de arquivos de parâmetros escritos pelo usuário. Esses arquivos podem conter ou serem estruturados sobre outros arquivos de parâmetros definidos pelo próprio usuário ou por terceiros. Cada linha do arquivo de parâmetro é sempre definida da seguinte forma:

- Tipo_do_parâmetro: Nome_do_parâmetro = Valor_do_parâmetro
#comentário_opcional

Vale mencionar que a ordem de cada linha do arquivo de parâmetro não importa para leitura pelo código, reduzindo possíveis erros. Um outro artifício utilizado pelos autores para redução de erros é a especificação do tipo de parâmetro que será escrito em cada uma das linhas, isso impede que um parâmetro que só aceite valores booleanos receba um valor inteiro, por exemplo. A Figura 21 mostra a estrutura do código do TOPAS MC.

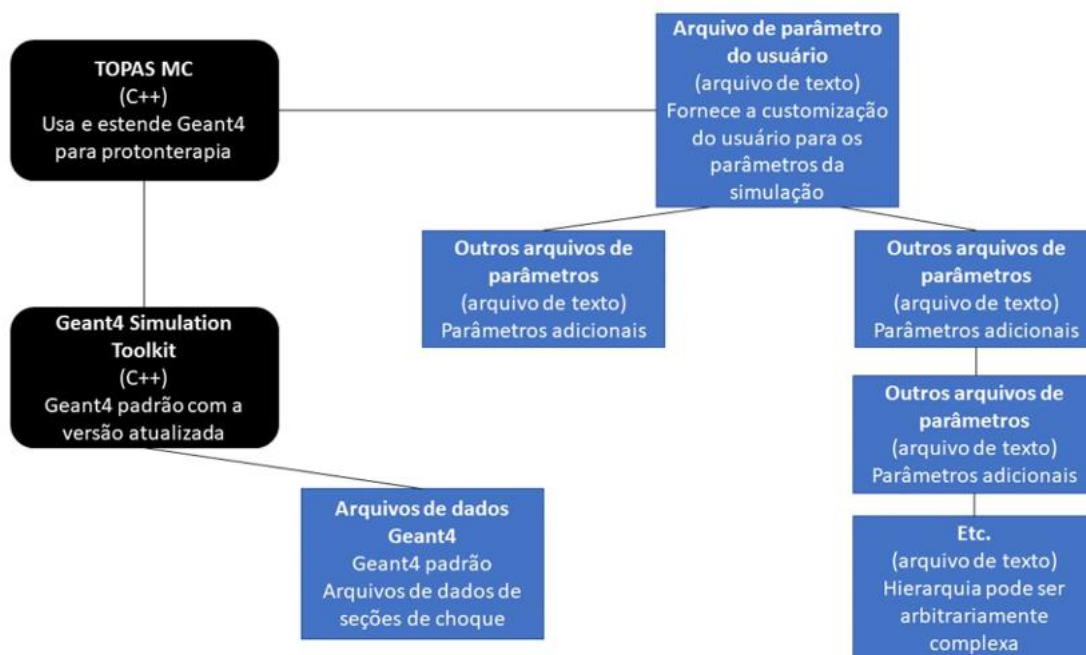


Figura 21. O único elemento que o usuário precisa escrever é um arquivo de parâmetros, um arquivo de texto simples para controlar a simulação. O arquivo de parâmetros do usuário pode incluir ou não outros arquivos de parâmetros. Fonte: Imagem adaptada e traduzida de Perl et al. [19].

O código aceita parâmetros relativos como entrada em cada uma das linhas. Dessa forma, um parâmetro pode ser escrito em função de um outro. Como por exemplo:

- Tipo_do_parâmetro: Nome_do_parâmetro = Outro_parâmetro

Além disso, é possível realizar operações simples (soma e multiplicação) de outros dois parâmetros ou entre um parâmetro e uma constante:

- Tipo_do_parâmetro: Nome_do_parâmetro = Outro_parâmetro_1 + Outro_parâmetro_2
- Tipo_do_parâmetro: Nome_do_parâmetro = Outro_parâmetro_1 * 2

O controle de hierarquia do código permite que um arquivo parâmetros contenha um outro arquivo de parâmetros e assim, sucessivamente. Esse mecanismo de hierarquia é importante no código pois permite que uma simulação base tenha apenas alguns de seus parâmetros sobrescritos por um novo arquivo. Além disso, o mecanismo também permite que um grupo de usuários trabalhe em partes independentes de uma mesma simulação, conforme pode ser observado na Figura 22.

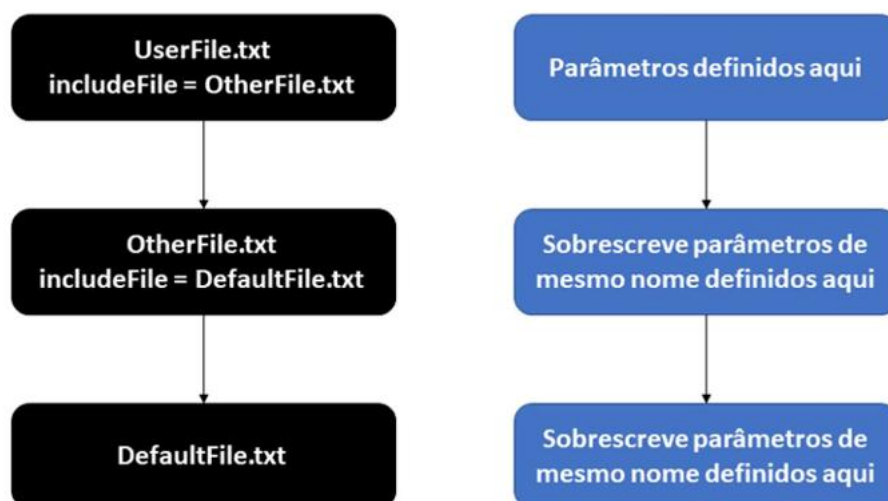


Figura 22. Com o mecanismo de inclusão de parâmetros (*includeFile*), o código adquire um novo arquivo de texto com outros parâmetros que podem ser sobrescritos, caso contenham o mesmo nome de parâmetro. Fonte: Imagem adaptada e traduzida de Perl et al. [19].

Os componentes geométricos disponíveis no código são variados, desde estruturas simples a partir da qual é possível construir formas mais complexas, como cilindros, paralelepípedos e esferas, até componentes especialmente desenhados para radioterapia, como

colimadores multilâminas, alteradores de alcance, discos moduladores, colimadores aplicadores etc. Componentes geométricos podem ser associados a um grupo ou ao “mundo”¹. Dessa forma, o posicionamento relativo dos componentes de uma simulação pode ser realizado mais facilmente.

Os parâmetros físicos utilizados nas simulações com o código Geant4 precisam ser cuidadosamente escolhidos, a depender do tipo de simulação, partículas envolvidas, energias etc. Já no TOPAS MC, existe um modelo físico padrão validado, dispensando que os parâmetros sejam escolhidos pelo usuário, apesar de existir a possibilidade de alteração dos mesmos [42].

As fontes de radiação podem ser atribuídas a qualquer um dos componentes de uma simulação. Assim, cabe ao usuário informar o tipo de partícula, a distribuição energética e a direção de propagação. Além disso, o código possibilita que o usuário determine a distribuição angular e espacial da fonte.

O registro das grandezas de saída pode também ser realizado em um ou mais componentes geométricos da simulação, de forma volumétrica ou superficial. As grandezas registráveis em volume são: dose no meio, dose na água, dose no material, estimativa de caminho percorrido, equivalente de dose ambiente, energia depositada, fluência, fluência de energia, passos de simulação, contagem de fótons ópticos, contador de partículas, carga, carga efetiva e transferência linear de energia. Já no caso de superfícies, as grandezas são: corrente de superfície, contagem de partículas e espaço de fase. A aquisição de espaço de fase é uma grande vantagem em termos de economia de processamento computacional em simulações mais complexas. Os arquivos de registro podem ser do tipo *comma separated values (CSV)*, binário, AIDA ou Root.

Os objetos geométricos utilizados para aquisição das grandezas supracitadas podem ser subdivididos em unidades de volume chamadas *voxels*. O estudo inicial para esse trabalho mostrou que um maior número de *voxels*, para um mesmo objeto, reflete em maior processamento computacional, maior resolução espacial e maior flutuação estatística (menor densidade de histórias por *voxel*). Dessa forma, a determinação do número de *voxels* é uma parte importante para um resultado estatisticamente significativo com o menor custo computacional.

¹ A palavra “mundo” foi traduzida livremente de *world*, linguagem técnica utilizada para descrever o ambiente na simulação.

O código possui uma interface gráfica para o usuário e uma visualização gráfica da simulação. A visualização é importante para verificação do posicionamento dos componentes geométricos de uma simulação, principalmente na fase inicial. A interface gráfica e a visualização da simulação são mostradas na Figura 23.

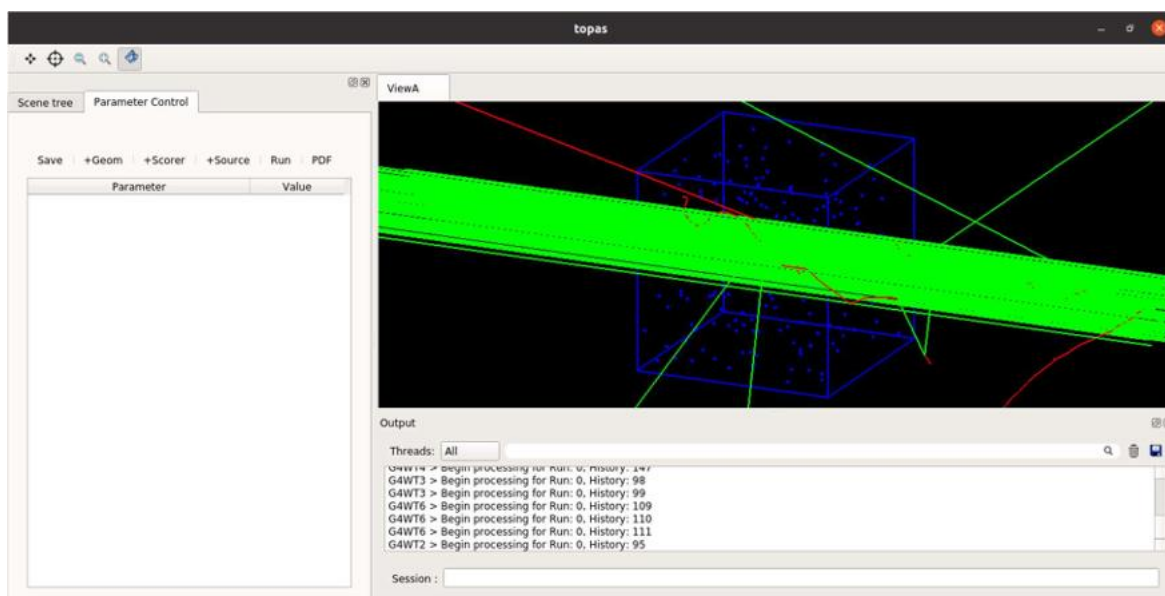


Figura 23. Interface gráfica para o usuário do TOPAS MC e visualização da simulação. Fonte: O autor (2022)

O código TOPAS MC já foi validado indiretamente pela validação do Geant4. Apesar disso, os usuários e criadores ainda realizaram diversos experimentos e comparações a fim de garantir a validade do código. Por exemplo, a comparação da energia depositada por um SOBP em um tanque de água em uma linha para tratamento de radiocirurgia, exibido na Figura 24 [19]. Outros exemplos podem ser facilmente encontrados na literatura [43,44,45].

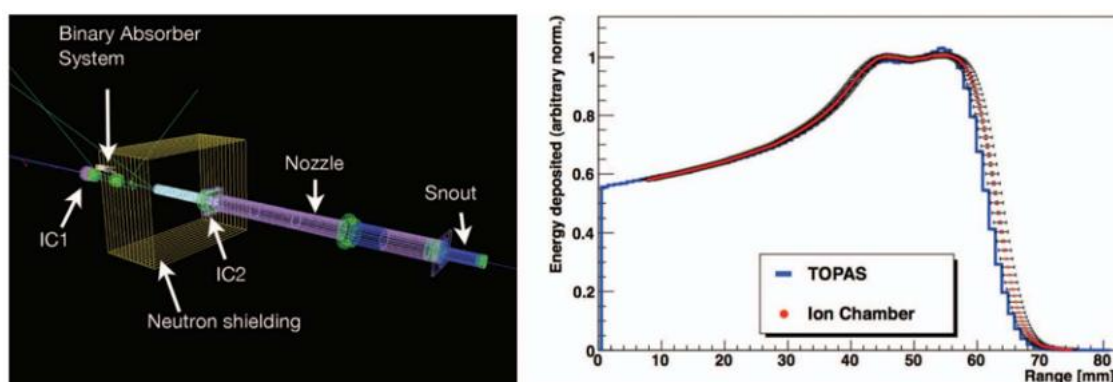


Figura 24. (Esquerda) Linha de feixe STAR para tratamento de radiocirurgia (feixe de prótons entra pela esquerda). (Direita) SOBP medido (círculos) e simulado (histograma) para a linha de feixe STAR em um tanque de água. Fonte: Imagem extraída de Perl et al. [19].

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as simulações foram realizadas pelo método de Monte Carlo, por meio do software TOPAS MC. Como o objetivo deste trabalho é realizar uma comparação entre duas técnicas de tratamento de radioterapia com prótons, duas configurações e geometrias foram utilizadas para:

- 1) Simulações referentes ao tratamento convencional de radioterapia com feixe de prótons utilizando a técnica de espalhamento duplo passivo (*double scattering*) [46].
- 2) Simulações relativas à técnica de radioterapia FLASH com transmissão do feixe de prótons, também por espalhamento duplo passivo (*double scattering*) [16].

Ambas as configurações e simulações serão apresentadas separadamente nos itens que seguem abaixo. Também serão apresentados o simulador utilizado e o tratamento dos dados.

4.1. SIMULADOR COMPUTACIONAL HOMOGÊNEO E AQUISIÇÃO DE DADOS

O objeto simulador escolhido foi um paralelepípedo homogêneo configurado com o material água da biblioteca do Geant4 (G4_Water). O paralelepípedo foi dimensionado em 100x100x400 mm³ e dividido em 51x51x100 *voxels* em X, Y e Z, respectivamente. A escolha de divisões ímpares em X e Y deve-se à possibilidade de estabelecer uma coluna de *voxels* centrais no eixo de propagação do feixe (Z), conforme mostra a Figura 25. O mesmo objeto simulador foi utilizado nas duas simulações (convencional e FLASH).

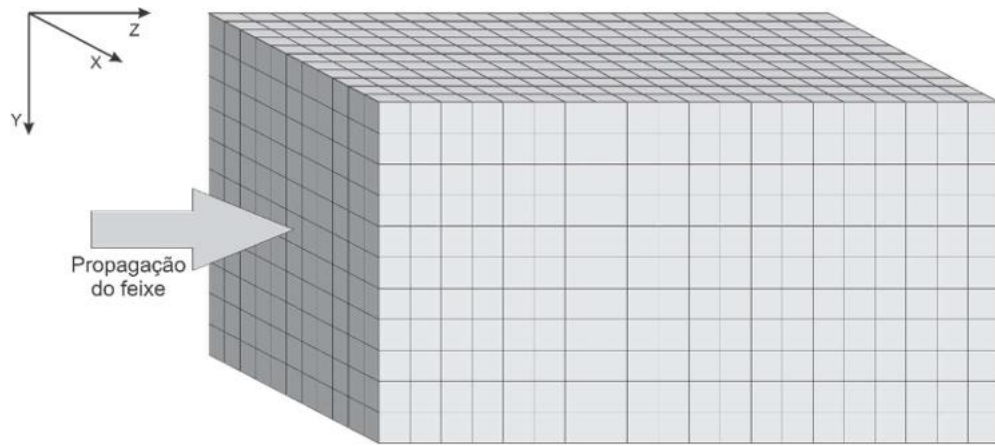


Figura 25. Simulador computacional homogêneo utilizado nas simulações. O número de *voxels* é meramente ilustrativo. Fonte: O autor (2022).

Para cada uma das grandezas de saída, em um registro volumétrico, os dados de saída se apresentam na forma de matrizes de 4 dimensões ou mais (no caso de saídas separadas por *bins* de energia, por exemplo), onde cada um dos elementos possui um valor associado àquela posição, como por exemplo dose absorvida, da seguinte forma:

$$a_{i,j,k} = D(i, j, k) \quad (14)$$

Onde os índices i, j e k representam as coordenadas em um espaço tridimensional. A Figura 26 mostra uma representação dos elementos de uma matriz tridimensional de coordenadas e um valor hipotético de saída do código associado ao primeiro elemento.

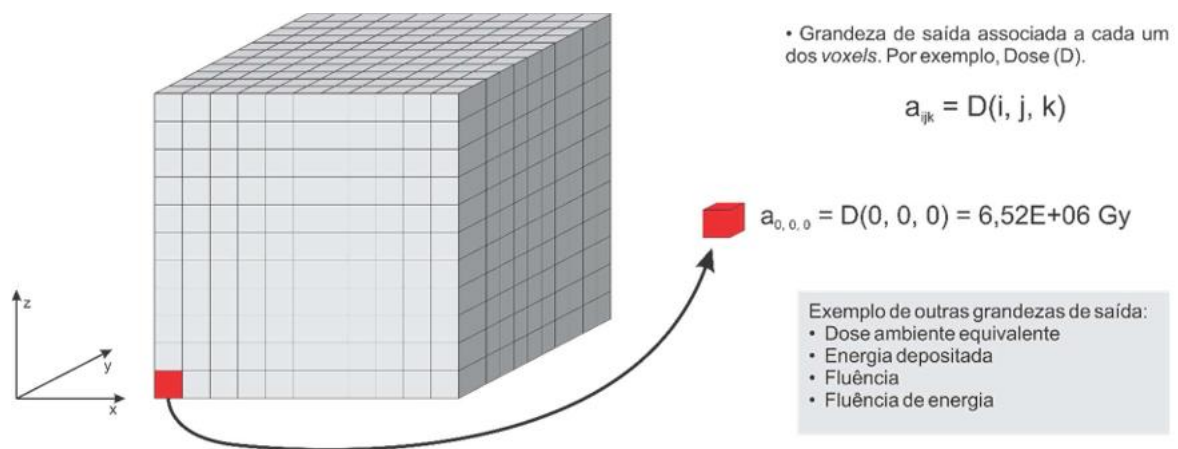


Figura 26. Diagrama ilustrativo de uma matriz tridimensional com valores de grandeza associados a cada um de seus elementos. Fonte: O autor (2022).

Os dados das matrizes foram devidamente manipulados e tratados nos *softwares* LibreOffice e Excel. Com a função de criação e manipulação dos dados em filtros dos programas citados é possível isolar um conjunto específico de dados. Por exemplo, é possível obter uma certa grandeza em um plano ao selecionar apenas um valor de coordenada de um dos três planos, conforme mostrado na Figura 27.

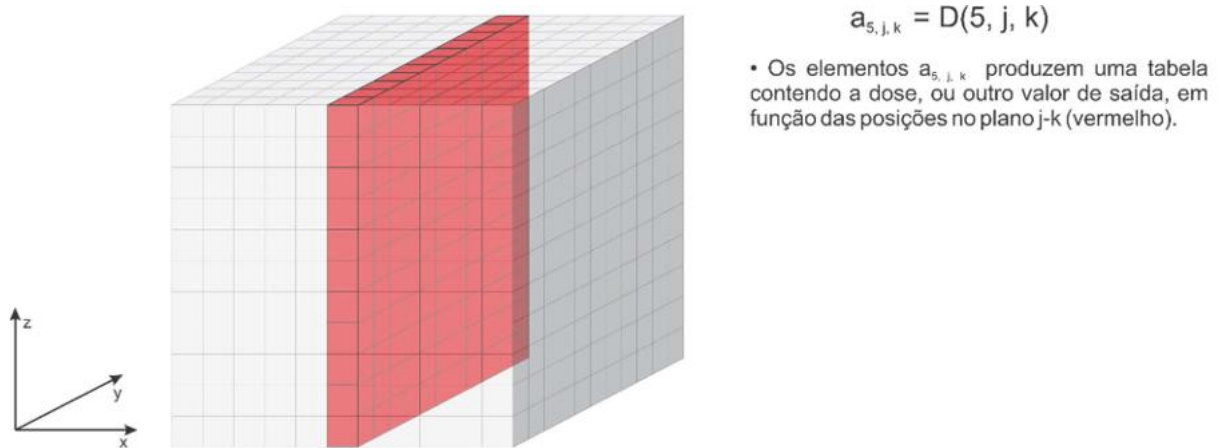


Figura 27. Diagrama ilustrativo da seleção de um plano da matriz que possui um valor de saída associado a cada um dos elementos. Fonte: O autor (2022).

Além disso, se outro valor de coordenada for fixado, é possível obter uma certa grandeza ao longo de uma linha de *voxels*, conforme mostrado na Figura 28. Analogamente, uma grandeza também pode ser obtida nos outros dois eixos remanescentes.

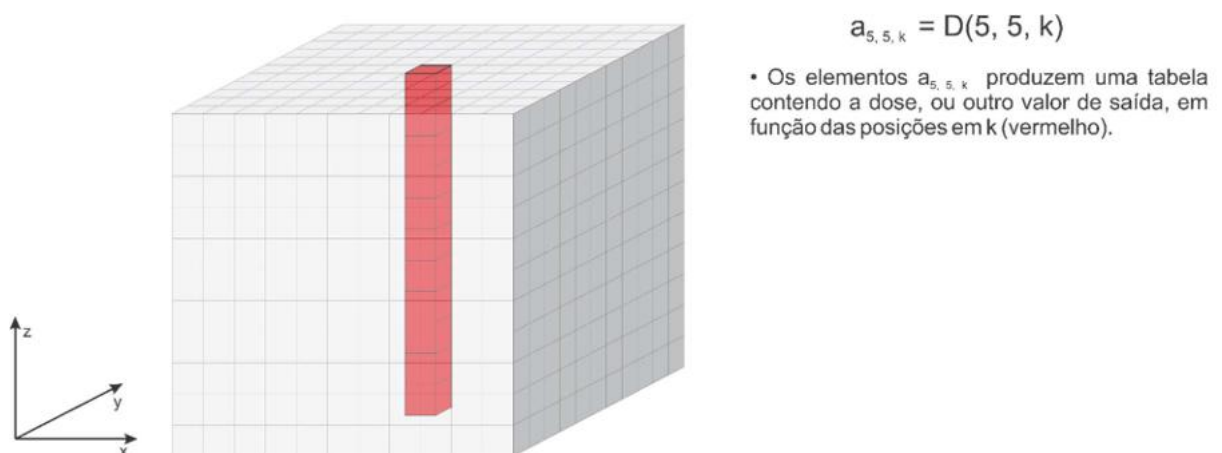


Figura 28. Diagrama ilustrativo da seleção de uma linha da matriz que possui um valor de saída associado a cada um dos elementos. Fonte: O autor (2022)

4.2. CONFIGURAÇÃO E SIMULAÇÃO DA LINHA DO FEIXE DE PROTONTERAPIA CONVENCIONAL

A configuração e geometria da linha utilizada na simulação de protonterapia convencional foi semelhante àquela utilizada para estudar a produção de nêutrons de uma linha de prótons por Pérez-Andújar et al., em Lovaina, na Bélgica [46,47]. A geometria foi reproduzida no código TOPAS MC a fim de obter-se a dose depositada nos volumes de interesse por nêutrons e prótons.

A simulação se inicia com um feixe de prótons de 200 MeV que foi posicionado, virtualmente, em um tubo de vácuo. Logo após, existe uma câmara de ionização, que foi utilizada apenas para efeitos de espalhamento, e a primeira folha espalhadora. O ambiente é configurado como ar, da mesma forma que ocorre no feixe experimental. O próximo objeto inserido na simulação e na linha é uma câmara de ionização secundária, também apenas para efeitos de espalhamento. Por fim, foram posicionados o segundo espalhador e o colimador primário. O detalhamento de dimensões e materiais utilizados neste trabalho pode ser encontrado no estudo utilizado como referência de Pérez-Andújar et al. e na Figura 29 [47].

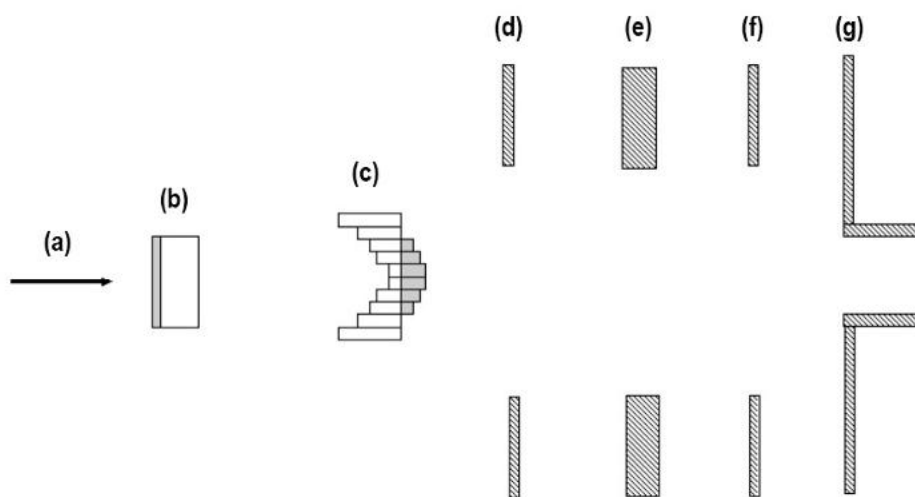


Figura 29. Diagrama esquemático de uma linha de radioterapia por feixe de prótons que foi simulada com MCNPX. A seta (a) mostra a direção do feixe de prótons monoenergético de 200 MeV. Também são mostrados na figura, (b) o disco modulador de alcance, (c) o segundo espalhador, (d) primeiro, (e) segundo e (f) terceiro conjunto de colimadores e (g) o colimador do aplicador e a abertura do aplicador. Fonte: Esquema traduzido e adaptado de Pérez-Andújar et al. [46].

Foram utilizadas um total de 1 bilhão de histórias, divididas em 8 simulações. Cada uma das simulações corresponde a um passo de um total de 8 passos da disco moduladora de alcance (*range modulation wheel – RMW*), com objetivo final de obter-se um *spread out bragg peak*. Os passos correspondem ao necessário para obtenção de um *SOBP* de 50 mm. As medidas dos materiais e estruturadas da *RMW* de cada um dos passos podem ser visualizadas na Tabela 2. Além disso, foi necessário encontrar o peso da intensidade do feixe para cada um dos passos da *RMW*, uma vez que a soma de diversas curvas de Bragg de mesma intensidade não geram um *SOBP*.

O PMMA, material indisponível na biblioteca do Geant4, foi configurado com a seguinte composição e concentrações: carbono - 0,5998, oxigênio - 0,3196 e hidrogênio - 0,0806. Os pesos dos elementos foram obtidos a partir de sua fórmula química: $(C_5H_8O_2)_n$ [48]. Também foi definida a densidade de $1,180 \frac{g}{cm^3}$ [49].

Tabela 2. Dimensões utilizadas de *RMW* para obtenção do *SOBP* de 50 mm.

<i>Passo</i>	<i>PMMA (kg m⁻²)</i>	<i>Chumbo (kg m⁻²)</i>
1	2,9	32,8
2	13,0	28,5
3	21,5	27,1
4	29,8	26,1
5	38,6	24,2
6	47,1	22,7
7	55,8	21,1
8	64,2	19,8

Fonte: Traduzida de Pérez-Andújar et al. [47].

Com os dados de dose de prótons para cada uma das 8 simulações, foi criado um método para a formação do *SOBP* a partir da soma ponderada de cada um dos passos. Foi definido um índice de qualidade de planura do *SOBP* (I_Q). Para representar o I_Q , foi utilizado o desvio padrão em uma região de interesse correspondente à região plana do *SOBP*, da profundidade de 17,0 cm até 22,2 cm. Após a obtenção do desvio padrão na região de

interesse, o índice de qualidade foi minimizado por meio de alterações iterativas nos valores de intensidade, ou peso (W_i), de cada uma das 8 curvas. Cada curva recebeu o nome do “passo” (*Step*) dado pela roda moduladora e, portanto, nomeados como *Step1*, *Step2*, *Step3*, *Step4*, *Step5*, *Step6*, *Step7* e *Step8*. Cada fator de peso recebeu o número referente ao passo correspondente (W_1 , W_2 , ..., W_8). Ao fator de peso W_1 foi, arbitrariamente, atribuído e fixado o valor 10. O algoritmo utilizado para minimizar o I_Q é mostrado em um fluxograma na Figura 30. O processo total consistiu em repetir o algoritmo até que a minimização fosse encontrada com precisão de 0,01 para cada um dos 7 fatores. Vale dizer que a mesma soma ponderada também foi aplicada aos dados referentes às doses de nêutrons.

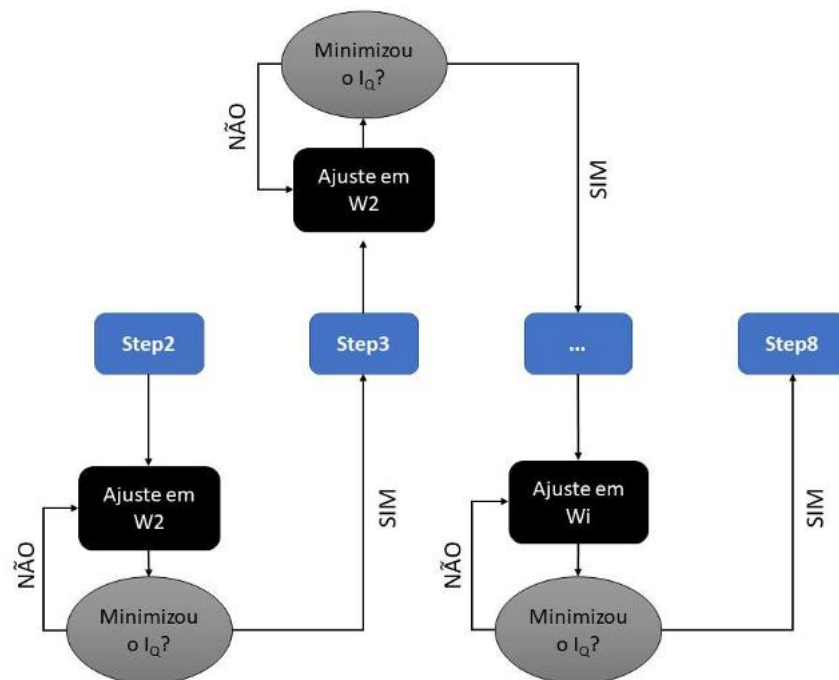


Figura 30. Algoritmo utilizado para encontrar os valores de pesos de cada um dos passos, objetivando a planura no SOB. Fonte: O autor (2022).

4.2.1. VARIANCE REDUCTION (VR)

A técnica para de redução de variância escolhida para este trabalho foi a *geometrical particle splitting*, disponível de maneira nativa no código de Monte Carlo utilizado. O eixo de simetria escolhido foi o mesmo de propagação do feixe de prótons, eixo Z. O raio da região de interesse foi configurado em 7,25 cm, de maneira a englobar toda a região do objeto

simulador e posicionado no mesmo plano da face. A Figura 31 mostra o posicionamento da região de interesse em relação ao objeto simulador.

O método e parâmetros utilizados foram validados por meio de duas simulações. Uma simulação base, sem o uso de VR, com 20 milhões de histórias e uma simulação com VR implementada, nas condições descritas acima, com número total de histórias 8 vezes menor que a simulação de controle. Em ambas as simulações foram obtidas as doses de prótons e nêutrons no simulador, nas mesmas condições estabelecidas para as medidas de protonterapia convencional. A relação dose de nêutrons em função da dose de prótons das duas simulações foi comparada.

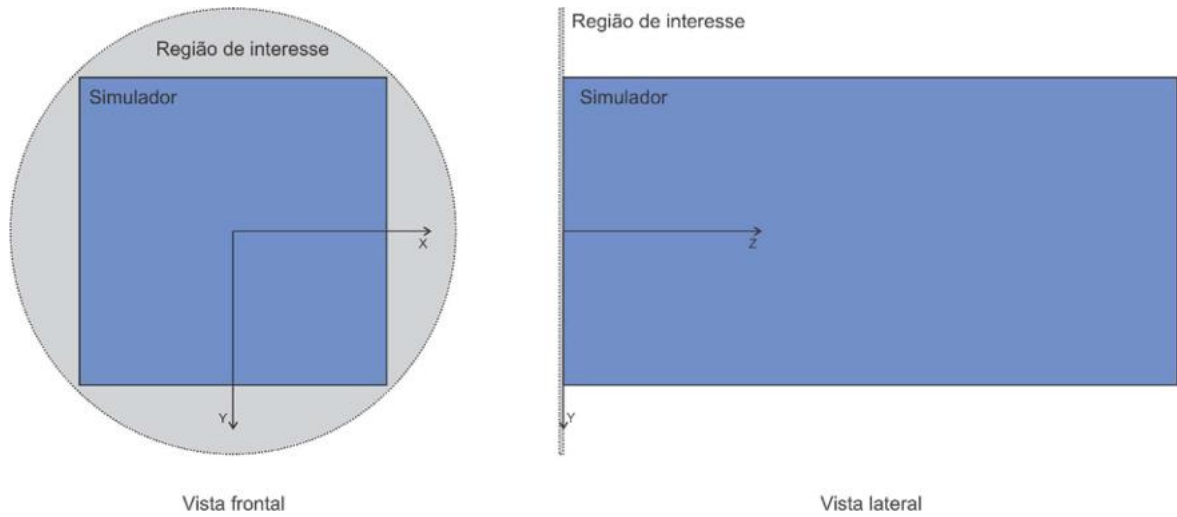


Figura 31. Ilustração esquemática do posicionamento da região de interesse para redução de variância. Fonte: O autor (2022).

As incertezas das doses (δD) foram calculadas a partir dos desvios padrões (σD) obtidos nas simulações e o número de histórias (N), de acordo com a Equação 15.

$$\delta D = \frac{\sigma D}{\sqrt{N}} \quad (15)$$

As razões (R) entre as doses de nêutrons (D_n) e as doses de prótons (D_p) foram calculadas pela Equação 16. As incertezas das razões (δR) foram calculadas por propagação, conforme a Equação 17.

$$R = \frac{D_n}{D_p} \quad (16)$$

$$\delta R^2 = \left(\frac{1}{D_p}\right)^2 \cdot \delta D_n^2 + \left(-\frac{D_n}{D_p^2}\right)^2 \cdot \delta D_p^2 \quad (17)$$

4.2.2. AVALIAÇÃO DA DOSE ABSORVIDA DE NÊUTRONS E PRÓTONS NA PROTONTERAPIA CONVENCIONAL

Em cada um dos *voxels*, para cada passo, foram obtidos os valores médios das grandezas avaliadas, bem como os respectivos desvios padrões. As incertezas das médias (δ_i) foram calculadas a partir dos desvios padrões (σ_i) e do número de histórias ($N_{Histórias}$) utilizando-se a equação abaixo:

$$\delta D_i = \frac{\sigma_i}{\sqrt{N_{Histórias}}} \quad (18)$$

As somas das doses ponderadas (D_i) dos 8 passos em cada um dos *voxels*, de prótons e nêutrons, são descritas pela Equação 19, onde w_k são os pesos encontrados para cada um dos k *voxels*. As incertezas foram calculadas a partir de propagação e seguem a Equação 20, onde o índice j representa o passo da roda moduladora.

$$S_i = w_1 \cdot D_{i,Step1} + w_2 \cdot D_{i,Step2} + \dots + w_8 \cdot D_{i,Step8} \quad (19)$$

$$\delta S_i^2 = \sum_{j=1}^8 \left(\frac{\partial S}{\partial D_{i,Step j}} \right)^2 \cdot (\delta D_{i,Step j})^2 \quad (20)$$

As doses finais ($D_{f,i}$), de nêutrons e de prótons, foram calculadas pela multiplicação da soma ponderada das doses médias (S_i) por um fator correspondente à dose prescrita (f_p) e um fator de normalização (f_N). No caso dos prótons, o fator de normalização é referente ao valor de dose máxima da curva do primeiro passo da roda moduladora, escolhido arbitrariamente. Já para os nêutrons, o fator de normalização é o valor médio de dose atingindo no SOBP. Portanto, os resultados de dose de nêutrons nos volumes de risco correspondem à prescrição

de dose de prótons de 1 Gy no volume alvo. A Equação 21 mostra o cálculo realizado, onde o índice i representa o número do *voxel* em questão.

$$D_{f,i} = S_i \cdot f_p \cdot f_N \quad (21)$$

As incertezas das doses finais (δD_f) também foram encontradas por propagação de incertezas, da seguinte forma:

$$\delta D_{f,i}^2 = \left(\frac{dD_{f,i}}{dS_i} \right)^2 \cdot \delta S_i^2 \quad (22)$$

Para obtenção da curva de deposição de dose em profundidade, foram utilizados os *voxels* centrais em relação aos eixos X e Y, com Z variando do 1º até o 100º *voxel*. Ou seja, as coordenadas (X_{25}, Y_{25}, Z_l), onde o índice l varia de 0 até 99. A técnica utilizada é semelhante àquela demonstrada na Figura 28. Os dados selecionados foram inseridos no *software QtiPlot* [50]. Já para os mapas de dose, foram utilizados os valores de dose no plano X-Y para a profundidade de 1 cm (Z_3). Portanto, foram selecionadas as doses nas coordenadas (X_m, Y_n, Z_3). Os valores também foram inseridos no *QtiPlot* onde foi possível obter uma matriz a partir dos dados para a realização de um mapa de dose. A seleção das grandezas em um plano também foi mostrada na Figura 27.

Por fim, o feixe de prótons foi utilizado para fins de obtenção das grandezas de interesse em três locais de interesse: alvo hipotético de tratamento correspondendo ao SOBP de 10x20x50 mm³ e dois volumes representando um órgão ou tecido de risco a 2 cm e a 5 cm do alvo de tratamento, no eixo X, as localizações são mostradas na Figura 32. Ambos os volumes de risco estão localizados no plano X-Y situado na profundidade de dose máxima de nêutrons, ou seja, 1 cm no eixo Z. Como saída da simulação, foram obtidas as doses provenientes de prótons e de nêutrons, separadamente.

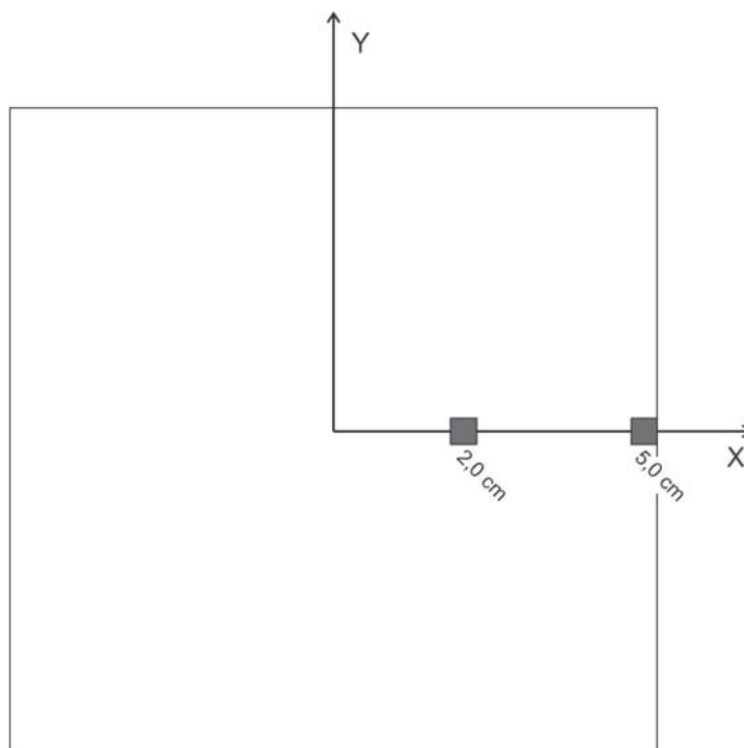


Figura 32. Localização dos volumes de risco no plano X-Y com $Z = 1$ cm. A ilustração está propositalmente fora de escala. Fonte: O autor (2022).

4.3. CONFIGURAÇÃO E SIMULAÇÃO DA LINHA DE PROTONTERAPIA FLASH

A configuração e geometria utilizadas na simulação para a protonterapia *FLASH* foram baseadas na linha utilizada pelo grupo de Diffenderfer et al., na qual os autores validaram o efeito *FLASH in vivo* (Figura 33). Nessa modalidade, o efeito *FLASH* foi obtido com a utilização da porção do feixe anterior à formação do pico de Bragg.

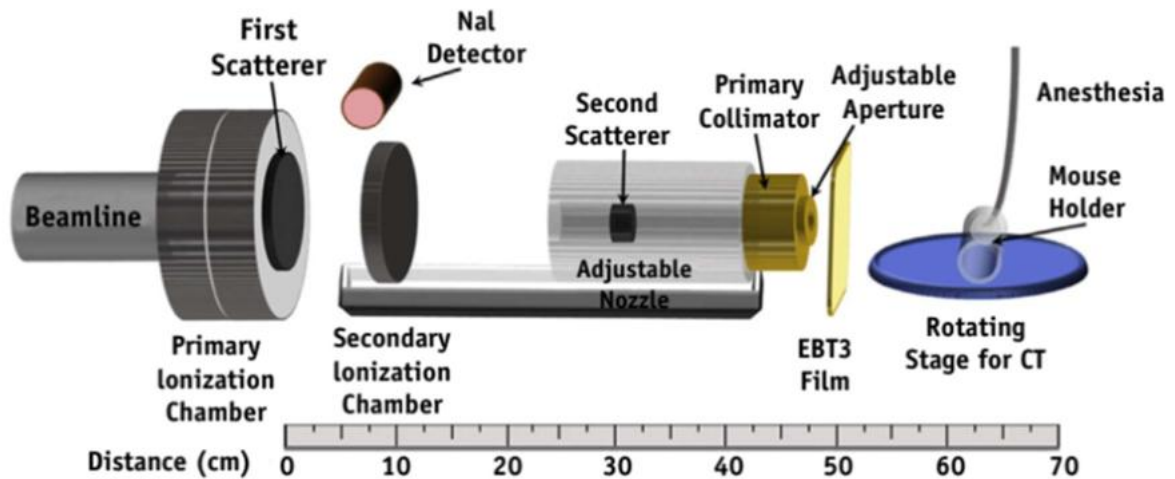


Figura 33. Esquema experimental para verificação *in vivo* do efeito FLASH por feixe de prótons. Fonte: Diffenderfer et al. [16].

O feixe de prótons foi configurado de modo a possuir energia inicial de 230 MeV. Após a janela de saída do feixe, foi inserida uma primeira folha espalhadora, composta de 2 mm de chumbo. Em seguida, uma câmara de ionização, para efeitos de espalhamento, e uma segunda folha espalhadora de 5 mm, também de chumbo. Por fim, o colimador primário, feito de latão, com aberturas horizontais de 1 cm e vertical de 2 cm, que pode ser rotacionado em um ângulo de 90°, gerando campos de 1x2 cm² ou 2x1 cm², conforme pode ser visto na Figura 34. Para este trabalho, apenas o campo 1x2 cm² foi utilizado. Por fim, o colimador primário é espesso o suficiente para barrar os prótons de maior energia, de acordo com dados de *range CSDA* obtidos no *software* PSTAR/Nist [51]. Para os materiais chumbo e latão foram utilizados os materiais da biblioteca do Geant4: G4_Pb e G4_BRASS, respectivamente.

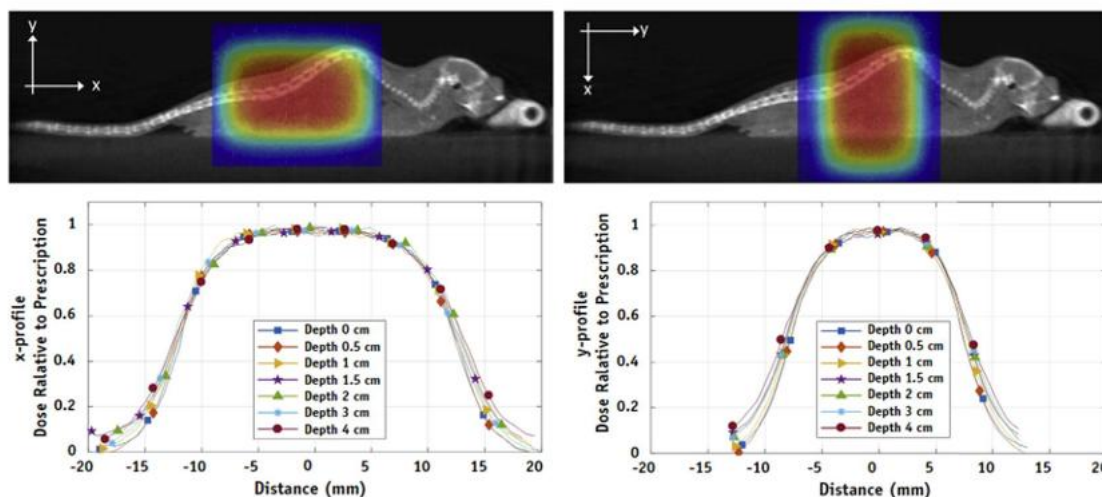


Figura 34. Distribuição de dose em experimentos com roedores. Distribuição de dose em profundidade em água sólida foi medida com filmes EBT3, utilizando a técnica de espalhamento duplo. O colimador pode gerar um campo de $1 \times 2 \text{ cm}^2$ que pode ser utilizado na orientação de 0° ou 90° , permitindo irradiação do ápice do abdômen ou de abdômen total do camundongo. Os dados são apresentados como perfis de dose em x - y (imagens abaixo) e o mapa de dose utilizando tomografia computadorizada para alinhamento da geometria. Fonte: Diffenderfer et al. [16].

4.3.1. AVALIAÇÃO DA DOSE ABSORVIDA DE NÊUTRONS E PRÓTONS NA PROTONTERAPIA FLASH

No caso da modalidade FLASH, o pico de Bragg não foi usado para fins de dosimetria, uma vez que a técnica validada *in vivo* utiliza apenas a parte transmitida do feixe de prótons. Tampouco foi utilizada roda moduladora para degradar o feixe, pelo mesmo motivo. As simulações geraram, para cada um dos *voxels*, saídas de valores médios e desvios padrões de: dose de nêutrons, dose de prótons, distribuição da dose de nêutrons em função da energia da partícula (de 0 a 10 MeV, em 100 *bins* de 0,1 MeV).

Para efeitos de comparação, os volumes de risco estão foram localizados na mesma posição que na protonterapia convencional, a 2 cm e a 5 cm do centro do simulador, no eixo X, e a 1 cm de profundidade (ver Figura 32). As doses de nêutrons foram normalizadas pela dose de prótons a uma profundidade de 1 cm no *voxel* central do simulador. Dessa forma, as doses encontradas refletem os valores de dose de nêutrons em função de 1 Gy de dose de prótons. Outras doses também foram encontradas a partir da multiplicação de um fator de prescrição tal qual demonstrado na Equação 21.

As incertezas das grandezas em cada um dos *voxels* foi calculada da mesma forma já apresentada na Equação 18.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados das simulações são apresentados, separadamente, para a protonterapia convencional, com a técnica de espalhamento duplo passivo de prótons de 200 MeV e protonterapia FLASH, com a técnica de espalhamento duplo passivo e utilizando a transmissão do feixe de prótons de 230 MeV.

5.1. PROTONTERAPIA CONVENCIONAL

A Figura 35 mostra como seria a soma das doses de prótons no eixo central em função da profundidade caso a cada uma das curvas de Bragg não fosse estabelecido um peso específico. Certamente o formato da soma dos picos não é interessante para o tratamento de tumores.

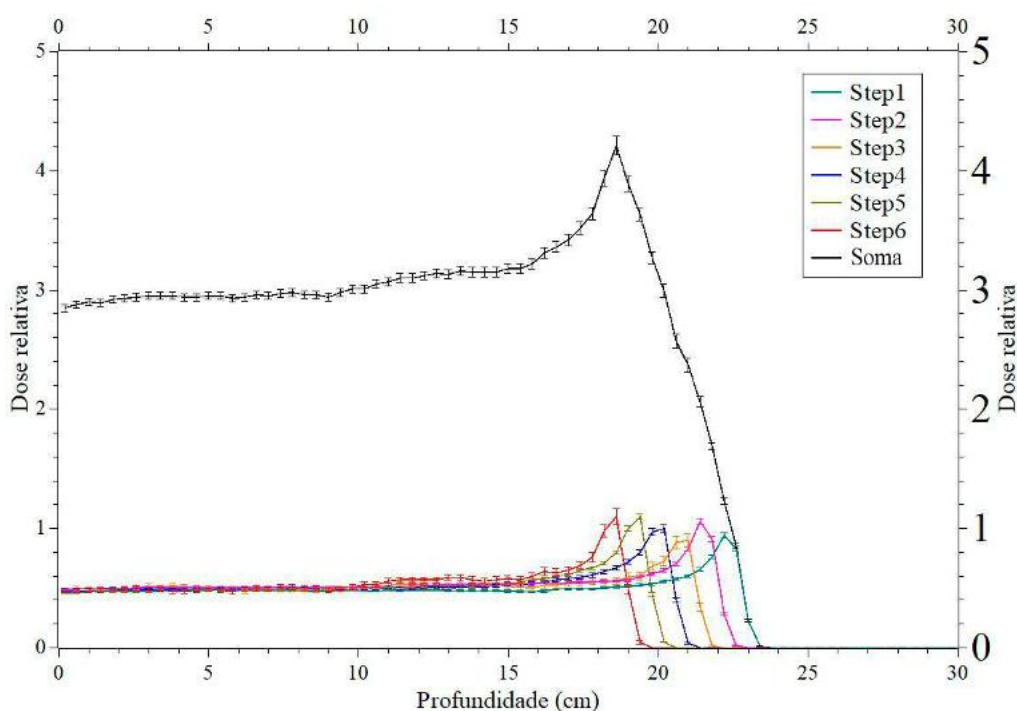


Figura 35. Soma de 6 curvas de Bragg com pesos aproximadamente iguais a 1. Fonte: O autor (2022).

Foi escolhido estabelecer um método para aquisição dos pesos de cada uma das curvas, no intuito de obter-se um SOBP o mais plano possível. O método mais difundido na literatura utiliza uma função complicada para a determinação dos pesos das curvas que gera

uma curva descendente, sendo necessária realizar correções [52]. Dessa forma, foi criado um método próprio que fosse prático para o estudo em questão. Tal método já foi descrito oportunamente na seção 5 desse trabalho. O método gerou pesos para cada uma das curvas e estão exibidos na Tabela 3. Além disso, resultou em um valor médio e desvio padrão da média de $(1,089 \pm 0,004)$ unidades relativas de dose. O SOBP formado pela soma ponderada das 8 curvas pode ser visto na Figura 36. Os valores de dose foram normalizados pelo valor máximo de dose da primeira curva, de maior intensidade, nominalmente *Step1*.

Tabela 3. Valores dos pesos utilizados para formação do SOBP.

	W1	W2	W3	W4	W5	W6	W7	W8
Valor	10,00	3,18	2,08	1,31	1,01	0,74	0,60	0,43

Fonte: O autor (2022).

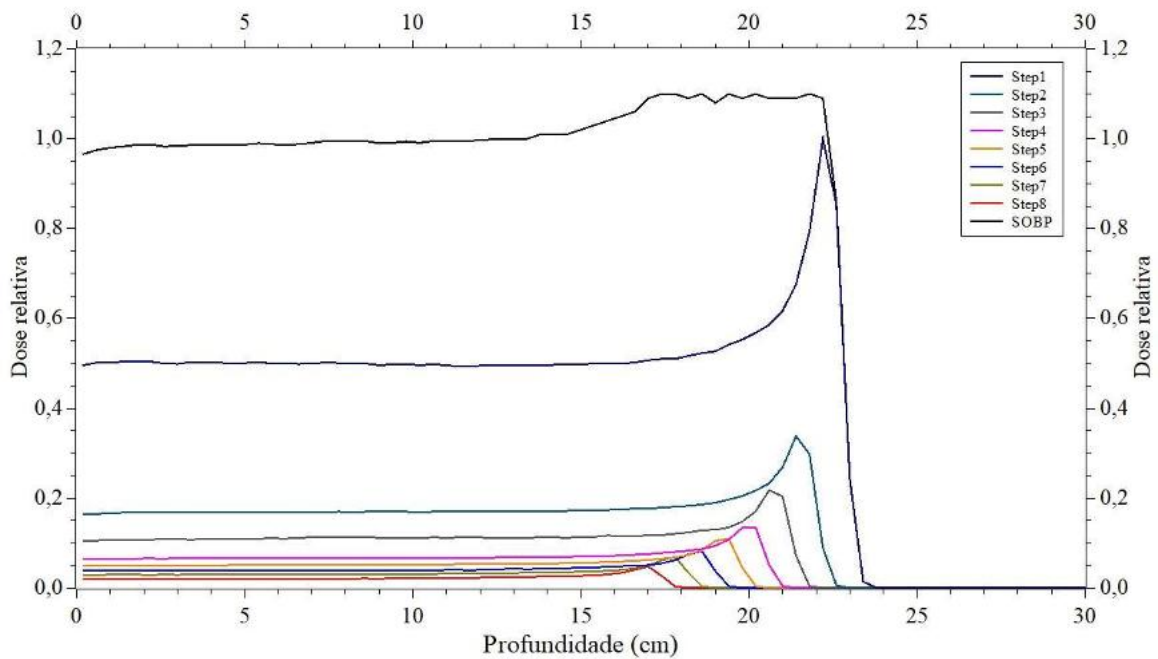


Figura 36. *Spread Out Bragg Peak* formado pela soma de 8 curvas com pesos distintos. Fonte: O autor (2022).

Os valores obtidos para as razões entre as doses de nêutrons e prótons com e sem a utilização da técnica de VR são mostrados na Tabela 4. A discrepância entre os valores é de 0,82%. É possível perceber que, para a simulação e configuração em questão, existe um aumento de cerca de 2,47 vezes na incerteza relativa a partir da redução em 8 vezes do número de histórias, uma vez que a VR seja aplicada.

Tabela 4. Valores de razão entre as doses obtidas com e sem a utilização da redução de variância.
*20.000.000 histórias. **2.500.000 histórias.

	Razão $\left(\frac{D_n}{D_p}\right)$	Incerteza	Incerteza relativa
Sem VR (controle)*	4,86E-06	8E-08	1,65%
Com VR**	4,9E-06	2E-07	4,08%

Fonte: O autor (2022).

É necessário ressaltar que o número de histórias 8 vezes menor não reflete em tempo de simulação 8 vezes menor, a técnica VR insere outras variáveis na simulação que faz com que a relação não seja direta na proporção 1:1. As velocidades das simulações também foram medidas para uma avaliação mais completa da utilização da técnica. Os valores constam na

Tabela 5. É importante ressaltar que o aumento do número de histórias também reduz a velocidade. No entanto, não seria conveniente, apenas nesse caso, avaliar a velocidade das simulações com mesmo número de histórias, uma vez que esse cenário não seria encontrado nesse estudo.

Tabela 5. Avaliação das velocidades das simulações em função do uso ou não da VR.

VR	Velocidade (hist./min)	Histórias	Tempo total (min)
Não	42.373	20.000.000	4,72E+02
Sim	54.645	2.500.000	4,58E+01

Fonte: O autor (2022).

A curva de dose relativa absorvida de nêutrons em função da profundidade foi adquirida e pode ser vista na Figura 37. A partir desses dados foi possível encontrar a profundidade de dose máxima de nêutrons ($Z = 1$ cm). A profundidade foi escolhida para realização de outras medidas, como a medida nos *voxels* simulando volumes de risco.

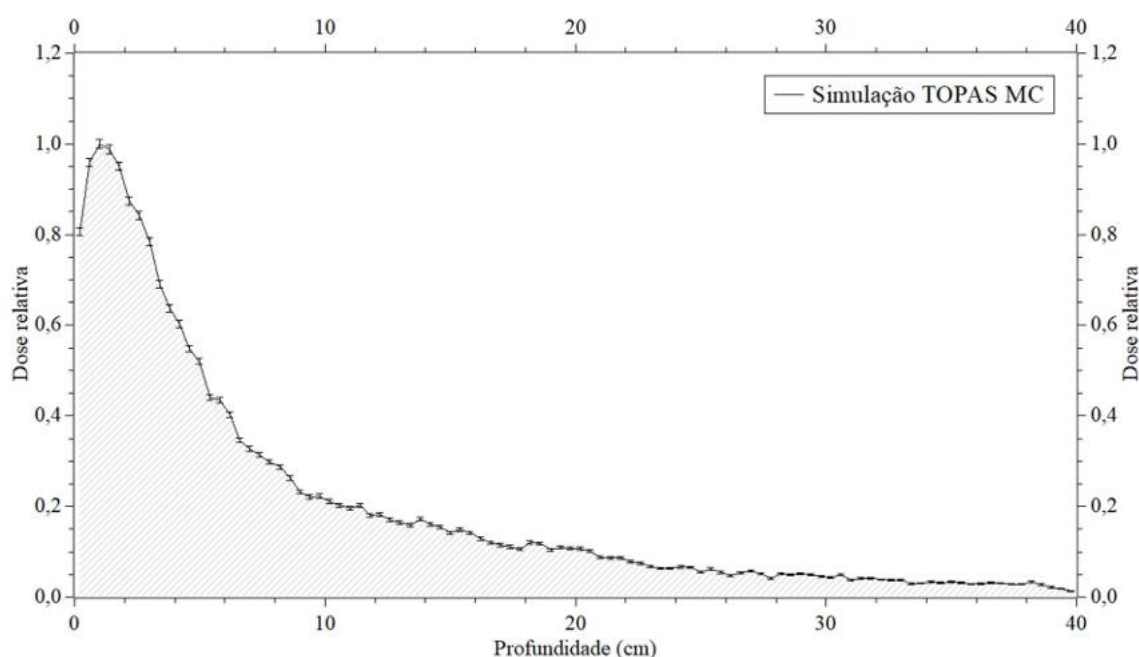


Figura 37. Dados da simulação de dose relativa em profundidade para nêutrons gerados na protonterapia convencional pelo método de duplo espalhamento passivo. Fonte: O autor (2022).

Ainda para os nêutrons na protonterapia convencional, o mapa de dose relativa de nêutrons no plano X-Z, centralizado em Y, pode ser visto na Figura 38. É possível notar a baixa homogeneidade da dose de nêutrons no plano avaliado, o que contribui diretamente para a incerteza na determinação da dose de nêutrons, como poderá ser observado no resultado. Uma forma de reduzir essas flutuações estatística seria aumentar o número de histórias em cada uma das simulações que compõe o resultado da modalidade convencional, principalmente a simulação do *Step1* que possui o maior peso.

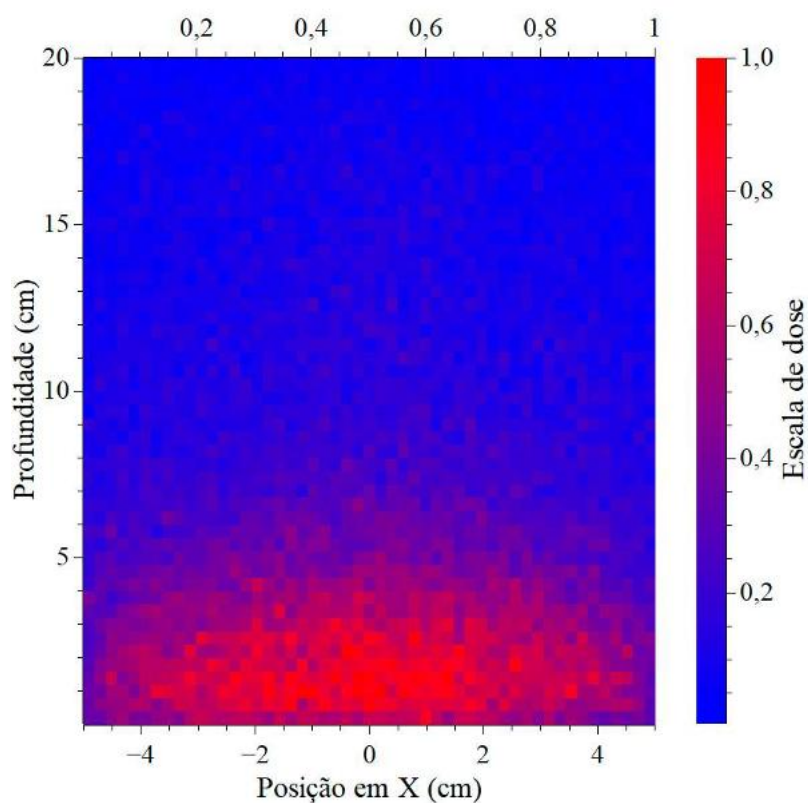


Figura 38. Mapa de dose relativa de nêutrons no plano X-Z. O gráfico foi, propositalmente, cortado na profundidade de 20 cm, para economia de processamento, uma vez que a amostragem a partir dessa profundidade é bem próxima de 0. Fonte: O autor (2022).

Os resultados da dosimetria de nêutrons na protonterapia convencional nos volumes de interesse adjacentes ao volume alvo, para uma prescrição de dose de 30 e 60 Gy, podem ser visualizados na Tabela 6.

Tabela 6. Doses obtidas nos volumes de interesse.

Dose Prótons (Gy)	Dose de nêutrons a 2 cm (Gy)	Dose de nêutrons a 5 cm (Gy)
1	$(5,4 \pm 0,4) \text{ E-09}$	$(2,8 \pm 0,3) \text{ E-09}$
30	$(1,6 \pm 0,1) \text{ E-07}$	$(8,3 \pm 0,1) \text{ E-08}$
60	$(3,3 \pm 0,3) \text{ E-07}$	$(1,7 \pm 0,2) \text{ E-07}$

Fonte: O autor (2022).

5.2. PROTONTERAPIA FLASH

Na avaliação do feixe de prótons, a curva de deposição de dose em função da profundidade foi obtido e pode ser visto na Figura 39. É possível perceber que a curva não aparece como o esperado na literatura, com deposição de dose aproximadamente constante até a formação do pico de Bragg.

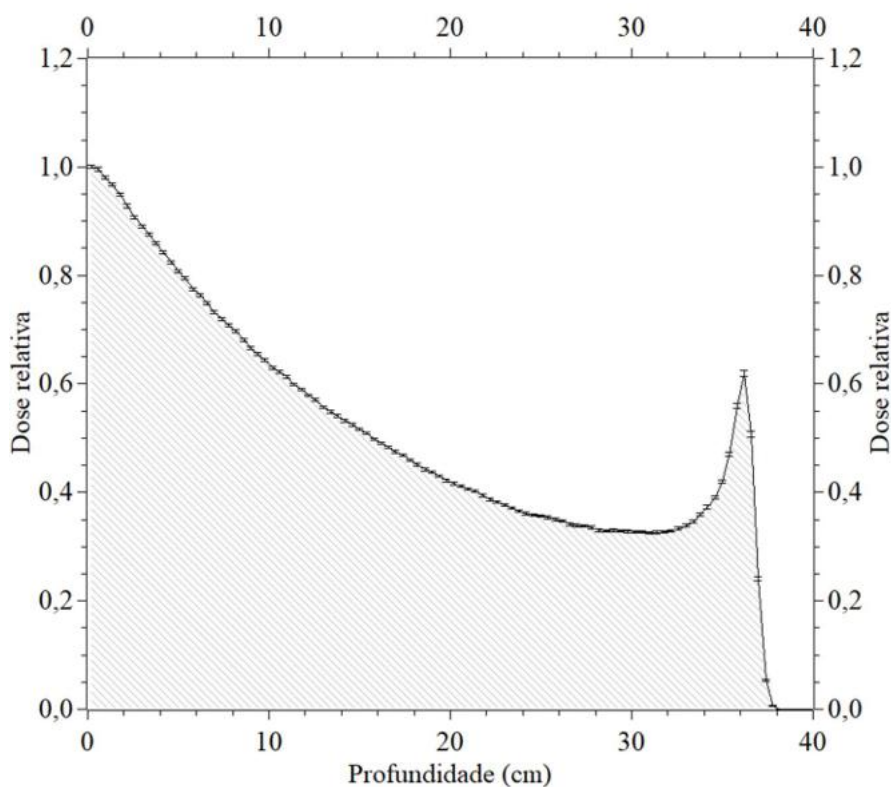


Figura 39. Dados obtidos de dose relativa depositada por prótons em profundidade no simulador. Fonte: O autor (2022).

É importante levar em consideração que, em geral, existe algum tipo de filtro planificador no caminho do feixe. Esse filtro não foi encontrado na configuração utilizada como referência para a técnica FLASH, ao contrário da técnica convencional. Portanto, é possível que a falta desse filtro esteja causando uma divergência no feixe de um modo que a dose em no centro do simulador sofra uma queda em função da profundidade. Vale ressaltar que os colimadores aplicadores que poderiam também causar divergência no feixe possuem as mesmas dimensões nas simulações das duas modalidades. No caso da protonterapia

convencional não foi encontrada tal redução de dose e, portanto, o problema não deve ser proveniente do colimador aplicador.

Apesar da redução da dose em função da profundidade, um tratamento usaria parte transmitida do feixe que deve ser, aproximadamente, semelhante à dose de entrada. Dessa forma, a dose de prótons foi medida no *voxel* central a 1 cm de profundidade, mesma profundidade onde as doses de nêutrons nos volumes de risco foram obtidas. Um gráfico da deposição de dose de prótons em profundidade com escala aumentada também foi obtido e é mostrado na Figura 40.

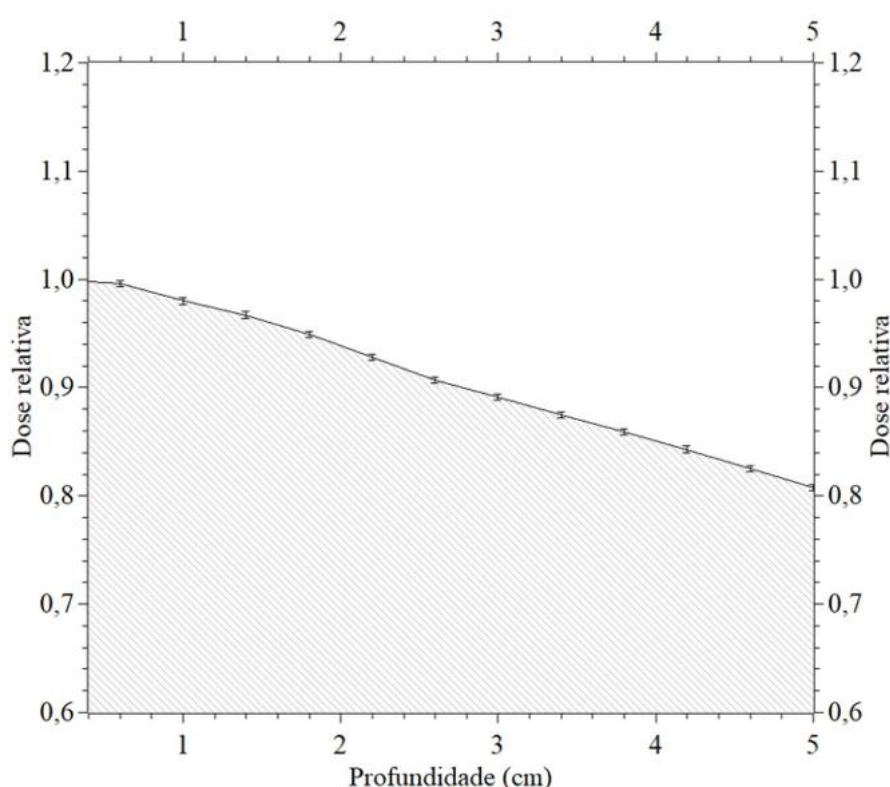


Figura 40. Gráfico ampliado na profundidade de 0 cm até 5 cm dos dados obtidos de dose relativa depositada por prótons em profundidade no simulador. Fonte: O autor (2022).

O mapa de dose relativa de prótons da simulação de protonterapia FLASH para um plano X-Z centralizado no eixo Y, com valores normalizados pelo valor de dose máxima, pode ser visualizado na Figura 41. A escala de dose relativa não tem resolução suficiente para averiguar se, de fato, existe divergência no feixe. Por outro lado, ao observar as linhas de contorno que mostram curvas de isodose de 80%, 65%, 40% e 21%, é possível perceber um formato de divergência. Certamente também é possível perceber as regiões das doses de entrada e da formação do pico de Bragg no plano.

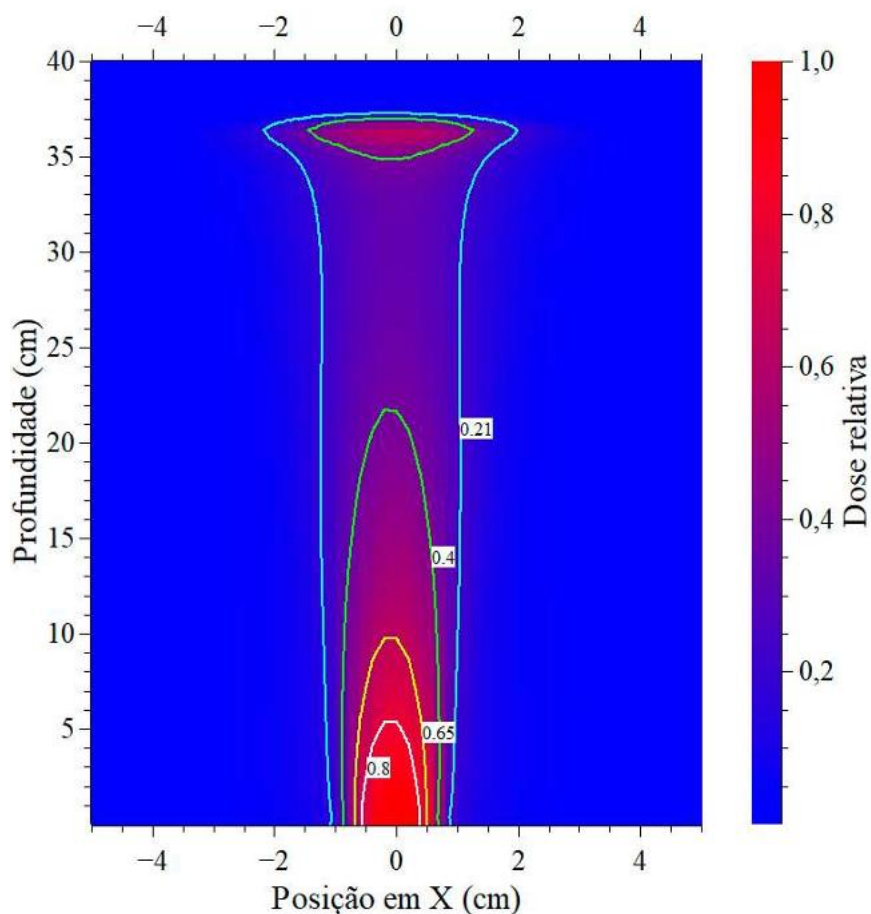


Figura 41. Mapa de dose relativa para verificação do feixe de prótons, simulador de 100x100x400 mm³, as curvas de isodose estão sinalizadas na figura. Fonte: O autor (2022).

A Figura 42 mostra o perfil de dose do feixe de prótons, no eixo X, em 4 profundidades diferentes: 0,6 cm, 1,0 cm, 2,2 cm e 3,8 cm. É possível perceber, qualitativamente, uma leve divergência no feixe, representada pela ampliação lateral das curvas de dose. A divergência é dita leve em comparação a diferença apresentada ao comparar-se duas profundidades mais distantes entre si, como pode ser observado na Figura 43, com as profundidades de 1,0 cm e 9,0 cm.

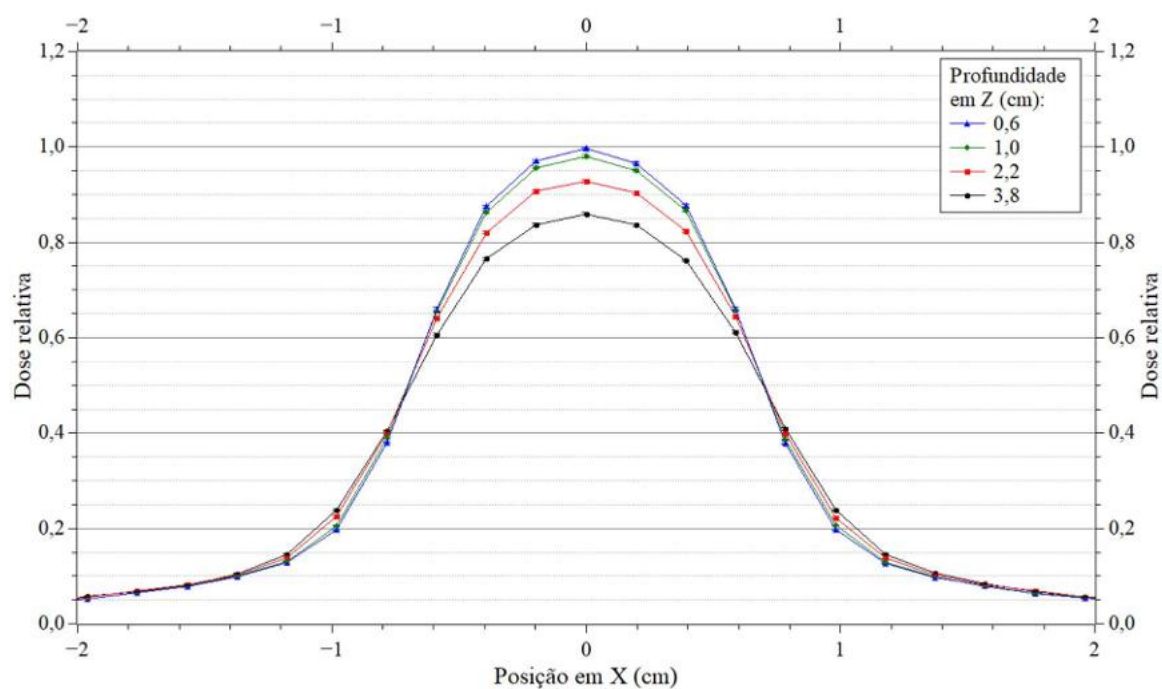


Figura 42. Perfis de dose relativa depositada por prótons ao longo do eixo X, em 4 profundidades distintas. Fonte: O autor (2022).

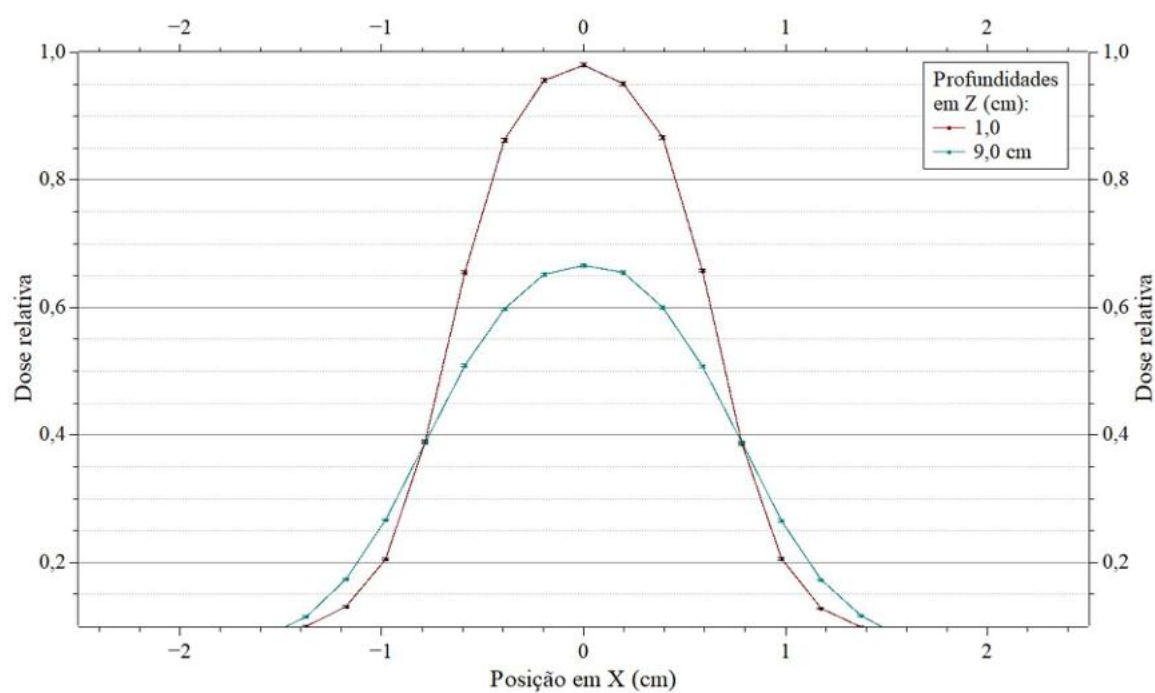


Figura 43. Perfis de dose relativa depositada por prótons ao longo do eixo X, para as profundidades de 1,0 cm e 9,0 cm. Fonte: O autor (2022).

É importante ressaltar que os resultados de perfil de dose de prótons para a técnica FLASH não são compatíveis com os resultados experimentais apresentados por Diffenderfer et al. As doses em profundidade apresentadas pelo grupo permanecem constantes, ao contrário do resultado encontrado na simulação, que decaem. A investigação realizada pelo formato do perfil de dose e mapa de dose do feixe de prótons ao longo de sua propagação sugerem que a divergência do feixe de prótons seria responsável pela queda de dose ao longo da profundidade. O que, por sua vez, indica que a geometria indicada no artigo de referência não esteja totalmente esclarecida ou não seja reprodutível. A utilização de um compensador em formato côncavo poderia contribuir para a planura do feixe, diminuindo a divergência dele no material. Nenhum compensador ou filtro é mencionado no artigo utilizado como referência.

Pelo motivo da dose em profundidade não ser constante, conforme pode ser observado na Figura 40, a dose de referência de prótons foi escolhida como aquela a 1,0 cm de profundidade no eixo central de propagação do feixe. Para os cálculos realizados, esse fato não é de grande importância, uma vez que o interesse reside quase que exclusivamente na dose dos nêutrons que foram gerados na linha do feixe em função da dose de entrada de prótons.

Já para avaliação dos nêutrons no objeto simulador, foi gerado um mapa de dose no plano X-Z centralizado no eixo Y. Os valores de dose estão normalizados pelo valor máximo e são mostrados na Figura 44. É possível perceber que existe maior área com dose relativa alta, em comparação com o mapa de dose relativa de nêutrons da protonterapia convencional visto na Figura 38.

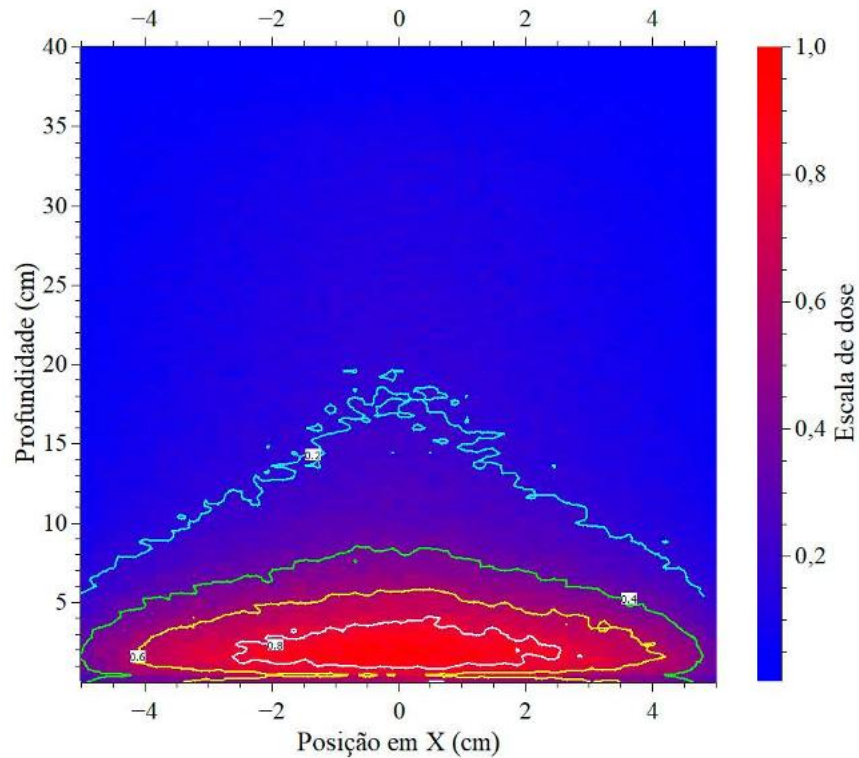


Figura 44. Mapa de dose relativa de nêutrons no simulador de 100x100x200 mm³. Fonte: O autor (2022).

Além da imagem acima, foram avaliadas a relação da dose de nêutrons com a profundidade no simulador e com a posição lateral, ou seja, o afastamento em relação ao eixo central de propagação do feixe de prótons. Para a primeira avaliação da dose em profundidade, foi obtida uma curva de porcentagem de dose em profundidade, ao longo do eixo Z (eixo de propagação do feixe de prótons). A curva de PDP para nêutrons pode ser vista na Figura 45. Para a segunda avaliação, ou seja, a deposição de dose lateral, uma curva de perfil de dose média de nêutrons ao longo de todo o simulador foi obtida e pode ser vista na Figura 46. Percebe-se que a dose máxima de nêutrons coincide com o eixo central e cai aproximadamente com o deslocamento do centro ao quadrado, uma vez que um ajuste polinomial do segundo grau é possível a partir dos dados, gerando um coeficiente de determinação $R^2 = 0,997$.

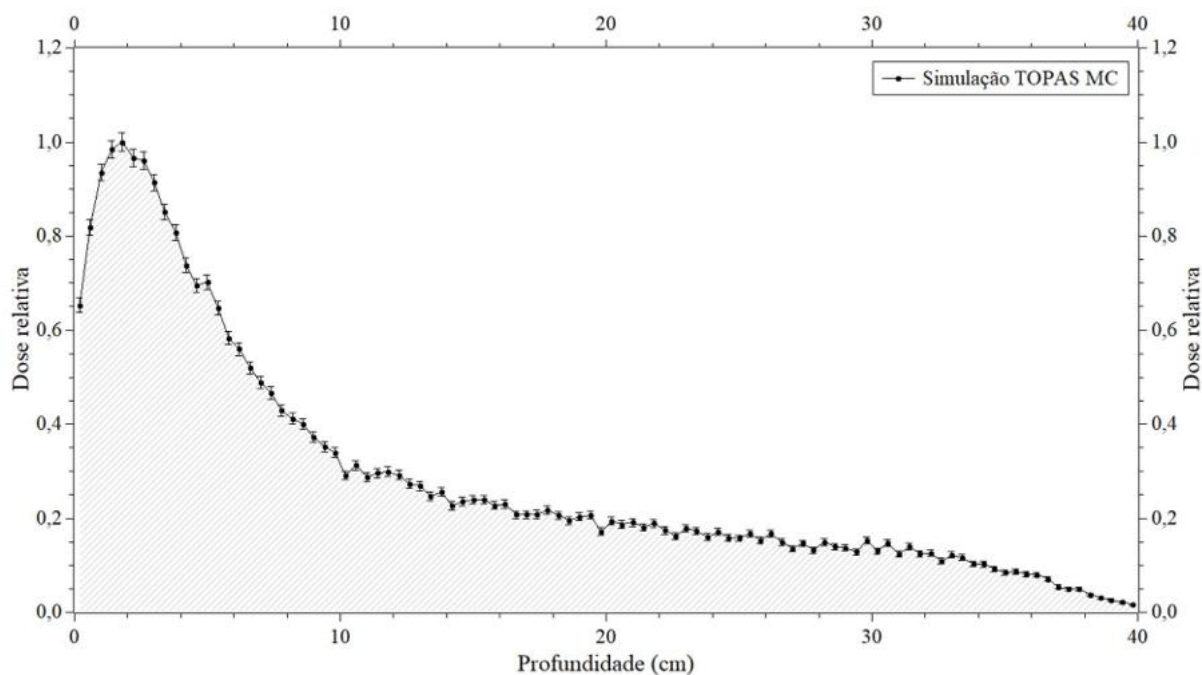


Figura 45. Curva de porcentagem de dose em profundidade para nêutrons ao longo do eixo de propagação do feixe de prótons. Os valores de dose estão normalizados pelo valor de dose máxima. Fonte: O autor (2022).

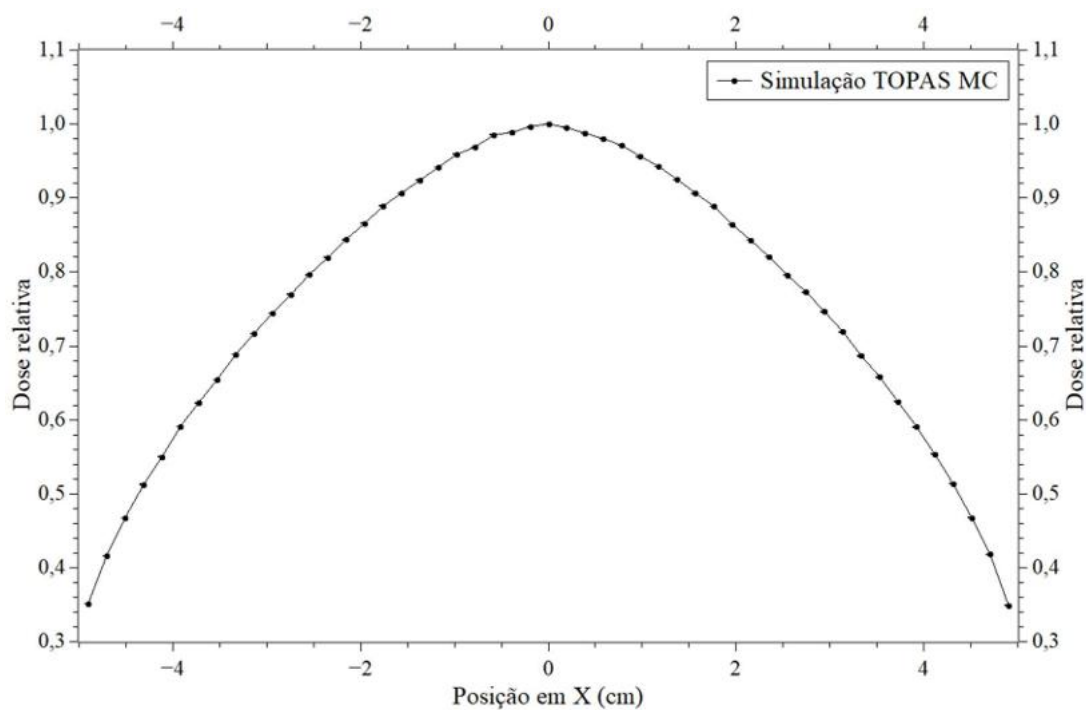


Figura 46. Perfil de dose de nêutrons ao longo do eixo X, na profundidade de 1,0 cm no mesmo eixo de propagação do feixe de prótons e centralizado no eixo Y. Os valores de dose estão normalizados pelo valor de dose máxima. Fonte: O autor (2022).

Antevendo a possibilidade de cálculo de dose equivalente a partir das doses absorvidas de nêutrons, foi obtido a dose absorvida em função da energia do nêutron incidente a 1,0 cm de profundidade. O espectro adquirido para energia de nêutrons incidentes de até 10 MeV pode ser visto na Figura 47. O corte em 10 MeV foi realizado para aumentar a resolução espacial dos dados, que estão separados em *bins* de 0,1 MeV, e para diminuir o processamento computacional. É notável que grande parte da dose depositada provém de nêutrons, com energia inferior a 10 MeV, são partículas com altíssimo efeito biológico por dose depositada. Os dados obtidos estão disponíveis no Apêndice C.

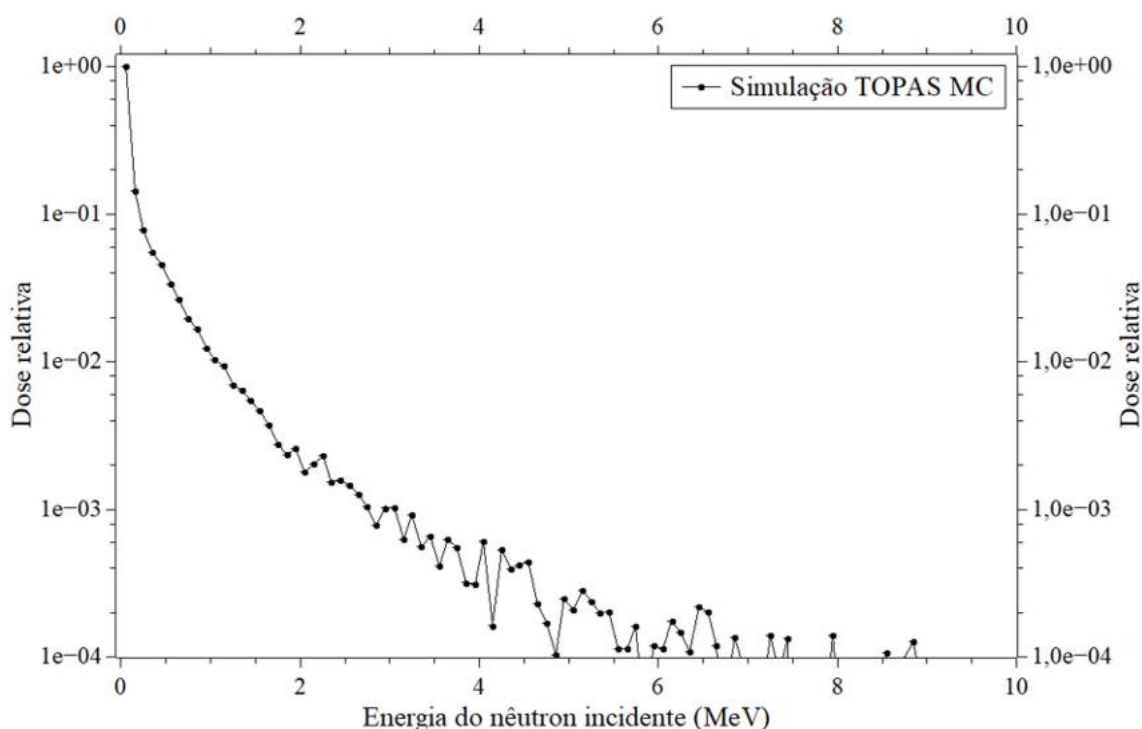


Figura 47. Dose depositada em função da energia do nêutron incidente, obtido para 1,0 cm de profundidade. Fonte: O autor (2022).

Os resultados da avaliação de dose absorvida de nêutrons na protonterapia FLASH nos volumes de interesse adjacentes ao volume alvo, para uma prescrição de dose de 30 e 60 Gy, podem ser visualizados na Tabela 7.

Tabela 7. Doses obtidas nos volumes de interesse.

Dose Prótons (Gy)	Dose de nêutrons a 2 cm (Gy)	Dose de nêutrons a 5 cm (Gy)
1	$(4,1 \pm 0,2) \text{ E-07}$	$(2,2 \pm 0,2) \text{ E-07}$
30	$(1,23 \pm 0,07) \text{ E-05}$	$(6,5 \pm 0,5) \text{ E-06}$
60	$(2,5 \pm 0,1) \text{ E-05}$	$(1,3 \pm 0,1) \text{ E-05}$

Fonte: O autor (2022).

Os volumes alvo da protonterapia convencional e da modalidade FLASH são equivalentes em termos de tamanho do campo, mas não em profundidade. Alguns fatos precisam ser ressaltados em relação a isso, o primeiro é que ainda não existe um protocolo para definição de alvo de tratamento em protonterapia FLASH, uma vez que a alta taxa de dose de prótons não possuem a mesma toxicidade que a mesma dose com taxas de dose abaixo do limiar para o efeito FLASH. Além disso, a proposta é realizar o tratamento com a parte transmitida do feixe, sem a formação de SOBP. Dessa forma, não faz sentido falar em volume alvo, diante da irradiação do alvo e tecidos sadios como um todo. Por outro lado, foram utilizados os mesmos tamanhos de campo, para manter a maior semelhança possível entre os tratamentos.

Os autores que validaram a protonterapia FLASH a fizeram utilizando a transmissão do feixe de prótons. Dentre diversas justificativas, está a que o pico de Bragg não seria útil para tratamentos mais superficiais. Além disso, o tempo necessário para algumas técnicas de espalhamento ativo pode exceder o necessário para provocar o efeito FLASH. Entretanto a utilização do feixe de transmissão de prótons descaracteriza toda a vantagem que a protonterapia apresenta sobre a utilização de feixe de fótons, por exemplo. Portanto, é necessário um estudo que leve em consideração mais fatores, até mesmo econômicos, para a investigação da real viabilidade da FLASH protonterapia. Além disso, estudos mais recentes mostraram que é possível atingir taxas de dose com um SOBP gerado por *ridge filter*, o que retiraria a questão temporal para a obtenção do efeito. Inclusive, segundo testes realizados em camundongos, o efeito FLASH também pode ser alcançado por este método utilizando o SOBP no lugar da transmissão do feixe [53].

Esse trabalho não leva em consideração se os nêutrons gerados pelo feixe de prótons da terapia FLASH também desencadeariam um efeito biológico protetivo. Não existe qualquer estudo na literatura, até o presente momento, avaliando a possibilidade de efeito FLASH a partir de nêutrons.

6. CONCLUSÕES

Foi criado um método rápido, eficaz e objetivo para obtenção dos pesos das curvas para formação do SOBP. Esse método pode ser aplicado em outros estudos e, inclusive, oferece vantagens em relação a métodos tradicionais da literatura, como a produção de um platô de dose que dispensa correções. O algoritmo pode ser implementado em códigos computacionais a fim de acelerar ainda mais o processo.

A avaliação realizada é totalmente dependente da técnica terapêutica e da dimensão do volume alvo. A dose de nêutrons é diretamente proporcional à dose prescrita de prótons. Além de ser diretamente proporcional à dimensão do volume alvo na técnica convencional, uma vez que a técnica utiliza folhas espalhadoras para aumentar a seção transversal do feixe e RMW para formação do SOBP.

As doses absorvidas de nêutrons da técnica FLASH são 100 vezes maiores que as da técnica convencional. O resultado era esperado, uma vez que existe o aumento da intensidade do feixe para alcançar um mesmo valor de dose que seria atingido com uma técnica de SOBP. Ainda assim, as doses absorvidas de nêutrons para ambas as técnicas avaliadas estão dentro dos limites descritos na literatura. E, em um caso extremo, estariam abaixo de 1% do valor de dose prescrito.

O espectro de nêutrons em função da dose absorvida foi adquirido para a protonterapia FLASH e geometria utilizada. Foi possível perceber que grande parte da dose absorvida de nêutrons ocorre para partículas com energia cinética de até 2 MeV, sendo a maior parte da dose depositada por partículas de energia entre 0 e 1 MeV.

As doses simuladas são grandezas físicas e não refletem, necessariamente, os efeitos biológicos. A avaliação de outras grandezas seria importante, principalmente pela forte interação entre os nêutrons na faixa de energia de 100 keV até 2 MeV e o tecido biológico, com fator de peso para dose equivalente (H_T) 20 vezes maior que fótons. O espectro de nêutrons foi adquirido e pode ser utilizado para o cálculo de dose equivalente.

Por fim, a simulação foi realizada em um simulador homogêneo de água. Não são levados em conta questões de heterogeneidade e nem fatores de radiosensibilidade dos órgãos e tecidos adjacentes ao tumor que podem apresentar grande influência.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Para trabalhos futuros será necessário avaliar a dose levando em consideração os fatores de peso do tipo de radiação e os fatores de peso de radiosensibilidade dos tecidos e órgãos avaliados. Além disso, pode ser uma opção utilizar simuladores virtuais antropomórficos. Por fim, os trabalhos futuros também devem avaliar outras técnicas de escaneamento e espalhamento.

É recomendado que, uma vez estabelecido critérios geométricos para irradiação de volumes alvos, os próximos trabalhos investiguem a dose de nêutrons para volumes equivalentes.

8. REFERÊNCIAS

1. GREENBERGER, B. A.; YOCK, T. I. The role of proton therapy in pediatric malignancies: Recent advances and future directions. **Seminars in Oncology**, v. 47, n. 1, p. 8-22, 2020.
2. FRIEDMAN, D. L. et al. Subsequent Neoplasms in 5-Year Survivors of Childhood Cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 102, n. 14, p. 1083-1095, Julho 2010.
3. ÁLVAREZ, S. I. P. et al. Proton therapy in lower-middle-income countries: From facts and reality to desire, challenges and limitations. In: FITZGERALD, T. J.; BISHOP-JODOIN, M. **Proton Therapy: Current Status and Future Directions**. Londres: IntechOpen, 2020. Cap. 4, p. 66-74.
4. GRAY, L. H. Dosage-rate in Radiotherapy. **The British Journal of Radiology**, v. 17, n. 203, p. 327-335, Novembro 1944.
5. BERRY, R. J. et al. Survival of mammalian cells exposed to X rays at ultra-high dose-rates. **British Journal of Radiology**, v. 42, n. 494, p. 102-107, 1969.
6. KLINE, J. C. et al. High-dose radiotherapy for carcinoma of the cervix: Method and results. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 104, n. 4, p. 479-484, Junho 1969.
7. FOWLER, J. F.; STERN, B. E. Dose-rate effects: Some theoretical and practical considerations. **The British Journal of Radiology**, v. 33, n. 390, p. 389-395, Junho 1960.
8. LOHSE, I. et al. Effect of high dose per pulse flattening filter-free beams on cancer cell survival, v. 101, n. 1, p. 226-232, Outubro 2011. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.072>.
9. FAVAUDON, V. et al. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. **Science translational medicine**, v. 6, n. 245, p. 245ra93, Julho 2014. ISSN

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>.

10. FAVAUDON, V.; FOUILLADE, C.; VOZENIN, M.-C. Radiothérapie « flash » à très haut débit de dose : un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains ? **Cancer Radiothérapie**, v. 19, n. 6-7, p. 526-531, Outubro 2015.
11. KALANTZIS, G.; QIAN, J.; LUXTON, G. Fidelity of dose delivery at high dose rate of volumetric modulated arc therapy in a truebeam linac with flattening filter free beams. **Journal of Medical Physics**, v. 37, n. 4, p. 193-199, 2012.
12. MONTAY-GRUEL, P. et al. X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. **Radiotherapy and Oncology**, v. 129, n. 3, p. 582-588, Dezembro 2018.
13. MARCU, L. G. et al. Translational Research in FLASH Radiotherapy—From Radiobiological Mechanisms to In Vivo Results. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 181, 2021.
14. VOZENIN, M.-C. et al. The Advantage of FLASH Radiotherapy Confirmed in Mini-pig and Cat-cancer Patients. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 1, p. 35-42, Janeiro 2019.
15. HUGHES, J. R.; PARSONS, J. L. FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 18, p. 6492, Setembro 2020. ISSN <https://doi.org/10.3390/ijms21186492>.
16. DIFFENDERFER, E. S. et al. Design, Implementation, and in Vivo Validation of a Novel Proton FLASH Radiation Therapy System. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, v. 106, n. 2, p. 440-448, Fevereiro 2020.
17. BOURHIS, J. et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, v. 139, p. 18-22, Outubro 2019.

18. HÄLG, R. A.; SCHNEIDER, U. Neutron dose and its measurement in proton therapy—current State of Knowledge. **The British Journal of Radiology**, v. 93, n. 1107, p. 20190412, Janeiro 2020.
19. PERL, J. et al. TOPAS: An innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. **Medical physics**, v. 39, n. 11, p. 6818-6837, Novembro 2012.
20. ATTIX, F. H. **Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry**. [S.l.]: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2004.
21. PODGORŠAK, E. B. **Radiation Physics for Medical Physicists**. Berlim: Springer, v. 1, 2006.
22. LEHRER, E. et al. Proton and Heavy Particle Intracranial Radiosurgery. **Biomedicines**, v. 9, n. 1, p. 31, 2021.
23. ANDREO, P. et al. **Fundamentals of Ionizing Radiation and Dosimetry**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2017.
24. NEWHAUSER, W. D.; ZHANG, R. The physics of proton therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 60, n. 8, p. R155-R209, Março 2015.
25. TRKOV, A.; BROWN, D. A. **ENDF-6 Formats Manual: Data Formats and Procedures for the Evaluated Nuclear Data Files**. Brookhaven National Lab. Upton. 2018.
26. ABE, S. et al. Applicability of nuclear reaction models implemented in PHITS to simulations on single-event effects. **Journal of the Korean Physical Society**, v. 59, n. 23, p. 1443-1446, Agosto 2011.
27. KONING, A. J. et al. TENDL: Complete Nuclear Data Library for Innovative Nuclear Science and Technology. **Nuclear Data Sheets**, v. 155, p. 1-55, Janeiro 2019.
28. KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P. **Khan's The Physics of Radiation Therapy**. 5. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.

29. SMITH, A. R. Proton therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 51, n. 13, p. R491, Junho 2006.
30. LOMAX, A. J. et al. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: Initial experiences. **Medical Physics**, v. 31, n. 11, p. 3150-3157, Outubro 2004.
31. JONES, D. T. L.; SCHREUDER, A. N. Magnetically scanned proton therapy beams: rationales and principles. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 61, n. 3-6, p. 615-618, Junho 2001.
32. DE SMET, V. **Neutron measurements in a proton therapy facility and comparison with Monte Carlo shielding simulations**. Bruxelas: Université Catholique de Louvain, 2016.
33. HALL, E. J. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics**, v. 65, n. 1, p. 1-7, Maio 2006.
34. STRIJKMANS, K. The isochronous cyclotron: principles and recent developments. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 25, n. 2, p. 69-78, Março 2001.
35. STICHELBAUT, F.; JONGEN, Y. Properties of an energy degrader for light ions. **Progress in Nuclear Science and Technology**, v. 4, p. 272-275, 2014.
36. FOLKERT, M. R. **Monte Carlo Simulation of Neutron Shielding for Proton Therapy Facilities**. [S.l.]: MIT, 1998.
37. AGOSTINELLI, S. et al. Geant4-a simulation toolkit. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v. 506, n. 3, p. 250-303, Julho 2003.
38. SALVAT, F.; FERNÁNDEZ-VAREA, J. M.; SEMPÁU, J. PENELOPE-2008: A Code System for Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. **Workshop Proceedings Barcelona**, Barcelona, 30 Junho 2008.

39. GOORLEY, T. et al. Initial MCNP6 Release Overview. **Nuclear technology**, v. 180, n. 3, p. 298-315, Agosto 2017.
40. JAN, S. et al. GATE: a simulation toolkit for PET and SPECT. **Physics in Medicine & Biology**, v. 49, n. 19, p. 4543, Setembro 2004.
41. FORD, R. L.; NELSON, R. W. The EGS code system: Computer programs for the Monte Carlo simulation of electromagnetic cascade showers. **SLAC National Accelerator Lab.**, Menlo Park, 2006.
42. JARLSKOG, C. Z.; PAGANETTI, H. Physics Settings for Using the Geant4 Toolkit in Proton Therapy. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, v. 55, n. 3, p. 1018-1025, Junho 2008.
43. BERUMEN, F. et al. Validation of the TOPAS Monte Carlo toolkit for HDR brachytherapy simulations. **Brachytherapy**, v. 20, n. 4, p. 911-921, Julho-Agosto 2021.
44. FADDEGON, B. et al. The TOPAS tool for particle simulation, a Monte Carlo simulation tool for physics, biology and clinical research. **Physica Medica**, v. 72, p. 114-121, Abril 2020.
45. CHEN, Z. et al. TOPAS Monte Carlo simulation for a scanning proton therapy system in SPHIC. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 15, n. 1, p. 122-129, Março 2022.
46. PÉREZ-ANDÚJAR, A.; NEWHAUSER, W. D.; DELUCA JR., P. M. Contribution to Neutron Fluence and Neutron Absorbed Dose from Double Scattering Proton Therapy System Components. **Nuclear Technology**, v. 168, n. 3, p. 728-735, Maio 2009.
47. PÉREZ-ANDÚJAR, A.; NEWHAUSER, W. D.; DELUCA JR., P. M. Neutron production from beam-modifying devices in a modern double scattering proton therapy beam delivery system. **Physics in Medicine & Biology**, v. 54, n. 4, p. 993, Janeiro 2009.
48. YAN, H. et al. Accurate and Facile Determination of the Index of

Refraction of Organic Thin Films Near the 1s Absorption Edge. **Physical Review Letters**, v. 110, n. 17, p. 177401, Abril 2013.

49. HARDING, G. L.; DU, J. Design and properties of quartz-based Love wave acoustic sensors incorporating silicon dioxide and PMMA guiding layers. **Smart materials and structures**, v. 6, n. 6, p. 716, 1997.
50. VASILIEF, I.; GADIOU, R.; FRANKE, K. **The QtiPlot Handbook**. [S.l.]: [s.n.], 2008.
51. ANDERSON, H. H.; ZIEGLER, J. F. **The Stopping and Ranges of Ions in Matter**. Nova Iorque: Elsevier, v. 3, 2013.
52. JETTE, D.; CHEN, W. Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. **Physics in Medicine & Biology**, v. 56, n. 11, p. N131, 2011.
53. KIM, M. M. et al. Comparison of FLASH proton entrance and the spread-out bragg peak dose regions in the sparing of mouse intestinal crypts and in a pancreatic tumor model. **Cancers**, v. 13, n. 16, p. 4244, Agosto 2021.

APÊNDICE A

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foram utilizadas as seguintes palavras para pesquisa booleana, em ordem cronológica, sem restrição de ano, com prioridade para os artigos mais atuais (próximos ao ano de 2022): proton AND therapy, proton AND therapy AND simulation, proton AND therapy AND FLASH, proton AND therapy AND challenges, proton AND therapy AND neutron, proton AND therapy AND 3D AND printer, proton AND therapy AND eye AND phantom. O resultado do conhecimento adquirido na revisão bibliográfica pode ser lido ao decorrer desse capítulo, nos parágrafos que seguem.

A virada do século XIX para o século XX foi marcada por grandes avanços nas ciências, sobretudo na Física. Esses avanços ocorreram muito em função da quebra de diversos paradigmas. A física clássica, previsível e bem-comportada, deu lugar à física moderna. Especialmente nas áreas da física nuclear e das radiações, uma sucessão de descobertas tornou possível o que conhecemos hoje por radioterapia [1].

Segundo Grubbé, a história deve retornar ao ano de 1859 quando Julius Plücker, um físico alemão que estudou espectrometria de gases rarefeitos observou uma luz esverdeada na parede de um tubo ao passar uma corrente de alta voltagem por ele. Em 1875, auxiliado pela possibilidade de fazer tubos com vácuo, William Crookes nomeou o fenômeno observado por Plücker como raios catódicos. Philipp Lenard, aluno de Heinrich Hertz, realizou diversos experimentos com os raios catódicos. Ele descobriu que os raios catódicos atravessavam diversos materiais, inclusive a sua mão, e que poderia sensibilizar materiais, como um filme fotográfico, à distância. Finalmente, Röntgen reproduziu os experimentos de Lenard adicionando itens que viria a publicar em Berlim no dia 04 de janeiro de 1896. Hoje sabemos que os raios-x são gerados por elétrons desacelerados por um material, toda a parte física também será oportunamente discutida neste trabalho. Portanto, todos os cientistas que trabalharam com o tubo de Crookes, de certa forma também trabalharam com raios-x, 36 anos antes do seu anúncio [2,3].

Grubbé por si só merecia um capítulo à parte. O então fabricante de lâmpadas e tubo de Crookes de Chicago reproduzia os experimentos de Lenard diversas vezes. Grubbé é

considerado a primeira pessoa a sofrer os danos da radiação e a utilizá-la como tratamento. O último fato ocorreu a pedido de um jovem médico, Reuben Ludlam, que vislumbrou a possibilidade do tratamento de patologias ao examinar sua mão. Além disso, por conhecer, literalmente, na pele os danos causados pelos raios-x, ele alega ter sido o primeiro a utilizar folhas de chumbo cuidadosamente extraídas do fundo de uma caixa de um jogo de chá chinês [2,4]. Passados mais de 100 anos desde o primeiro tratamento, causar danos aos tecidos acometidos por patologias utilizando a radiação e poupar aqueles que são saudáveis é o que norteia a radioterapia até hoje.

Outros avanços importantes ocorreram no período após a segunda guerra mundial. Até então, os tratamentos com feixes de raios-x eram realizados com energia da ordem de centenas de quilovolts. A baixa penetração desta radiação, em comparação ao que viria nos anos posteriores, permitia apenas tratamentos superficiais. Com a tecnologia de válvulas desenvolvidas para radares aplicada aos aceleradores lineares foi possível acelerar os elétrons até energias mais altas e, assim, atingir maiores profundidades com partículas mais energéticas [5]. Desde então, diversas técnicas de aplicação de radioterapia com fótons foram e vêm sendo utilizadas para o tratamento de pacientes. A técnica convencional 2D, utiliza imagens planares para o planejamento e aplicação de campos em pares opostos [6]. A radioterapia conformacional 3D, onde o feixe é conformado (espacialmente) a fim de se aproximar o máximo possível do volume alvo do tratamento [7]. Já na radioterapia de intensidade modulada, a intensidade do feixe também é conformada por meio da uniformidade de intensidade do feixe [8,9]. Todas as técnicas evoluíram no sentido de manter o controle tumoral e reduzir a toxicidade em tecidos sadios. Vale dizer que diversas partículas de radiação também podem ser utilizadas na radioterapia, como partículas α , prótons, partículas β , elétrons e raios γ , obviamente alterando a técnica de aplicação.

O uso de prótons na medicina não é novidade, um dos primeiros artigos data do ano de 1946, quando Wilson propôs a utilização do feixe de altas energias. Até então pouco utilizado dada as limitações da época quanto à aceleração das partículas, não permitindo maior penetração do feixe. Entretanto, diversas melhorias nos aceleradores, parte delas utilizando-se da tecnologia de radares desenvolvida no período da segunda guerra mundial, permitiram um enorme avanço na energia final das partículas aceleradas [10].

Ainda assim, até a década de 80, a maioria dos pacientes encaminhados para tratamento com feixe de prótons possuíam tumores em profundidade rasa, como tumores no olho ou cabeça e pescoço. Esses tratamentos eram realizados com feixe de energia igual ou

inferior a 160 MeV. Posteriormente, o *Particle Radiation Medical Science Center* (PARMS) começou a utilizar feixes de 250 MeV extraídos de um feixe de 500 MeV do *National Laboratory for High Energy Physics* (KEK), que quando convertido para o feixe terapêutico alcançava a profundidade de 38 cm em água.

À época, o posicionamento para tumores superficiais era feito por meio de imagem de raios-x. O tratamento de tumores mais profundos demandou a implementação de um novo sistema de posicionamento em tempo real, que consistia em um sistema radioscópico incorporado à um tubo de raios-x, um intensificador de imagem e uma TV, o que resultou no primeiro *setup* de protonterapia guiada por imagem (IGPT) do mundo. Em 1988, o sistema obteve melhoria na questão da obtenção de imagens em tempo real, uma vez que foi implementado um tubo de raios-x de maior intensidade. Esta evolução possibilitou levar em consideração a respiração do paciente durante o tratamento. Todas essas melhorias contribuíram para o aumento na precisão e acurácia do tratamento [11].

A redução das incertezas relacionadas ao posicionamento do paciente e à entrega do feixe vêm sendo um desafio na radioterapia com prótons. Nairz et al. investigaram a acurácia do braço robótico de 6 eixos utilizados para posicionamento dos pacientes no *Heidelberg Ion Beam Therapy Center*. Os resultados são mostrados na Tabela 8. As incertezas avaliadas neste estudo estão dentro da aceitabilidade clínica. Além disso, a calibração dos braços robóticos exigiu um grande trabalho, uma vez que foi necessário analisar a variação causada pela alteração de carga na mesa de tratamento [12].

Tabela 8. Incertezas relacionadas ao posicionamento do paciente no quarto terapêutico de protonterapia. O quarto terapêutico 1 possui braço robótico não identificado e o quarto 2 possui um braço robótico da marca Siemens.

Quarto terapêutico	Incerteza translação (mm)	Incerteza rotação (°)
1	$\leq 0,73$	$\leq 0,026$
2	$\leq 0,53$	$\leq 0,026$

Fonte: Produzida pelo autor com base em tabela de dados de Nairz et al. [12].

Paganetti avaliou as incertezas no alcance dos prótons na radioterapia e o papel das simulações de Monte Carlo. Discutiu os fatores que são levados em consideração para o cálculo de incerteza do alcance do feixe, segundo a literatura, que são o posicionamento do paciente, detecção da superfície da pele, projeto do compensador, imageamento e resolução TC e a conversão de unidades de Hounsfield em *Stopping Power* [13]. Todos os itens e suas incertezas estão sumarizadas na Tabela 9.

Tabela 9. Estimativa do alcance do feixe de prótons e suas fontes e o potencial da redução das incertezas por Monte Carlo. As estimativas são números médios baseados em 1,5 desvios padrões. Casos extremos, como tratamento de pulmão, podem possuir incertezas maiores.

Fonte de incerteza no alcance	Incerteza avaliada sem o método de Monte Carlo	Incerteza avaliada com o método de Monte Carlo
Independente do cálculo de dose		
Medidas na água para o comissionamento	0,3 mm	$\pm 0,3$ mm
Projeto do compensador	0,2 mm	$\pm 0,2$ mm
Reprodutibilidade do feixe	0,2 mm	$\pm 0,2$ mm
Posicionamento do paciente	0,7 mm	$\pm 0,7$ mm
Dependente do cálculo de dose		
Biologia [^]	$+ \sim 0,8$ %	$+ \sim 0,8$ %
Imagem de TC e calibração	0,5 %	0,5 %
Conversão de TC para tecido	0,5 %	0,2 %
Tamanho da grid da TC	0,3 %	0,3 %
Energia média de excitação	1,5 %	1,5 %
Degradação do alcance; inomogeneidades complexas	0,7%	0,1 %
Degradação do alcance; inomogeneidades laterais locais*	2,5 %	0,1 %
Total (excluindo *, ^)	2,7 % + 1,2 mm	2,4 % + 1,2 mm
Total (excluindo ^)	4,6 % + 1,2 mm	2,4 % + 1,2 mm

Fonte: Tabela traduzida de dados compilados por Paganneti [13].

O estudo mostrou que existe uma grande incerteza causada pela conversão de unidades de Hounsfield em unidades relativas de *Stopping Power* ou composição do material. A matriz da TC certamente tem um papel importante, mas os efeitos só são presumidamente significantes em pulmão e, potencialmente, no osso ou na interface entre osso e tecido mole. As incertezas no *Stopping Power* são devidas principalmente ao valor I, mas também ao método de conversão de HU. A incerteza na relação de *Stopping Power* discutida (1,1-1,8%) inclui ambos [14]. Pode-se assumir uma incerteza de alcance na água de 1,2% causada apenas pelo valor I e, portanto, uma incerteza no tecido de talvez $\pm 1,5\%$, o que afeta todos os métodos de cálculo de dose igualmente. Além disso, existem incertezas relativas à biologia que não serão discutidas nesta revisão [13].

Na pesquisa realizada, ficou clara a discussão e preocupação sobre heterogeneidade, principalmente no tratamento do tecido pulmonar. Liao et al. realizaram uma revisão do status da terapia de partículas para câncer de pulmão, tratamento que apresenta grande toxicidade para os órgãos de risco. Em relação às vantagens dosimétricas do tratamento por meio de partículas carregadas, o uso da terapia de prótons com intensidade modulada permitiu que todas as medidas de tolerância ao tecido normal fossem mantidas abaixo ou nos mesmos níveis e a disseminação contralateral do pulmão em baixa dose foi melhor que a IMRT. A terapia de prótons com modulação de intensidade também forneceu uma melhor cobertura do volume-alvo do que a terapia de prótons por espalhamento passivo [15].

Por outro lado, também existem desafios na utilização de partículas carregadas. Em teoria, a grande vantagem da utilização de partículas carregadas é a deposição de dose mais localizada. Na prática, essa vantagem torna-se problemática no sentido da determinação exata da posição da deposição de dose. Isto é ainda mais importante no tratamento de câncer de pulmão, uma vez que existe a movimentação do tumor pela respiração do paciente. Além da revisão específica para cada estágio de tumor e resultados clínicos de tratamentos de altas doses para câncer de pulmão, o estudo encoraja estudos comparativos entre as terapias que utilizam partículas carregadas e partículas não carregadas [15].

Flatten et al. quantificaram os efeitos da degradação do pico de Bragg devido ao tecido pulmonar no planejamento do tratamento de pacientes com câncer pulmonar. Exploraram os efeitos de materiais para modulação para distribuição de dose no pulmão em protonterapia. O estudo comparou a otimização do planejamento por Monte Carlo considerando a degradação do pico de Bragg por dois cenários distintos. Os resultados mostraram que os efeitos são clinicamente toleráveis até um certo grau no contexto clínico, considerando que a maior fonte de incerteza do tratamento provém da incerteza da movimentação do paciente e a incerteza do alcance do feixe de prótons [16].

Engelsman et al. detalham os esforços para mitigar os efeitos (periódicos) dosimétricos da variação anatômica entre frações de tratamento. Os detalhes foram sumarizados na Tabela 10.

Tabela 10. Efeitos da movimentação na distribuição de dose na protonterapia (colunas) e estratégias adotadas (linhas). Eficácia das estratégias é marcada de “*” (pior) até “****” (melhor).

	<i>Dose blurring</i>	Deformação devido à variação anatômica	<i>Interplay effect</i>
Margens	**	*	*
Minimizar movimentos	***	***	***
<i>Rescanning</i>	*	**	**
<i>Tracking</i>	***	***	***
Planejamento robusto	**	**	*

Fonte: Tabela traduzida de Engelsman et al [17].

Dose blurring refere-se à suavização dos gradientes de dose devido à movimentação e é o menor dos 3 efeitos. Variação anatômica significa a flutuação na faixa do feixe de prótons no paciente devido, por exemplo, ao diafragma se movendo para o caminho do feixe. Finalmente, o *interplay effect* refere-se à interferência entre a varredura uniforme ou a estrutura temporal do PBS e o movimento do alvo e dos órgãos em risco. Ainda não foi alcançado o tratamento eficaz para todos os três efeitos no cenário clínico da rotina [17].

Atualmente, os tratamentos de prótons são “entregues” com técnicas de *passive scattering*, *uniform scattering* ou PBS. A existência de três técnicas sugere, por um lado, um campo em evolução e, por outro lado, que nenhum desses métodos é claramente superior aos demais para todas as indicações clínicas. Algumas propriedades relevantes dessas técnicas, agora disponíveis em sistemas comerciais de terapia com prótons, estão resumidas na tabela 4.

A terapia de prótons tem um tremendo potencial que é facilmente mostrado em condições de referência da física, como um tanque de água. No entanto, em muitos aspectos importantes (orientação da imagem, fluxo de trabalho etc.), ainda não é uma terapia madura quando se trata de lidar com incertezas relacionadas ao tratamento em pacientes, especialmente aquelas que afetam a faixa de prótons [17].

Outro assunto recorrente nos artigos é a preocupação com a dose secundária proveniente de nêutrons e fótons gerados da interação do feixe de prótons com a estrutura da linha de transporte do feixe. Matsumoto et al. usaram o código de Monte Carlo para transporte de partículas e íons pesados (PHITS) para modelar e simular a linha de tratamento do *National Cancer Center Hospital East*. Além do código em MC, também utilizaram um simulador computacional híbrido. Como resultado, a dose depositada por nêutrons originados no colimador é cerca de 30 vezes maior que a dose depositada por nêutrons originados na

linha de transporte do feixe. Portanto, o estudo sugere que a dose provocada pelos nêutrons secundários pode ser evitada com um projeto mais cuidadoso das estruturas da linha de transporte do feixe [18].

Tabela 11. Comparação qualitativa entre técnicas de entrega de feixe de prótons. As propriedades estão marcadas de “*” (pior) até “****” (melhor).

	<i>Passive Scattering</i>	<i>Uniform Scattering</i>	<i>Pencil-Beam Scanning</i>
Flexibilidade na modelagem da distribuição de dose	**	**	***
Conformidade de dose	**	**	***
Não necessidade/Necessidade reduzida de hardware para especificidade do paciente	*	*	***
Velocidade na mudança de energia	***	*	*
Velocidade na entrega de dose	***	**	**
Facilidade de comissionamento	*	**	**
Maturidade da técnica	***	**	*

Fonte: Tabela traduzida de Engelsman et al [17].

Por outro lado, Schneider et al. realizaram simulações em Monte Carlo, usando o código FLUKA, e medidas em simulador de água. O estudo tinha como objetivo analisar a dose equivalente depositada por nêutrons secundários durante um tratamento de protonterapia. Os resultados mostraram que a dose depositada no volume de tratamento corresponde a cerca de 1% da dose do tratamento e em volumes médios e grandes (fora da região de tratamento) eram aproximadamente 0,004 Sv e 0,002 Sv, respectivamente, por tratamento. Desse modo, o estudo mostrou que as doses na região de tratamento podem ser negligenciadas e que a maior dose na região de tratamento, quando comparada com a radioterapia com fótons, ainda é muito baixa considerando que o tratamento com feixe de prótons apresenta menor dose nos tecidos saudáveis [19].

Spread Out Bragg Peaks (SOBP) são usados na protonterapia para o tratamento de tumores. Particularmente para tumores oculares, o SOBP é modelado por meio de modificadores, colimadores e/ou conformadores para conformar o volume irradiado ao volume do tumor, geralmente menor que 1 cm³. Carnicer et al. desenvolveram e validaram ferramentas de dosimetria de filmes radiocrômicos e simulação de Monte Carlo para aquisição de distribuições de doses longitudinais absolutas e de alta resolução espacial em terapia oculares com prótons. Foi encontrada uma boa concordância entre diodo e filme (índice gama > 99%) e entre MC e filme (índice gama > 83%). No platô, a precisão da dose é melhor que 0,3% e as divergências máximas são de 5% na entrada do SOBP, para ambas as ferramentas. A inconveniência dos filmes é a alta dispersão de pixels (2,3%) e a incerteza no posicionamento do filme. O MCNPX superestima a deflexão angular da dispersão múltipla de Coulomb e envolve perfis laterais 0,5 mm mais largos com 20% de isodose. Portanto, ambas as ferramentas são potencialmente úteis para realizar a validação dosimétrica dos planejamentos clínicos. Trabalhos estão em andamento sob o regime de feixes com distribuições de dose mais complexas com gradientes de doses altas bem localizados [20]. Além disso, Devic escreveu sobre o futuro da dosimetria por filmes radiocrômicos citando que uma das aplicações ainda não muito exploradas é a utilização do filme como um dosímetro 3D. Folhas de filmes podem ser inseridas entre placas de simuladores plásticos ou de água ou até mesmo em simuladores antropomórficos. Por outro lado, ressalta como a dosimetria de grandes volumes é diretamente proporcional ao número de folhas de filmes a serem utilizadas para uma boa resolução, o que poderia inviabilizar o projeto. E ainda que estudos sistemáticos são necessários para comparar a precisão entre o filme experimental radiocrômico 3D e alternativas possíveis em campos com alto gradiente de radiação [21].

A impressão 3D é uma ferramenta cada vez mais difundida e utilizada na física médica. Assim, são crescentes os estudos sobre caracterização de material bem como estudos de uma nova aplicação da técnica. Lindsay et al. investigaram a aplicação de plásticos impressos na modulação da protonterapia. Foram realizadas medidas de resolução de impressão, densidade e stopping power de materiais provenientes de 2 métodos: *fused filament fabrication* (FFF) e PolyJetTM (PJ). Ambos os materiais apresentaram defeitos de impressão da ordem de 0,2 mm. Verificou-se que o FFF tem precisão de 0,1 mm, contém bolsas de ar em seu volume e possui um stopping power médio dependente da geometria. O PJ possui precisão de 0,05 mm, com uma densidade de material e um stopping power médio consistente com poli metacrilato de metila (PMMA) sólido. Além disso, ressalta que outros

estudos devem ser feitos com outros materiais e métodos de impressão e que devido aos defeitos gerando bordas afiadas, pode ser interessante projetar rodas moduladoras contínuas [22]. Esta última questão foi resolvida em trabalhos posteriores quando imprimiram rodas moduladoras sem “degraus”. As distribuições de dose de profundidade resultantes mostraram uniformidade aprimorada em relação aos modelos clássicos de “degraus”. Os resultados simulados implicam uma possível melhora na largura distal da penumbra; no entanto, são necessárias medições mais precisas para verificar completamente esse efeito [23].

A energia do feixe utilizado no tratamento foi aumentada gradativamente ao longo do tempo. Assim, um dos tratamentos mais antigos e estudados na protonterapia é o de tumores oculares, por poder ser tratado com baixas energias (em relação à energia usada em tumores mais profundos). Alghamdi et al. desenvolveram um modelo ocular de alta resolução que foi empregado usando um simulador antropomórfico à base de voxel geométrico 3D, obtido a partir do *Visible Human Project* (dados femininos). A segmentação manual do olho resultou em 15 estruturas identificadas. O *phantom* poderá ser utilizado para simular as interações do feixe de prótons com o olho usando o código MCNPX e os dados de seção nuclear disponíveis para calcular a distribuição da dose no gel ocular e nos órgãos adjacentes. O trabalho enfatizou o uso de um simulador realista para prever com precisão a deposição de dose por prótons [24].

Mahdipour e Mowlavi também desenvolveram um *phantom* de olho humano para a simulação de tratamento de tumores em Monte Carlo para uso no kit de ferramentas Geant4. Os perfis de dose total em profundidade para os feixes incidentes de prótons, alfa e carbono com os mesmos intervalos foram calculados no simulador. Usando o *phantom*, a dose e a energia depositada pelas partículas primárias e secundárias na terapia com íons para melanoma profundo de úvea foram calculadas. Na investigação clínica, foram comparadas SOBPs passivamente dispersas de feixes incidentes que cobrem o volume do tumor. Além disso, o fluxo de partículas secundárias e a distribuição lateral da dose depositada para os feixes primários de próton, alfa e carbono foram obtidos e comparados [25].

Por fim, em uma pesquisa durante a reunião anual de agosto de 2012 da Associação Americana de Físicos em Medicina, os delegados foram questionados sobre o que consideravam o principal obstáculo para os prótons para substituir os raios-x. Quase 20% dos delegados afirmaram que os prótons nunca substituirão os fótons. Entre os que responderam, aproximadamente a metade apontou como causa a incerteza do alcance e, a outra metade, para a vantagem clínica não comprovada de menor dose integral [26]. De fato, se o tratamento de

alvos em movimento já é um desafio na radioterapia por feixe de fótons, é ainda mais no caso do feixe de prótons devido ao tamanho do pico de Bragg. Considerando a incerteza atual nos resultados clínicos discutidos acima e as dificuldades na realização de ensaios clínicos, as pesquisas em física e radiobiologia devem reduzir a relação custo-benefício.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. PANDORA, H.; KALKANIS, G.; STAVROU, D. Quantum mechanics: a systemic component of the modern physics paradigm. **Physics Education**, v. 35, n. 6, p. 386-392, 2000.
2. LEDERMAN, M. The early history of radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology**, v. 7, n. 5, p. 639-648, 1981.
3. LENARD, P. Ueber Kathodenstrahlen in Gasen von atmosphärischem Druck un im äussersten Vacuum. **Annalen der Physik**, v. 287, n. 2, p. 225-267, 1894.
4. GRUBBÉ, E. H. Priority in the therapeutic use of X-rays. **Radiology**, v. 21, n. 2, p. 156-162, 1933.
5. DAVID, T.; JOHN, T. Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. **Physics in Medicine & Biology**, v. 51, n. 13, p. R343, 2006.
6. SHU-ZHEN, L. et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 80, n. 3, p. 661-668, 2011.
7. DUBOIS, J. B. General principles of conformational radiotherapy: Principes generaux de la radiotherapie de conformation. **Cancer Radiotherapié**, v. 2, n. 1, Janeiro 1998.
8. INTENSITY MODULATED RADIATION THERAPY COLLABORATIVE WORKING GROUP. Intensity-modulated radiotherapy:

- current status and issues of interest. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**, v. 51, n. 4, p. 800-914, 2001.
9. TAYLOR, A.; POWELL, M. E. Intensity-modulated radiotherapy—what is it? **Cancer Imaging**, v. 4, n. 2, p. 68, 2004.
 10. WILSON, R. R. Radiological Use of Fast Protons. **Radiology**, v. 47, n. 5, p. 487-491, 1946.
 11. TSUBOI, K.; SAKAE, T.; GERELCHULUUN, A. (Eds.). **Proton Beam Radiotherapy: Physics and Biology**. 1. ed. [S.l.]: Springer Singapore, 2020.
 12. NAIRZ, O. et al. Accuracy of robotic patient positioners used in ion beam therapy. **Radiation Oncology**, v. 8, n. 1, p. 1-7, Maio 2013. ISSN <https://doi.org/10.1186/1748-717X-8-124>.
 13. PAGANETTI, H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. **Physics in Medicine & Biology**, v. 57, n. 11, p. R99, Maio 2012. ISSN <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/R99>.
 14. SCHAFFNER, B.; PEDRONI, E. The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power. **Physics in Medicine & Biology**, v. 43, n. 6, p. 1579, 1998.
 15. LIAO, Z.; LIN, S. H.; COX, J. D. Status of particle therapy for lung cancer. **Acta Oncologica**, v. 50, n. 6, p. 745-756, Maio 2011. ISSN <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.590148>.
 16. FLATTEN, V. et al. Quantification of the dependencies of the Bragg peak degradation due to lung tissue in proton therapy on a CT-based lung tumor phantom. **Physics in Medicine & Biology**, v. 14, n. 1, p. 1-15, Agosto 2019. ISSN <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab2611>.
 17. ENGELSMAN, M.; SHWARZ, M.; DONG, L. Physics Controversies in Proton Therapy. **Seminars in Radiation Oncology**, v. 23, n. 2, p. 88-96, Abril 2013. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.11.003>.

18. MATSUMOTO, S. et al. Secondary Neutron Doses to Pediatric Patients During Intracranial Proton Therapy: Monte Carlo Simulation of the Neutron Energy Spectrum and its Organ Doses. **Health Physics**, v. 110, n. 4, p. 380-386, Abril 2016. ISSN doi: 10.1097/HP.0000000000000461.
19. SCHNEIDER, U. et al. Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, v. 53, n. 1, p. 244-251, Maio 2002. ISSN [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)02826-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)02826-7).
20. CARNICER, A. et al. Development and validation of radiochromic film dosimetry and Monte Carlo simulation tools for acquisition of absolute, high-spatial resolution longitudinal dose distributions in ocular proton therapy. **Radiation Measurements**, v. 59, p. 225-232, Dezembro 2013. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.06.011>.
21. DEVIC, S. Radiochromic film dosimetry: Past, present, and future. **Physica Medica**, v. 27, n. 3, p. 122-134, Julho 2011. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2010.10.001>.
22. LINDSAY, C. et al. 3D printed plastics for beam modulation in proton therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 60, n. 23, p. N231, Maio 2015. ISSN <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/11/N231>.
23. LINDSAY, C. et al. Design and application of 3D-printed stepless beam modulators in proton therapy. **Physics in Medicine & Biology**, v. 61, n. 11, p. N27, Maio 2016. ISSN <https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/11/N276>.
24. ALGHAMDI, A. A. et al. A high-resolution anthropomorphic voxel-based tomographic phantom for proton therapy of the eye. **Physics in Medicine & Biology**, v. 52, n. 2, p. N51, Janeiro 2007. ISSN <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/2/N02>.
25. MAHDIPOUR, S. A.; MOWLAVI, A. A. Ion therapy for uveal melanoma in new human eye phantom based on GEANT4 toolkit. **Medical Dosimetry**, v. 41, n. 2, p. 118-125, Abril 2016. ISSN <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2015.10.005>.

26. GOLNIK, C. et al. A compton imaging prototype for range verification in particle therapy. **2013 3rd International Conference on Advancements in Nuclear Instrumentation, Measurement Methods and their Applications**, Marselha, 30 Janeiro 2014. 1-2.

APÊNDICE B

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Schneider	Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy	1995	Proton Radiography	Investigar a radiografia por prótons para ser utilizada como controle de qualidade.
Schaffner	The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power	1998	Proton Therapy Range	Usar e discutir o método estequiométrico apresentado por Schneider et al (1996) para criar a curva de calibração (CT-HU x SP). O segundo objetivo deste trabalho é investigar a precisão geral do controle de alcance dos feixes de prótons no corpo humano usando esta calibração estequiométrica.
Schaffner	Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation	1999	Proton Therapy Dosimetry	Um feixe de <i>pencil beam</i> , bem como duas versões modificadas do feixe de varredura PSI original, foram desenvolvidos para a técnica de varredura pontual PSI. Seus resultados foram avaliados comparando-os com os resultados do código PSI Monte Carlo (Tourovsky et al 1993) para uma interface de densidade idealizada (uma placa de osso na água) e situações anatômicas.
Miralbell	Potential Reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors	2002	Proton Therapy in Pediatrics	Para avaliar a influência potencial da distribuição de dose melhorada com feixes de prótons em comparação com feixes de raios-X convencionais ou modulados por intensidade (IM) na incidência de cânceres secundários induzidos por tratamento em oncologia pediátrica.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Fippel	A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy	2004	Proton Therapy	Um código Monte Carlo (VMCpro) para o planejamento do tratamento na terapia por feixe de prótons do câncer é apresentado. É baseado nas ideias do algoritmo Voxel Monte Carlo para fótons e elétrons e é aplicável ao tecido humano para energias clínicas de prótons. A implementação de interações eletromagnéticas e nucleares é descrita.
Cianguru	Benchmarking analytical calculations of proton doses in hereogeneous matter	2005	Proton Therapy Dosimetry	Determinar a acurácia da ferramenta computacional proposta comparando-a com o experimento e simulação em MC.
Soukup	A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulation	2005	Proton Therapy Simulation	Avaliação do algoritmo <i>pencil beam</i> para uso clínico.
Geithner	Calculation of stopping power ratios for carbon ion dosimetry	2006	Outro	Calcular o <i>stopping power</i> do feixe de íons de carbono.
Jarlskog	Assessment of organ-specific neutron equivalent doses in proton therapy using computational whole-body age-dependent voxel phantoms	2008	Proton Therapy Dosimetry	Quantificar a dose equivalente ao tecido devido a nêutrons secundários em pacientes pediátricos e adultos tratados com terapia de prótons para lesões cerebrais.
Titt	Assessment of the accuracy of an MCNPX-based Monte Carlo simulation model for predicting three-dimensional absorbed dose distributions	2008	Proton Therapy Simulation	Comparar doses de profundidade simuladas de Monte Carlo e perfis laterais com dados medidos para uma magnitude de parâmetros de feixe.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Merchant	Proton Beam Therapy in Pediatric Oncology	2009	Proton Therapy in Pediatrics	Otimizar outros aspectos críticos da radioterapia e do tratamento e acompanhamento do câncer, que são necessários para alcançar o controle da doença e sobrevivência de alta qualidade.
Moyers	Ion stopping powers and CT numbers	2010	Outro	Fornecer uma compilação dos resultados de estudos anteriores para uso por futuros planejadores de tratamento, projetistas de linhas de luz e projetistas de espaçonaves. RLSPs medidos para vários materiais de teste são comparados com suas densidades físicas (PDs), REDs, RLSPs calculados ou da literatura, números kVXCT em escala (SkVXCTNs), números de MVXCT em escala (SMVXCTNs) e WEQs usando a relação de conversão de kV TPS padrão e uma nova relação de conversão MV.
Matsuura	Apparent absence of a proton beam dose rate effect and possible differences in RBE between Bragg peak and plateau	2010	Proton FLASH Radiotherapy	Estudar a curva de sobrevivência e RBE (relative biological effectiveness) de taxa de dose ultra-alta em feixes de prótons e sua dependência de LET (linear energy transfer).
Zenklusen	Preliminary investigations for the option to use fast uniform scanning with compensators on a gantry designed for IMPT	2011	Proton Therapy	Explorar a possibilidade de administrar a dose para terapia de prótons com varredura uniforme rápida em um gantry projetado principalmente para a entrega de varredura de feixe conformado e IMPT.
España	Uncertainties in planned dose due to the limited voxel size of the planning CT when treating lung tumors with proton therapy	2011	Proton Therapy Uncertainties	Quantificar os efeitos, no tratamento, da falta de resolução da imagem de CT usada no planejamento.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Wilson	Revisiting the ultra-high dose rate effect: implications for charged particle radiotherapy using protons and light ions	2012	Flash Radiotherapy	Investigação da radiobiologia por trás da terapia FLASH e consideração de possíveis aplicações para hadronterapia.
Moteabbed	Comparison of whole-body phantom designs to estimate organ equivalent neutron doses for secondary cancer risk assessment in proton therapy	2012	Proton Therapy Dosimetry	Investigar se representações mais precisas da anatomia do paciente, usando simuladores de corpo inteiro mais específicos do paciente, aumentam significativamente a precisão das simulações de dose de órgão fora do campo em radioterapia de prótons.
Park	A beam-specific planning target volume (PTV) design for proton therapy to account for setup and range uncertainties	2012	Proton Therapy Range	Relatar um método para projetar explicitamente um volume alvo de planejamento (PTV) para o planejamento de tratamento e avaliação em meios heterogêneos para terapia de prótons por espalhamento passivo e terapia de prótons por feixe de varredura usando otimização de campo único (SFO).
Bentefour	Effect of tissue heterogeneity on an in vivo range verification technique for proton therapy	2012	Proton Therapy Range	Avaliar o potencial da medida de dose durante protonterapia baseado em espalhamento passivo do feixe para verificação do range.
Zhang	Comparison of risk of radiogenic second cancer following photon and proton craniospinal irradiation for a pediatric medulloblastoma patient	2013	Proton Therapy Head and Neck	Comparar as terapias de prótons e fótons em termos do risco previsto de segundo câncer para um paciente com meduloblastoma de 4 anos que recebeu irradiação cranioespinhal (CSI).

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Merchant	Clinical Controversies: Proton Therapy for Pediatric Tumors	2013	Proton Therapy in Pediatrics	Revisão dos dados atuais sobre o resultado da terapia com prótons em uma variedade de tumores pediátricos e compara-os com os resultados frequentemente excelentes da terapia com fótons no contexto do tratamento multidisciplinar do câncer infantil.
Seco	Proton arc reduces range uncertainty effects and improves conformality compared with photon volumetric modulated arc therapy in stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer	2013	Proton Therapy Lungs	Descrever a vantagem dosimétrica teórica da radioterapia por arco de prótons.
Knopf	In vivo proton range verification: a review	2013	Proton Therapy Range	Descrever e comparar métodos de verificação de faixa de prótons de última geração in vivo atualmente sendo propostos, desenvolvidos ou implementados clinicamente.
McGovern	Embryonal Brain Tumors	2014	Outro	Esta revisão descreve o papel da radiação em geral e da terapia de prótons em particular para o tratamento de meduloblastoma, tumores neuroectodérmicos primitivos do sistema nervoso central, tumores teratóides/rabdóides atípicos e o tumor embrionário recentemente descrito com rosetas multicamadas.
Zlobinskaya	The effects of ultra-high dose rate proton irradiation on growth delay in the treatment of human tumor xenografts in nude mice	2014	Proton FLASH Radiotherapy	A aceleração de íons movida a laser difere das fontes convencionais de prótons por sua taxa de dose ultra alta, cujo impacto radiobiológico deve ser investigado exaustivamente antes de adotar os conceitos de dosagem clínica atuais.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Phillips	Computing proton dose to irregularly moving targets	2014	Proton Therapy	Este artigo descreve um método para calcular a dose entregue a alvos que se movem irregularmente com base em formas de onda 1D ou 3D capturadas no momento da entrega.
Courneyea	Optimizing mini-ridge filter thickness to reduce proton treatment times in a spot-scanning synchrotron system	2014	Proton Therapy	Estudar os contribuintes para o tempo de tratamento como uma função da espessura do Mini-Ridge Filter (MRF) para determinar a escolha ideal de apneia para o tratamento de tumores pulmonares em uma máquina de varredura de pontos baseada em sincrotron.
Hamstra	Proton Therapy: Current evidence, challenges, and future plans	2014	Proton Therapy	Ampliar o debate avaliando o estado atual da pesquisa e o nível de evidência para o uso da terapia de prótons em vários locais de doença, cada um dos quais pode ter desafios físicos, biológicos e clínicos únicos no uso de esta tecnologia em evolução.
Eaton	The use of proton therapy in the treatment of benign or low-grade pediatric brain tumors	2014	Proton Therapy	Revisar a literatura atual avaliando o uso de PRT em tumores pediátricos do sistema nervoso central benigno e de baixo grau, como glioma de baixo grau, craniofaringioma eependimoma.
Jia	Evaluation of energy deposition and secondary particle production in proton therapy of brain using a slab head phantom	2014	Proton Therapy Dosimetry	Avaliar a deposição de energia de prótons no cérebro humano e calcular a dose de nêutrons e prótons secundários na protonterapia.
Ahn	The use of proton therapy in the treatment of head and neck cancers	2014	Proton Therapy Head and Neck	Enfocar os detalhes técnicos da implementação clínica da terapia por prótons, revisar as aplicações atuais da terapia por prótons e discutimos os desafios e direções futuras.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
McMullen	Practical aspects of pediatric proton radiation therapy	2014	Proton Therapy in Pediatrics	Revisar a experiência do Indiana University Health Proton Therapy Center em relação aos benefícios e desvantagens da PrT para pacientes pediátricos.
Rombi	Proton radiotherapy for pediatric tumors: Review of first clinical results	2014	Proton Therapy in Pediatrics	A revisão apresenta o estado da arte da terapia de prótons no tratamento de malignidades pediátricas.
Simone	The use of proton therapy in the treatment of lung cancers	2014	Proton Therapy Lungs	Esta revisão discute os fundamentos e os usos atuais da terapia com prótons para tratar o câncer de pulmão e destaca os principais estudos da terapia com prótons para tratar NSCLC em estágio inicial e localmente avançado.
Favaudon	Radiothérapie "flash" à très haut débit de dose: un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains?	2015	Flash Radiotherapy	Desenvolver uma metodologia ("flash") que permite que camundongos sejam irradiados em um tempo muito curto (menos de 500 ms) a uma taxa de dosagem elevada (maior ou igual a 40 Gy/s).
Prall	Towards proton therapy and radiography at FAIR	2015	Proton Radiography	Prótons GeV também podem ser usados para direcionamento em radiocirurgia estereotáxica guiada por imagem. O objetivo foi demonstrar experimentalmente o potencial de prótons GeV para imagens de amostras biológicas usando prótons $E = 0,8$ GeV e a configuração pRad no Laboratório Nacional de Los Alamos (LANL).
Newhauser	The Physics of proton therapy	2015	Proton Therapy	Este artigo revisa os aspectos básicos da física da terapia de prótons, incluindo mecanismos de interação de prótons, cálculos de transporte de prótons, a determinação da dose de radiações terapêuticas e parasitas e design de proteção.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Farah	Configuration and validation of an analytical model predicting secondary neutron radiation in proton therapy using Monte Carlo simulations and experimental measurements	2015	Proton Therapy Neutrons	Este estudo se concentra na configuração e validação de um modelo analítico que prevê o vazamento de doses de nêutrons na terapia de prótons.
Durante	Nuclear Physics in particle therapy: a review	2016	Particle Therapy	Revisar as bases físicas e questões abertas.
Moteabbed	Impact of spot size and beam-shaping devices on the treatment plan quality for pencil beam scanning proton therapy	2016	Proton Therapy	Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto clínico do tamanho do ponto e da adição de aberturas e compensadores de alcance na qualidade do tratamento da terapia de prótons por varredura de feixe de lápis (PBS) e definir quando o PBS pode melhorar a terapia de dispersão passiva de prótons (PSPT).
Janssens	Sensitivity study of prompt gamma imaging of scanned beam proton therapy in heterogeneous anatomies	2016	Proton Therapy Heterogeneity	Investigar o uso de um algoritmo de predição analítica rápida na avaliação da acurácia da estimativa da posição do pico de Bragg utilizando imagens <i>prompt gamma</i> em anatomias realísticas.
Leroy	Proton therapy in children - A systematic review of clinical effectiveness in 15 pediatric cancers	2016	Proton Therapy in Pediatrics	Investigar e documentar como a vantagem teórica da protonterapia em termos de distribuição de dose se traduz em benefícios clínicos.
Mares	A comprehensive spectrometry study of a stray neutron radiation field in scanning proton therapy	2016	Proton Therapy Neutrons	O objetivo deste estudo é caracterizar o campo de radiação de nêutrons perdidos na terapia de prótons de varredura considerando um simulador antropomórfico pediátrico e uma condição de feixe clinicamente relevante.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Matsumoto	Secondary neutron doses to pediatric patients during intracranial proton therapy: Monte Carlo simulation of the neutron energy spectrum and its organ doses	2016	Proton Therapy Neutrons	Avaliação de nêutrons secundários gerados pela interação do feixe de prótons com a estrutura da linha de feixe de tratamento.
Grimes	An approximate analytical solution of the Bethe equation for charged particles in the radiotherapeutic	2017	Particle Therapy	Começam da física fundamental na forma da equação de Bethe para produzir uma nova solução analítica aproximada para o alcance das partículas, energia e transferência linear de energia (LET).
Lin	Monte Carlo simulations for angular and spatial distributions in therapeutic-energy proton beams	2017	Proton Therapy	Comparar as distribuições angulares e espaciais de feixes de prótons de energia terapêutica obtidas a partir dos códigos de Monte Carlo FLUKA, GEANT4 e MCNP6.
Paganetti	Proton Beam Therapy	2017	Proton Therapy	Esta revisão primeiro avalia os fundamentos da física e tecnologia da terapia de prótons e, em seguida, descreve alguns dos desafios físicos, biológicos e clínicos atuais.
Saini	Dosimetric evaluation of a commercial proton spot scanning Monte-Carlo dose algorithm: comparisons against measurements and simulations	2017	Proton Therapy Dosimetry Simulation	Fornecer uma validação de um algoritmo entre medições experimentais em phantom e simulações no pacote de software GATE / GEANT4. Comparar o desempenho do algoritmo analítico RayStation (RSPBA) com o algoritmo RS-MC.
Islam	Measurement and simulation of secondary neutrons from uniform scanning proton beams in proton radiotherapy	2017	Proton Therapy Neutrons	Investigar o equivalente da dose de nêutrons fora do campo de tratamento de prótons primário como uma função da distância ao isocentro e do ângulo em relação ao eixo central.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Jones	Acoustic-based proton range verification in heterogeneous tissue: Simulation studies	2017	Proton Therapy Range	O método de simulação baseado em TC é proposto e aplicado a um caso de fígado e próstata para modelar os efeitos da heterogeneidade do tecido na amplitude protoacústica e na precisão da verificação do alcance do tempo de voo.
Kry	Measurement and calculation of doses outside the treated volume from external-beam radiation therapy	2017	Radiation Therapy	Destaca as principais preocupações com a radiação não-alvo, fornece uma estimativa aproximada de doses associadas a diferentes abordagens de tratamento na prática clínica, discute o uso de dosímetros para medir doses de fótons, elétrons e nêutrons, discute o uso de técnicas de cálculo para avaliações dosimétricas, destaques técnicos que podem ser consideradas para reduzir as doses não-alvo, discute o relatório da dose e faz recomendações para a prática clínica e de pesquisa.
Landry	Current state and future applications of radiological image guidance for particle therapy	2018	Particle Therapy	Apresentar uma breve visão geral da orientação por imagem radiológica na radioterapia por fótons, enfatizando o fato de que a radioterapia baseada em linac ultrapassou a terapia de partículas na adoção da orientação por imagem volumétrica.
Parodi	In vivo range verification in particle therapy	2018	Particle Therapy Range	Esta contribuição analisa criticamente os métodos em desenvolvimento ou testes clínicos para verificação da terapia iônica, com base na faixa de pré-tratamento e sondagem de tecidos, bem como a detecção de emissões secundárias ou alterações fisiológicas durante e após o tratamento, tentando separar as abordagens de aplicabilidade geral daquelas mais específicas a certas localizações anatômicas.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Patriarca	Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system	2018	Proton FLASH Radiotherapy	Descrição dos desenvolvimentos necessários para investigar a biologia por trás da irradiação FLASH usando um sistema clínico de protonterapia comercialmente disponível.
Smith	Secondary neutron dose from a dynamic collimation system during intracranial pencil beam scanning proton therapy: A Monte Carlo investigation	2018	Proton Therapy Neutrons	Este estudo investiga as taxas de dose de nêutrons secundários para a dose uniforme de campo único (SFUD) e tratamentos de terapia de prótons com intensidade modulada.
Pausch	Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges	2018	Proton Therapy Range	O artigo analisa abordagens recentes com foco em métodos baseados em <i>prompt gamma</i> para verificação do alcance dos prótons e aponta para desafios que não foram discutidos com a profundidade e o rigor necessários em muitas publicações (mesmo recentes): Primeiro, a estrutura de tempo macro dos feixes de tratamento nas instalações de terapia de prótons comuns requerem sistemas de detecção com tolerância de carga extrema, capacidade de rendimento e estabilidade contra saltos de carga. Em segundo lugar, o período disponível para verificar o intervalo de um único ponto de feixe <i>pencil</i> é da ordem de milissegundos, o que limita o número de eventos <i>prompt gamma</i> que podem ser detectados e processados.
Bourhis	Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?	2019	Flash Radiotherapy	Resume os principais dados que suportam a fase clínica de FLASH-RT e exploram sua viabilidade, os principais parâmetros de irradiação e as tecnologias potenciais necessárias para uma fase clínica bem-sucedida.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Buonanno	Biological effects in norma cells exposed to FLASH dose protons	2019	Proton FLASH Radiotherapy	Investigar os efeitos FLASH com feixe de prótons.
Diffenderfer	Design, Implementation, and in vivo validation of a novel proton FLASH radiation therapy system	2019	Proton FLASH Radiotherapy	Descrição de um novo aparato de protonterapia FLASH que utiliza espalhamento duplo de prótons com o auxílio de tomografia computadorizada, fornecendo o primeiro sistema de radioproteção de tecidos normais por FLASH.
Beyreuther	Feasibility of proton FLASH effect tested by zebrafish embryo irradiation	2019	Proton FLASH Radiotherapy	Avaliação da viabilidade da protonterapia FLASH em relação ao efeito de proteção do tecido normal por sua irradiação.
Reindl	pMB FLASH – status and perspectives of combining proton minibeam with FLASH radiotherapy	2019	Proton FLASH Radiotherapy	Explicação dos princípios físicos e biológicos relativos à distribuição da dose e efeitos de cura. Análise da viabilidade técnica e das limitações através de simulações e estudos pré-clínicos, além de apontar novas maneiras de atingir a dose desejada para tumores. Discussão das oportunidades que o FLASH pode emergir, como hipofracionamento e combinação com imunoterapia.
Van de Water	Towards FLASH proton therapy: the impact of treatment planning and machine characteristics on achievable dose rates	2019	Proton FLASH Radiotherapy	Avaliação das taxas de dose instantânea espacialmente variáveis para diferentes estratégias de planejamento e cenários de entrega de protonterapia modulada por intensidade e compará-las com as taxas de dose FLASH.
Maes	Parametric characterization of penumbra reduction for aperture-collimated pencil beam scanning (PBS) proton therapy	2019	Proton Therapy	Este estudo caracterizou a variação na magnitude da penumbra lateral para campos PBS colimados e não colimados versus os parâmetros do gap de ar, profundidade e espessura do range shifter.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Schreuder	Proton therapy delivery: What is needed in the next ten years?	2019	Proton Therapy	Resume os principais avanços tecnológicos em relação à entrega de feixes que agora estão prontos para implementação em massa na terapia de prótons e incentiva os fornecedores a colocá-los no mercado para beneficiar a população com câncer em todo o mundo.
Lomax	Myths and realities of range uncertainty	2019	Proton Therapy Range	Colocar a incerteza de alcance no contexto clínico e tentar eliminar algumas das afirmações mais exageradas feitas quanto às suas consequências.
Liu	Range and dose verification in proton therapy using proton-induced positron emitters and recurrent neural networks (RNNs)	2019	Proton Therapy Range e Proton Therapy Dosimetry	Devido à correlação não linear entre a distribuição de dose e a distribuição de atividade dos emissores de pósitrons, tem como objetivo estabelecer esta relação usando modelos de redes neurais recorrentes (LSTM, BiLSTM, GRU, BiGRU e Seq2seq).
Hughes	FLASH radiotherapy: current knowledge and future insights using proton-beam therapy	2020	Flash Radiotherapy	Resumo da pesquisa da radioterapia FLASH até o momento e as teorias atuais por trás deste método, com ênfase no potencial futuro da protonterapia FLASH.
Griffin	History and current perspectives on the biological effects of high-dose spatial fractionation and high dose-rate approaches: GRID, Microbeam & FLASH radiotherapy	2020	Flash Radiotherapy	Discussão do desenvolvimento histórico e biológico da base dos métodos de radioterapia GRID, microbeam e FLASH como modalidades avançadas terapêuticas que têm grande potencial para ampla implementação clínica no futuro.
Van Marlen	Bringing FLASH to the clinic: treatment planning considerations for ultrahigh dose-rate proton beams	2020	Proton FLASH Radiotherapy	Investigação sistemática da taxa de dose, sua distribuição e tempo de entrega para planos FLASH de prótons usando irradiação pulmonar estereotóxica como o paradigma.

AUTOR PRINCIPAL	TÍTULO	ANO	ASSUNTO	OBJETIVO
Gao	Simultaneous dose and rate optimization (SDDRO) for FLASH proton therapy	2020	Proton FLASH Radiotherapy	Desenvolvimento de um novo método de otimização de tratamento, ou seja, otimização da dose e dosimetria (SDDRO).
Jolly	Technical challenges for FLASH proton therapy	2020	Proton FLASH Radiotherapy	Análise da limitação da tecnologia e parâmetros necessários para se realizar a radioterapia FLASH com prótons.

APÊNDICE C

Energia (MeV)	Dose relativa	Incerteza	Energia (MeV)	Dose relativa	Incerteza
0,05	1,0000000	9E-07	5,15	0,00028206	1E-08
0,15	0,1433497	4E-07	5,25	0,00023556	1E-08
0,25	0,0784912	3E-07	5,35	0,00020004	1E-08
0,35	0,0549187	2E-07	5,45	0,00020087	1E-08
0,45	0,0455134	2E-07	5,55	0,000114229	9E-09
0,55	0,0338712	2E-07	5,65	0,000113145	8E-09
0,65	0,0263976	2E-07	5,75	0,00016228	1E-08
0,75	0,0194833	1E-07	5,85	0,000039748	5E-09
0,85	0,0166181	1E-07	5,95	0,000119959	8E-09
0,95	0,0124250	1E-07	6,05	0,000113419	9E-09
1,05	0,01028067	9E-08	6,15	0,00017523	1E-08
1,15	0,00946931	9E-08	6,25	0,00014737	1E-08
1,25	0,00690343	8E-08	6,35	0,00010760	1E-08
1,35	0,00643299	7E-08	6,45	0,00021990	2E-08
1,45	0,00550408	7E-08	6,55	0,00020303	1E-08
1,55	0,00467953	7E-08	6,65	0,000119706	9E-09
1,65	0,00371546	6E-08	6,75	0,000046131	6E-09
1,75	0,00275760	5E-08	6,85	0,00013545	1E-08
1,85	0,00235486	5E-08	6,95	0,000089620	7E-09
1,95	0,00259383	5E-08	7,05	0,000035327	4E-09
2,05	0,00179884	4E-08	7,15	0,000042833	4E-09
2,15	0,00202259	4E-08	7,25	0,00014021	1E-08
2,25	0,00230814	5E-08	7,35	0,000081206	7E-09
2,35	0,00151717	4E-08	7,45	0,00013259	1E-08
2,45	0,00156909	4E-08	7,55	0	0E+00
2,55	0,00144699	4E-08	7,65	0,000007612	1E-09
2,65	0,00125585	3E-08	7,75	0,000081956	7E-09
2,75	0,00103804	3E-08	7,85	0,000032973	4E-09
2,85	0,00078054	3E-08	7,95	0,00013884	1E-08
2,95	0,00101769	3E-08	8,05	0,000039475	5E-09
3,05	0,00101938	3E-08	8,15	0,000087574	9E-09
3,15	0,00062869	2E-08	8,25	0,000031934	4E-09
3,25	0,00092270	3E-08	8,35	0,000077899	7E-09
3,35	0,00056176	2E-08	8,45	0,000045343	4E-09
3,45	0,00065251	2E-08	8,55	0,000106128	9E-09
3,55	0,00041080	2E-08	8,65	0,000029135	3E-09
3,65	0,00062600	2E-08	8,75	0,000097372	9E-09
3,75	0,00055078	2E-08	8,85	0,00012775	2E-08
3,85	0,00031776	1E-08	8,95	0,000063172	6E-09

Energia (MeV)	Dose relativa	Incerteza
3,95	0,00030794	1E-08
4,05	0,00060312	2E-08
4,15	0,000162616	9E-09
4,25	0,00053229	2E-08
4,35	0,00039468	2E-08
4,45	0,00042310	2E-08
4,55	0,00044315	2E-08
4,65	0,00023071	1E-08
4,75	0,00017018	1E-08
4,85	0,000102757	7E-09
4,95	0,00024771	1E-08
5,05	0,00020957	1E-08

Energia (MeV)	Dose relativa	Incerteza
9,05	0,000023759	4E-09
9,15	0,000009990	2E-09
9,25	0,0000045038	8E-10
9,35	0,000071503	7E-09
9,45	0,000025201	4E-09
9,55	0,000048716	5E-09
9,65	0,000080332	7E-09
9,75	0,000049323	7E-09
9,85	0	0E+00
9,95	0	0E+00