

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA MECÂNICA

**MODELO PARAMÉTRICO PARA O CONTROLE DA GEOMETRIA  
FÍSICA DOS FEIXES DE ÍONS PESADOS NOS PROCEDIMENTOS DE  
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO**

por

Priscila Chaves

Dissertação para obtenção do Título de  
Mestre em Engenharia

Porto Alegre, abril de 2008

**MODELO PARAMÉTRICO PARA O CONTROLE DA GEOMETRIA  
FÍSICA DOS FEIXES DE ÍONS PESADOS NOS PROCEDIMENTOS DE  
TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO**

por

Priscila Chaves

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, PROMEC, da Escola de Engenharia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Título de

Mestre em Engenharia

Área de Concentração: Fenômenos de Transporte

Orientador: Prof. Dr. Volnei Borges

Aprovada por:

Prof. Ph.D. Bardo Ernst Josef Bodmann, PROMEC/UFRGS

Prof. Dr. Dimiter Hadjimichef, UFPel

Prof. Dr. Jorge Rodolfo Silva Zabadal, PROMEC/UFRGS

Prof. Dr. Flávio José Lorini  
Coordenador do PROMEC

Porto Alegre, 14 de abril de 2008.

“O único homem que está isento de erros é aquele que não arrisca acertar.”  
**Albert Einstein (1879 - 1955)**

“Aos meus avós, América Achutti Trevisan (*in memorian*) e Hygino Trevisan (*in memorian*), pelo apoio e amor dedicado.”

## AGRADECIMENTOS

Durante este trabalho, diversas pessoas contribuíram de formas direta e indireta, e por esta razão não posso deixar de expressar os meus mais sinceros agradecimentos:

À Deus, primeiramente, por ter me dado a vida e sustento, principalmente no dias difíceis.

Agradeço ao professor Dr. Volnei Borges pela orientação neste trabalho, que influenciou na minha vida profissional e pessoal e, acima de tudo, pela sua valiosa amizade.

Agradeço a todos os meus professores da graduação pela minha formação acadêmica.

À minha mãe, Eluza Helena Chaves, à minha vó, América Achutti Trevisan (*in memorian*) e ao meu vô, Hygino Trevisan (*in memorian*) que sempre me deram o apoio e compreensão necessários para que pudesse estudar e pela minha formação de modo geral.

Ao meu namorado Ricardo Panta, pelo apoio em todos os momentos, assim como pela paciência em discutir assuntos que não eram diretamente da sua área.

À todos aqueles que me apoiaram de uma maneira ou outra, família, amigos, colegas, ou seja, a todos que torceram e acreditaram em mim.

À CAPES pelo suporte financeiro e ao PROMEC representado em seu corpo de funcionários e docentes.

## RESUMO

### MODELO PARAMÉTRICO PARA O CONTROLE DA GEOMETRIA FÍSICA DOS FEIXES DE ÍONS PESADOS NOS PROCEDIMENTOS DE TRATAMENTO DE CÂNCER DE PULMÃO

No presente trabalho apresenta-se a hadronterapia no contexto do tratamento de radioterapia, que utiliza feixes de íons pesados. Este último tem uma dose ideal para o tratamento de tumores no interior de órgãos humanos e/ou localizados próximos aos órgãos críticos. Além disso, este tipo de terapia aplica-se aos casos em que não há eficiência da radioterapia convencional com fótons ou elétrons. Os feixes de carbono ou prótons são utilizados não só para melhorar a irradiação do tumor, mas também para reduzir efeitos no tecido saudável adjacente a longo prazo, devido a uma menor deposição de energia.

Nesta linha foi desenvolvido um modelo paramétrico para o controle físico da geometria dos feixes de íons pesados, utilizando um modelo em 2D para descrever o pulmão, bem como a anatomia tumoral. Além disso, a parametrização prevê um esquema para a varredura do feixe de partículas em três dimensões, que define a trajetória do feixe durante o processo de irradiação.

Também foram realizados cálculos para a deposição de energia das partículas pesadas, ou seja, cálculo da energia liberada pelo feixe de partículas (prótons ou íons de carbono), em função da profundidade na penetração do tumor. Sabe-se que fótons ou elétrons depositam maiores doses enquanto “varrem” o tecido biológico, diferente de íons pesados ou prótons, que mostram uma acentuada deposição de energia no final (pico de *Bragg*) da trajetória das respectivas partículas, o que minimiza os efeitos destrutivos na região de tecidos saudáveis. Este fato é o argumento essencial para a escolha dessas partículas no tratamento de tumores.

O controle geométrico do feixe é implementado por uma parametrização unidimensional, que orienta as partículas na superfície do tumor ou no interior de qualquer superfície definida, sendo este, um grau de liberdade suficiente para direcionar os feixes de íons pesados no acelerador.

## ABSTRACT

### A PARAMETRIC MODEL FOR THE PHYSICAL GEOMETRY CONTROL WITH HEAVY ION BEAMS IN THE PROCEDURE OF CANCER TREATMENT IN LUNGS

In the present work we present hadrontherapy in the context of radiotherapy treatment, using heavy ion beams. The latter have an ideal dose for tumor treatment in the interior of human bodies and/or in positions close to critical organs. Further this type of therapy applies to cases where conventional radiotherapy with photons or electrons lacks efficiency. The beams of carbon or protons are used not only to improve the irradiation of the tumor but also to reduce effects in the neighboring healthy tissues in the long term.

In this line we developed a parametric model for the physical geometry control of heavy ion beams, using a 2D model in order to describe the lung as well as the tumor anatomy. Further the parameterization provides a scheme for the scanning with the particle beam in planes in three dimensions, which defines the trajectory of the beam during the irradiation process.

We also performed calculations for the energy deposit of heavy particles, i.e. we calculated the energy released by the particle beam (protons or carbon ions) as a function of penetration depth in the tumor. It is well known that photons or electrons loose larger doses while entering the biological tissue, differently than heavy ions or protons which show a pronounced energy deposit (the Bragg peak) at the end of the respective particle trajectories, which in turn minimizes the destructive effects in the region of healthy tissues. This fact is the essential argument for choosing those particles for tumor treatment.

The geometric control of the beam is implemented by a one dimensional parameterization, which guides the particles among the surface of the tumor or in any defined interior surface, where one degree of freedom is adequate for directing heavy ion beams in the accelerator arrangement.

## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	Radiações .....	4
1.1.1	Radiações Diretamente ou Indiretamente Ionizantes .....	4
1.1.2	Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes .....	5
1.2	Radioterapia: Visão Geral .....	6
1.2.1	Processos da Radioterapia .....	6
1.2.2	Análise e Prescrição do Tratamento .....	7
1.2.3	Planejamento do Tratamento .....	8
1.3	Objetivo e Plano da Dissertação .....	10
<b>2</b>	<b>DETALHES E TÉCNICAS DA TERAPIA POR ÍONS PESADOS</b> .....	<b>12</b>
2.1	Projetos na GSI .....	13
2.2	Base Física da Terapia por Íons Pesados .....	15
2.3	Intensidade Modulada da Terapia de Partículas pela Técnica <i>Raster Scan</i> .....	17
2.4	Garantia de Qualidade na Aplicação do Feixe .....	20
2.5	Movimento dos Tumores: Influência da Respiração .....	20
2.6	Base Biológica para Terapia de Íons Pesados .....	23
2.7	Otimização do Planejamento de Tratamento Biológico usando a RBE .....	24
2.8	Otimização Física do Plano de Tratamento .....	26
<b>3</b>	<b>EQUAÇÃO DE <i>BETHE-BLOCH</i></b> .....	<b>28</b>
3.1	Interações de Partículas Carregadas com o Material .....	28
3.1.1	Perda de Energia de Partículas Carregadas .....	28
3.2	Equação <i>Bethe-Bloch</i> da Perda de Energia .....	30
3.3	Dependências do <i>Stopping Power</i> com a Velocidade, Carga e Massa da Partícula .....	36

3.3.1	Vantagens Físicas e Radiobiológicas dos Feixes de Partículas .....	36
<b>4</b>	<b>MODELO FORMAL PARA O CONTROLE DE UM FEIXE DE ÍONS PESADOS</b> .....	<b>39</b>
4.1	Definição Anatômica das Estruturas Torácicas .....	41
4.2	Definição Paramétrica das Geometrias Anatômicas .....	43
4.2.1	Representação do Modelo 2D e Modelo 3D .....	43
4.2.2	Metodologia do Modelo Proposto em 2D .....	45
4.2.3	Método de Cramer Corrigido para o Modelo Proposto .....	49
4.2.4	Modelagem em 2D e 3D .....	52
4.3	Simulação do Feixe de Irradiação a partir do Modelo em 3D .....	54
<b>5</b>	<b>CONTROLE FÍSICO DO FEIXE E A DEPOSIÇÃO DE ENERGIA NO TUMOR</b> .....	<b>57</b>
5.1	Importância do Modelo Proposto para o Plano de Tratamento .....	57
5.2	Análise das Curvas de Energia de Prótons e Íons de Carbono .....	58
5.3	Perfil de Dose em Profundidade (Pico de <i>Bragg</i> ) .....	60
5.4	Deposição da Energia de Prótons e Íons de Carbono no Tumor .....	63
5.5	Alargamento do Pico de <i>Bragg</i> ( <i>Spread Out Bragg Peak</i> - SOBP) .....	63
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS</b> .....	<b>66</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>69</b>

# LISTA DE SÍMBOLOS

## 1. Caracteres Romanos

$a_i$ :	parâmetros devido ao $i$ – <i>ésimo</i> termo de $N$ [-]
$a_{ij}$ :	parâmetros devido ao $i$ – <i>ésimo</i> termo de $N$ e $j$ – <i>ésimo</i> termo $P$ [-]
$\bar{a}_i$ :	parâmetro para o estado após a expiração [-]
$\underline{a}_i$ :	parâmetro para o estado após a inspiração [-]
$A$ :	área do cilindro [ $m^3$ ]
$A_0$ :	número de Avogadro [átomos por mol]
$A_1$ :	massa atômica [-]
$b$ :	distância entre o elétron e a partícula [ $cm$ ]
$b_{máx}$ :	distância máxima entre o elétron e a partícula [ $cm$ ]
$b_{mín}$ :	distância mínima entre o elétron e a partícula [ $cm$ ]
$c$ :	velocidade da luz [ $m/s$ ]
$E$ :	energia [ $MeV/g.cm^2$ ]
$E_{\perp}$ :	componente perpendicular do campo elétrico [ $V/m$ ]
$E_{máx}$ :	energia cinética máxima transferida [ $MeV$ ]
$e$ :	carga do elétron [ $C$ ]
$F$ :	força [ $N$ ]
$f$ :	frequência orbital média de um elétron ligado [ $Hz$ ]
$f(\theta)$ :	polinômio definido em função de $\theta$ [-]
$h$ :	constante de Planck [ $J.s$ ]
$\hbar$ :	constante de Planck ( $\hbar \equiv h/2\pi$ ) [ $J.s$ ]
$I$ :	energia média necessária para ionizar um átomo no meio [ $MeV$ ]
$I_0$ :	primeiro potencial de ionização [ $MeV$ ]
$M$ :	massa da partícula pesada [ $Kg$ ]
$m$ :	massa de repouso do elétron [ $Kg$ ]
$N$ :	ordem do polinômio [-]
$q$ :	carga da partícula pesada [ $C$ ]
$q_{efetiva}$ :	carga efetiva [ $C$ ]

$P$ :	pontos de superfície [-]
$R$ :	alcance [ $cm$ ]
$R(\theta)$ :	raio em relação à um ponto central de referência [ $cm$ ]
$R(\theta, t)$ :	raio dependente do ângulo e do tempo [ $cm$ ]
$r$ :	constante [ $cm$ ]
$r_j$ :	distância a um ponto de referência [ $cm$ ]
$S$ :	perda de energia [ $MeV/g.cm^2$ ]
$t$ :	tempo [s]
$W$ :	número de espiras [-]
$V$ :	volume [ $cm^3$ ]
$v$ :	velocidade da partícula pesada [ $m/s$ ]
$v_0$ :	velocidade de Bohr [ $m/s$ ]
$x$ :	comprimento do meio atravessado [ $cm$ ]
$z$ :	número atômico da partícula pesada [-]
$Z$ :	número atômico do material alvo [-]

## 2. Caracteres Gregos

$\alpha$ :	constante de estrutura fina [-]
$\alpha_i$ :	coeficiente do polinômio [-]
$\gamma$ :	fator de Lorentz da partícula ( $\gamma = (1 - \beta)^{-1/2}$ ) [-]
$\beta$ :	fator beta ( $\beta = v/c$ ) [-]
$\beta_i$ :	coeficiente do polinômio [-]
$\varepsilon_0$ :	constante de permissividade [ $F/m$ ]
$\varepsilon$ :	mínimo sob a variação dos parâmetros $a_i$ [-]
$\phi$ :	fase que define o ponto de referência inicial [ $rad$ ]
$\varphi$ :	ângulo azimutal [ $rad$ ]
$\omega$ :	freqüência de respiração [ $rad$ ]
$\theta$ :	ângulo polar [ $rad$ ]
$\Delta\theta$ :	variação do ângulo polar [ $rad$ ]
$\rho$ :	densidade volumétrica [ $g/cm^3$ ]

$\tau$ :	período orbital do elétron [s]
$\Delta p$ :	impulso [ $N.s$ ]
$\sigma$ :	seção de choque [ $barn$ ]
$\sigma_P(\varepsilon)$ :	seção de choque de fotoabsorção [ $barn$ ]
$\Delta t$ :	intervalo de tempo [s]

### 3. Subscrito

$i, k$ :	índice que especifica a ordem do polinômio [-]
$j$ :	índice que especifica o ponto na superfície do objeto [-]

## ÍNDICE DE FIGURAS

1.1	Determinação do volume a ser irradiado. Sendo o volume tumoral (GTV), volume alvo (CVT) e o volume de tratamento (PTV) [Rebello, 2006]. . . . .	9
2.1	Relação entre as taxas de cura e os métodos de tratamento. Nos tumores localizados enfatiza-se o uso de prótons e íons nas terapias com radiação [Rebello, 2006]. . . . .	13
2.2	Plano de tratamento para terapia com carbono em um grande volume alvo na base do crânio. A dose linear varia 100% a escala de vermelho em relação a dose prescrita em magenta(10%) [Kraft, 2007]. . . . .	14
2.3	Comparação das distribuições de doses em profundidade de raios-X, raios- $\gamma$ -Cobalto e <i>Röntgen-Bremsstrahlung</i> com íons de carbono de $250MeV/u$ e $300MeV/u$ [Kraft, 2007]. . .	15
2.4	Comparação da irradiação com carbono (à esquerda) e fótons (à direita). Para IMRT de fótons, nove canais, são usados para distribuir a dose no tecido normal. Para a terapia de carbono com um feixe digitalizado, a dose na entrada de apenas dois canais é muito menor do que para a IMRT [Kraft, 2007]. . . . .	16
2.5	O tumor é dissecado em fatias, onde cada fatia com igual energia é coberta por uma grade de <i>pixels</i> para os quais o número de partículas foi calculado anteriormente. Durante a irradiação, o feixe é orientado pelo sistema magnético em um padrão “linha por linha”, ou seja, de <i>pixel a pixel</i> [Kraft, 2007]. . . . .	18
2.6	Comparação de um plano de tratamento com íons de carbono (à esquerda) e de prótons (à direita) [Kraft, 2007]. . . . .	19
2.7	As imagens de raios-X mostram o movimento do tumor no procedimento gating que é uma técnica para minimizar o movimento com o feixe ligado (A e C) e desligado (B) [Haddad, 2005]. . . . .	21

2.8	Imagens de tomografia computadorizada o aumento e diminuição do diâmetro pulmonar devido a respiração (Pulmão normal em A, com inspiração máxima em B e expiração máxima em C), que por conseqüência pode levar ao movimento de um possível tumor [Haddad, 2005].	22
2.9	No intuito de irradiar o tumor em movimento, o feixe tem que ser corrigido na direção lateral e em profundidade. Para correção lateral, o scanner pode ser usado, para correção em profundidade um duplo corte no sistema foi desenvolvido. Quando o dois cortes avançarem para si, o absorvedor fica mais espesso e o comprimento fica mais curto [Kraft, 2007]. . . . .	22
2.10	Comparação dos valores medidos em RBE é mostrada em um extenso volume, em função da profundidade de penetração. Um volume tumoral foi simulado para diferentes doses (linha superior). A dose modulada é tal que uma morte celular homogênea deve ser atingida em toda a região do tumor (curva média). A partir da medida de sobrevivência da célula, a RBE foi determinada (curva inferior) [Kraft, 2007]. . . . .	25
2.11	Representação esquemática do planejamento do tratamento [Kraft, 2007]. . . . .	27
3.1	Colisão de uma partícula pesada carregada com um elétron do material alvo [Leo, 1987]. . .	31
3.2	Comparação entre a dose biológica efetiva de fótons e de partículas pesadas carregadas [Imagem extraída do site, <a href="http://www.gsi.de">www.gsi.de</a> ]. . . . .	37
4.1	Exame de raio-X de um paciente com um nódulo pulmonar solitário densamente calcificado [Novelline, 1999]. . . . .	41
4.2	Vista anterior dos pulmões [Imagem extraída do site <a href="http://pt.wikipedia.org">http://pt.wikipedia.org</a> ] . . . . .	42
4.3	Geometria tumoral (modelo 2D) representada pelo polinômio com ordem $N = 10$ , números de pontos da superfície $P = 37$ , com a curva variando o valor de $\theta$ entre 0 e $2\pi$ , e incremento de $\pi/9$ . O plote da função é representado pela linha preta e da fitagem paramétrica pela linha verde. . . . .	48
4.4	Geometria tumoral (modelo 2D) tem polinômio com ordem $N = 10$ , números de pontos da superfície $P = 37$ , com a curva variando o valor de $\theta$ entre 0 e $2\pi$ , com incremento de $\pi/9$ . . . . .	51
4.5	Geometria pulmonar (modelo 2D) com um número de pontos de superfície $P = 37$ , com a curva variando o valor de $\theta$ entre 0 e $2\pi$ . . . . .	51
4.6	Diagrama em blocos desenvolvido para montagem do modelo simulando a imagem do tumor e do pulmão. . . . .	52
4.7	Varredura do feixe em relação ao tumor, do centro do tumor à sua superfície. . . . .	55

4.8	Varredura do feixe em relação ao tumor, vista de cima. . . . .	55
4.9	Caminhos percorridos pelo feixe no sentido da direção de cima para baixo [Kraft, 2007]. . . . .	56
5.1	<i>Stopping Power</i> em função da energia do feixe de prótons. . . . .	58
5.2	<i>Stopping Power</i> em função da energia do feixe de carbono. . . . .	59
5.3	Energia do feixe de prótons em função da profundidade. . . . .	59
5.4	Energia do feixe de íons de carbono em função da profundidade. . . . .	60
5.5	Perfil da perda de energia total dos prótons em função da energia cinética, culminando no pico de <i>Bragg</i> . . . . .	61
5.6	Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de <i>Bragg</i> . . . . .	62
5.7	Simulação do feixe de partículas em relação a deposição de energia no tumor. . . . .	63
5.8	Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de <i>Bragg</i> . . . . .	64
5.9	Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de <i>Bragg</i> . . . . .	64

## ÍNDICE DE TABELAS

3.1	Densidade dos Tecidos do Corpo Humano. . . . .	38
-----	--	----

## 1. INTRODUÇÃO

Logo após descobertos por Whilhelm C. Roentgen, os raios-X começaram a ser utilizados no diagnóstico e terapia, tendo Emil A. Grubbe como um pioneiro em 1896, onde pela primeira vez, uma paciente portadora de um volumoso câncer de mama, sangrante e inoperável foi submetida à exposição com os recém descobertos raios-X. Houve uma surpreendente resposta com grande diminuição do volume tumoral e do sangramento. Então, registra-se pela primeira vez a benéfica ação da irradiação, abrindo um novo horizonte no tratamento de diversas patologias, que até então dependiam exclusivamente da abordagem cirúrgica, iniciando assim a radioterapia [Nandi, 2004].

A radiação empregada na radioterapia é a chamada radiação ionizante, a qual tem capacidade de ionizar os átomos e as moléculas, ou seja, de remover os elétrons que se movem em torno do núcleo. Estes átomos e moléculas, que constituem basicamente os tecidos e órgãos do corpo humano, perdem os elétrons e se tornam muito reativos. Assim, no sentido de se estabilizarem, os átomos e moléculas ionizadas provocam reações químicas por tornarem-se radicais livres e dessa forma se associam a outras moléculas que também perderam elétrons (devido à radiação secundária, que por sua vez podem ionizar). Isto leva a uma completa desorganização do metabolismo celular.

A ação fundamental da irradiação é a de bloquear a divisão celular por lesão do DNA ou por destruição direta das células (ionização da água), agindo especialmente nas células que estão se dividindo com mais rapidez e nas que são melhores oxigenadas. Porém, a irradiação atua de maneira indistinta sobre células normais e anormais. Sua ação benéfica se dá porque as células tumorais têm baixa capacidade de se recuperar dos danos da radioterapia, enquanto as células normais se recuperam com facilidade [Nandi, 2004].

Desta forma, agredidas por diversos fatores, as células normais podem sofrer alterações nos genes do DNA, que é a chamada mutação genética, assim, a partir de certo ponto com acúmulo de alterações, o gene fica prejudicado. Devido a isso, os genes (responsáveis pela produção das proteínas) que foram alterados em algum momento, deixam

de produzir alguma proteína prejudicando as células que dependem delas para o seu funcionamento. Desta forma, pode-se definir o câncer como sendo um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástases) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas [Cardoso, 2003].

Quando o processo neoplásico se instala, a célula-mãe transmite às células filhas a característica neoplásica. Isso quer dizer que, no início de todo o processo está uma alteração no DNA de uma única célula. Esta alteração no DNA pode ser causada por vários fatores: fenômenos químicos, físicos ou biológicos. Essas células cancerosas apresentam no seu DNA mutações genéticas que conferem vantagem de proliferação em relação às células vizinhas normais. Sabe-se que não existe apenas uma mutação responsável pelo surgimento do câncer, mas o câncer surge da somatória de alterações celulares que são acumuladas durante um período de tempo variável. Com um melhor entendimento das neoplasias, permitiu-se identificar genes ou alterações genéticas que preponderam em alguns tipos de cânceres [Cardoso, 2003].

Devido ao desenvolvimento desses modernos métodos de diagnóstico e a tecnologia associada, as neoplasias são detectadas cada vez mais cedo, antes mesmo de gerarem metástase, possibilitando deste modo a adoção de formas de tratamento loco-regionais, ou seja, somente cirurgia (invasivo) ou radioterapia (não-invasivo). A radioterapia pode ser empregada de forma isolada ou em combinação com outras formas de tratamento. Geralmente, a finalidade do tratamento é dividida em curativa e paliativa. A curativa é a que objetiva um controle permanente possibilitando ao paciente obter a cura, ou seja, recuperar a mesma expectativa de vida da população de sua faixa etária. E a paliativa quando a finalidade é a de melhorar a qualidade da sobrevida [Scaff, 1997].

O objetivo primordial da radioterapia é fornecer ao tumor uma dose de radiação suficientemente alta, ou seja, letal para as células cancerígenas e uniformemente distribuídas dentro da região tumoral, de forma a minimizar as doses nos tecidos adjacentes saudáveis dos efeitos da radiação, porém, este depende de diagnósticos anteriores devido a vários fatores como por exemplo a determinação eficiente do volume a ser tratado e a aquisição de imagens

tomográficas referentes a localização do tumor no corpo com certa acurácia. Desta forma, uma vez determinada a geometria da região a ser tratada, o próximo passo é o planejamento da distribuição da dose de radiação (que deve ser tridimensionalmente uniforme e alta o suficiente para erradicar a doença).

Ao atingir uma conformação máxima da dose de radiação restrita ao tecido alvo, aumenta a probabilidade de esterilização do tumor, além de preservar os tecidos adjacentes e órgãos vitais saudáveis, eliminando a doença ou no mínimo melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Desta forma, para reduzir a “dose de superfície (dose na região dos tecidos saudáveis que circundam o tumor)” no tratamento é necessário mover (girar) o paciente ou a fonte de radiação para assim distribuir de modo satisfatório a dose superficial e não causar danos às áreas saudáveis, adjacentes ao tecido alvo.

Nesse princípio baseiam-se as mais modernas técnicas de radioterapia, como a radioterapia externa conformada (*Three dimensional Conformal Radiationtherapy* - 3DCRT) e a radioterapia com intensidade modulada do feixe (*Intensity Modulated Radiationtherapy* - IMRT [Rebello, 2006]). Desta forma, o trabalho apresentado nesta dissertação demonstra uma nova proposta de radioterapia, onde são utilizadas partículas pesadas que forneçam uma medida adicional de energia no tumor, minimizando os tecidos saudáveis.

Inicialmente utilizavam-se em radioterapia os raios-X e os elétrons (radioterapia convencional) provenientes de fontes radioativas e de aceleradores lineares nas faixas de energia  $10^2 keV$  e  $25 MeV$ , respectivamente. A desvantagem dos raios-X e dos elétrons se baseiam no fato que eles depositam a maior parte de sua energia perto da superfície do corpo humano, reduzindo a irradiação de regiões mais profundas ou de regiões estruturalmente complexas [Rebello, 2006]. Com isso, uma deposição de dose elevada em tecidos mais profundos implica também numa deposição elevada de doses nos tecidos saudáveis. Este problema tem uma solução utilizando íons pesados. No Capítulo 2 é apresentada uma base teórica sobre o princípio do tratamento assim como detalhes sobre a utilização das partículas pesadas.

Devido a estes problemas com a radioterapia que utiliza os raios-X e elétrons, surge uma opção adicional de tratamento em 1945, quando Robert Wilson sugeriu o uso de partículas pesadas carregadas, em particular os prótons, que devido a uma curva de perda de energia favorável, respectivamente, no início do percurso do feixe culminando no

pico de *Bragg* (um máximo de perda de energia no final da trajetória da partícula) e aos seus efeitos biológicos, se mostrou eficaz no tratamento de tumores mais profundos e radio-resistentes [Rebello, 2006].

Outras técnicas de terapia com radiação foram surgindo a partir de 1975 utilizando partículas  $\alpha$  e núcleos pesados como o de carbono e de neônio. A utilização do neônio e de íons mais pesados que ele traz um novo efeito desfavorável, ou seja, a possibilidade de fragmentar, formando assim um “chuveiro” de partículas, portanto foram logo descartados. Neste contexto, surge assim, a hadronterapia, que é a utilização de partículas como prótons e íons pesados na radioterapia tendo duas grandes vantagens: estas partículas apresentam uma dosagem superior em distribuições profundas, e tem um desvio lateral muito menor que qualquer outra radioterapia convencional que utiliza fótons, elétrons ou até mesmo nêutrons [Kraft, 2000].

## 1.1 Radiações

Radiação é a propagação de energia sob várias formas, onde feixes energéticos são emitidos por uma fonte e transmitidos através do vácuo ou através de meios materiais, como o corpo humano, depositando neles sua energia. São classificados basicamente em:

- Radiações corpusculares: são feixes de partículas como partículas alfa, elétrons ( $\beta^-$ ) e pósitrons ( $\beta^+$ ) ou produzidas por aceleradores e reatores nucleares como os prótons, nêutrons e íons pesados;
- Radiações ondulatórias ou eletromagnéticas: são feixes como os fótons de raios-X, produzidos quando elétrons de alta energia colidem com um metal, e raios- $\gamma$ , que são emitidos espontaneamente por alguns núcleos radioativos, chamados radioisótopos ou *Bremsstrahlung* (radiação de frenagem) [Bitelli, 1982].

### 1.1.1 Radiações Diretamente ou Indiretamente Ionizantes

As radiações ionizantes são aquelas que, ao agirem sobre um elemento ou molécula, fornecem energia suficiente para arrancar um dos elétrons orbitais de um átomo neutro, transformando-os em um par de íons [Borges, 1998].

No processo de transferência de energia da radiação incidente para a matéria, as radiações que tem carga, ou seja, as partículas carregadas como elétrons, pósitrons, prótons,

partículas alfa, íons mais pesados e fragmentos de fissão, atuam principalmente por meio de seu campo elétrico e transferem sua energia para muitos átomos ao mesmo tempo, sendo assim denominadas diretamente ionizantes. Já as radiações que não possuem carga, como fótons e nêutrons, são chamadas de radiações indiretamente ionizantes, pois interagem individualmente transferindo sua energia para elétrons ou prótons, que irão provocar novas ionizações [Tauhata, et all., 1999].

Em termos dos mecanismos no nível microscópico estes se diferenciam em dois tipos de interação da radiação com as moléculas pertencentes a um meio: direta e indireta.

- Direta: quando a radiação age diretamente em moléculas importantes, como por exemplo, o DNA (macromoléculas portadoras de informação genética) e os cromossomos do núcleo celular. Os danos ao DNA geram anormalidades nos cromossomos chamadas de mutação ou aberração cromossômica. A quebra nas duas fitas do DNA são as lesões mais importantes para produção de mutações, a ocorrência de mutações pode ser medida quantitativamente em função da dose de radiação ionizante;

- Indireta: quando a radiação age na molécula de água, quebrando-a, e produzindo componentes reativos como os radicais livres [Wächter, et all., 2002].

### 1.1.2 Efeitos Biológicos das Radiações Ionizantes

Quando um organismo ou sistema biológico sofre interação com um feixe de radiações produzem-se lesões que são detectáveis em diferentes níveis estruturais. Isto quer dizer que poderão ocorrer transformações a níveis moleculares, celulares, teciduais e orgânicos, sendo que para cada tipo de nível estrutural as lesões serão diferentes, isto devido a componente lesada, ao tipo e quantidade de radiação, a resistência e sensibilidade a radioatividade [Okuno, 1982]. Assim, os processos que conduzem a lesões celulares costumam ser divididos em três fases:

1<sup>o</sup> Fase: Física - a energia proveniente da radiação é transferida à matéria, ionizando ou excitando as moléculas e átomos, originando assim, produtos muito reativos. Ocorre num tempo de  $10^{-13}$  s;

2<sup>o</sup> Fase: Química - os produtos da primeira fase reagem com moléculas vizinhas, ou entre si. Ocorre num tempo de  $10^{-6}$  s;

3<sup>o</sup> Fase: Biológica - nesta fase manifestam-se as radiolesões oriundas dos produtos

originados na segunda fase. Ocorre em segundos ou até anos [Wächter, et al., 2002].

O efeito básico da radiação ionizante é destruir a capacidade das células de se dividirem e crescerem. Isto ocorre tanto para células cancerosas como para as saudáveis. Portanto, o efeito biológico de um feixe depende de vários fatores, mas iremos definir apenas dois:

- Transferência Linear de Energia (*Linear Energy Transfer* - LET): Taxa de energia depositada por partículas carregadas, por unidade de distância percorrida. Define o grau de ionização da radiação.

- Eficiência Biológica Relativa (*Relative Biological Effectiveness* - RBE): É definida como a razão dos raios-X com a dose da partícula necessária para produzir o mesmo efeito biológico [Wächter, et al., 2002].

## 1.2 Radioterapia: Visão Geral

A radioterapia tem como disciplina específica a radiooncologia, que é a disciplina clínica e científica dedicada ao direcionamento ou gerenciamento da radiação ionizante, combinada ou não com outras modalidades de tratamento (aos pacientes com câncer e outras doenças), mas também é responsável pela investigação das bases biológicas e físicas da radioterapia e pelo treinamento de profissionais na área.

Radioterapia pode ser definida como modalidade clínica que trata do uso das radiações ionizantes no tratamento de pacientes com neoplasias malignas ou, ocasionalmente, benignas. Tem como objetivo fornecer uma dose precisa de radiação a um volume definido de tumor com o mínimo de dano possível ao tecido sadio adjacente, buscando a erradicação do tumor, alta qualidade de vida ou prolongamento de sobrevida [Rebello, 2006].

### 1.2.1 Processos da Radioterapia

O emprego da radiação ionizante na radioterapia tem como finalidade precípua o tratamento de tumores malignos. A deposição de energia deve ser alta o suficiente para garantir com aproximadamente 100% a eliminação das células cancerígenas. Para isso, existem fatores relevantes para a minimização dos efeitos colaterais que são a densidade de corrente das partículas, energia das partículas e o tempo de irradiação.

A energia inicial específica da partícula com a profundidade do pico de *Bragg*, isto é, a localização da deposição máxima de energia e a densidade de corrente específica da dose

depositada por unidade de tempo de irradiação, controla a dose total aplicada. A energia inicial então é vinculada à localização no corpo humano, enquanto densidade de corrente e tempo de irradiação precisam ser otimizados.

Este problema ainda não é bem esclarecido e não será discutido neste trabalho, aqui será abordada a questão de como maximizar a homogeneidade da dose na região tumoral minimizando no tecido adjacente. A nova contribuição para esta questão será a elaboração de uma metodologia que permite definir modelos pseudo-analíticos para tumores e mais geral para partes anatômicas de seres humanos.

Além da geometria anatômica, tanto dos componentes saudáveis quanto dos tumorais existe a questão de qual partícula deve ser utilizada e em que modelo esta deve ser aplicada para que o tratamento tenha maior chance de êxito.

No método novo que surgiu há aproximadamente uma década, a irradiação com partículas pesadas tem-se a utilização de aceleradores de partículas, que originalmente foram planejados para investigar a estrutura microscópica da matéria, ou seja, subatômica principalmente, sendo que neste, pode se utilizar qualquer íon. Na prática atual foi estabelecida a utilização de carbono e eventualmente de outros tipos de partículas.

### **1.2.2 Análise e Prescrição do Tratamento**

A prescrição de radioterapia, incluindo a metodologia desenvolvida neste trabalho no tratamento do câncer, é baseada nos seguintes princípios:

1. Verificação da extensão do tumor (estadiamento), anatomia e parametrização do tumor. Estas tarefas são parcialmente executadas pelo médico, físico e também pelo engenheiro;
2. Características patológicas da doença, assim como as áreas de extensão, são o que influi diretamente na escolha do tipo de tratamento (médico);
3. Definição da meta de terapia como curativa ou paliativa (médico);
4. Selecionar modalidades de tratamento apropriadas, por exemplo, somente irradiação ou irradiação combinada com outras técnicas como quimioterapia, cirurgia, etc. Essa escolha tem impacto significativo no volume tratado e nas doses de radiação fornecidas (médico);
5. Para viabilizar uma decisão podem ser utilizadas simulações de transporte de

radiação através de tecidos biológicos, do tipo discutido neste trabalho, para determinar parâmetros de um possível tratamento e fornecer subsídio na decisão do tratamento escolhida pelo médico;

6. Determinação do volume tratado e da dose de radiação optimal de acordo com a localização anatômica, tipo histológico, estágio, envolvimento regional de “nodos” (sistema linfático) e de outras características do tumor e das estruturas normais presentes em sua região. Nesta fase o médico discrimina a dose e o tempo de irradiação, sendo que o procedimento e detalhes da realização técnica (como energia, geometria e partículas) são executadas pelo engenheiro;

7. Avaliação periódica das condições gerais do paciente, como a resposta biológica do tumor ao tratamento e o “status” dos tecidos normais eventualmente irradiados são avaliadas pelo médico com retroalimentação de dados experimentais para o banco de dados da simulação.

Enfatiza-se que, apesar do trabalho conjunto, nos departamentos de radioterapia dos hospitais, de médicos radioterapeutas, físicos, engenheiros, dosimetristas e técnicos, as decisões sobre o tipo tratamento e técnicas de terapia a serem utilizadas, assim como suas conseqüências, é de integral responsabilidade do médico radioterapeuta. Mesmo com o desenvolvimento tecnológico atual, a perícia médica nunca será obsoleta nesta modalidade de tratamento [Rebello, 2006].

### 1.2.3 Planejamento do Tratamento

Devido à complexidade estrutural, diferentes doses de radiação são necessárias para diferentes probabilidades de controle do tumor, dependendo do tipo e do número inicial das células clonogênicas presentes. Como o tratamento por íons pesados está na sua fase de consolidação é necessária uma variedade de simulações para explorar as possibilidades nos diversos tratamentos, que também podem ajudar na decisão de qual tratamento é mais conveniente, se a radioterapia convencional ou a radioterapia com íons pesados.

Portanto, doses variadas de radiação devem ser fornecidas às diferentes porções do tumor (periférica e central) e também nos casos em que todo o tumor central (*Gross Tumor Volume* - GTV) foi cirurgicamente removido [Rebello, 2006]. O volume clínico do tumor (*Clinical Tumor Volume* - CVT) pode ser dividido basicamente em três compartimentos:

1. Macroscópico (visível e/ou palpável);
2. Microextensões nos tecidos adjacentes;
3. Doença subclínica (ou seja, presumida estar presente, mas não é detectável mesmo ao nível microscópico);

Observa-se que a metástase é considerada inicialmente ao nível subclínico e é uma doença sistêmica, ou seja, células cancerosas de algum modo passam para o sistema hemato-poético (sangüíneo) e se instalam em diferentes partes ou órgãos do corpo humano.

A precisão da irradiação é periodicamente verificada pelos portais, que são filmes ou imagens *online* (*Electronic Portal Imaging*). Os portais de tratamento devem cobrir todas as áreas do tumor e adicionalmente ter uma margem para compensar imprecisões geométricas durante a irradiação. De acordo com o ICRU 50 (1993), os volumes de interesse em um planejamento de tratamento são definidos como:

- PTV (*Planning Target Volume*) fornece uma margem em torno do CTV que permite alguma variação na organização do tratamento e de movimentos anatômicos, como por exemplo, a respiração durante a irradiação, efeitos de preenchimento, variação diária de posicionamento etc.
- CTV (*Clinical Tumor Volume*) composto pelo GTV e pelas regiões potenciais de doença subclínica microscópica;
- GTV (*Gross Tumor Volume*) as dimensões exatas do GTV são fornecidas pelas imagens de CT, além da região central do tumor, o GTV deve incluir os linfonodos regionais anormais;

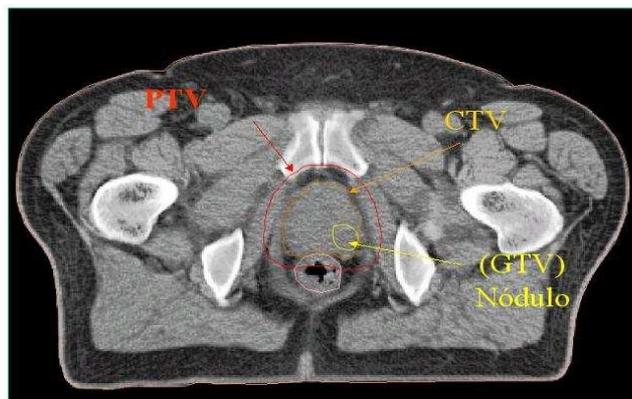


Figura 1.1 – Determinação do volume a ser irradiado. Sendo o volume tumoral (GTV), volume alvo (CVT) e o volume de tratamento (PTV) [Rebello, 2006].

Para verificação de estruturas sensíveis no volume irradiado e das doses máximas, assim como do fracionamento, depositadas em tal volume utilizam-se as imagens de simulação em 3D da tomografia computadorizada (*Computer Tomography* - CT). Assim, para um planejamento optimal deve-se considerar:

1. Definição volumétrica do tumor e da anatomia do paciente (dados obtidos com a CT);
2. Simulação virtual de organização do feixe e reconstrução digital das radiografias obtidas por CT;
3. Planejamento do tratamento em 3D para cálculo de dose volumétrica e determinação do plano;
4. Demarcação *in loco* no paciente para ajuste dos portais de tratamento;
5. Simulação física para verificar localização do portal no paciente.

Enfim, neste capítulo foi dada uma visão geral básica dos conceitos relacionados a radioterapia até como se procede o planejamento de um tratamento em radioterapia. A seguir, segue-se especificamente o ramo da radioterapia utilizando partículas pesadas carregadas, como prótons ou íons de carbono, modalidade de tratamento conhecida como Hadronterapia.

### 1.3 Objetivo e Plano da Dissertação

Esta dissertação tem como objetivo um modelo paramétrico formal implementado com a finalidade de ser utilizado para controlar e guiar o feixe de partículas a partir de uma varredura horizontal, vertical e em profundidade que delimite a trajetória do feixe de íons pesados (prótons e íons de carbono) em uma conformação anatômica pulmonar e tumoral. De forma que se consiga distribuir o feixe geometricamente nas regiões (órgão e tumor) para calcular e simular a deposição de energia que é implementada utilizando a equação de *Bethe-Bloch*, e evitando a irradiação do tecido saudável.

Concluindo este primeiro capítulo, apresenta-se um plano geral dos capítulos com a finalidade de melhor entender esta dissertação:

- Capítulo 1: Introdução da dissertação, mencionando conceitos básicos para um entendimento adequado da motivação da modelagem.
- Capítulo 2: Detalhes de técnicas da utilização de partículas pesadas no tratamento

de radioterapia;

- Capítulo 3: Estudo da equação *Bethe-Bloch* para o cálculo da deposição da energia de partículas pesadas.

- Capítulo 4: Modelagem formal do modelo em 2D e 3D para a conformação pulmonar e tumoral, e para a geometria do controle de feixe de íons pesados.

- Capítulo 5: Análise do controle geométrico do feixe para o cálculo e simulação da deposição de energia utilizando partículas pesadas (prótons e íons de carbono).

- Capítulo 6: Conclusão da dissertação, citando a importância da modelagem formal para o controle geométrico do feixe de íons pesados na otimização do tratamento de radioterapia, de forma a minimizar os danos nos tecidos saudáveis.

- Capítulo 7: Referências bibliográficas citadas no texto.

## 2. DETALHES E TÉCNICAS DA TERAPIA POR ÍONS PESADOS

No início do século passado, o físico dinamarquês Niels Bohr já estudava o comportamento exibido pelas partículas carregadas ao interagirem com a matéria e discutia que estas perdiam energia através de suas colisões com os átomos do material. Isto porque as partículas carregadas como prótons e íons pesados apresentam uma interação com a matéria completamente diferente que a radiação eletromagnética (raios-X e raios- $\gamma$ ).

A radiação eletromagnética interage com a matéria via efeito Compton, fotoelétrico e produção de par. Devido a isso, a intensidade decai aproximadamente com a profundidade e com um desvio lateral muito grande. Prótons e íons pesados, quando passam através da matéria, dissipam sua energia por interação com os elétrons devido à grande diferença de massa ( $\geq 1/2000$ ), onde a deflexão do íon é muito pequena.

A utilização de prótons e íons pesados na radioterapia tem duas grandes vantagens, estas partículas apresentam uma dose superior em distribuições profundas, e tem um desvio lateral muito menor que qualquer outra partícula utilizada na radioterapia convencional. Os dois efeitos relevantes são: o grande depósito de energia e a elevada RBE no final do percurso da partícula que se deve a interação entre as partículas e o tecido humano.

O método mais comum de irradiação com prótons e íons pesados é usar a sua maior energia para irradiar a parte posterior do tumor e, a seguir, ir diminuindo a energia de modo a percorrer todo o tumor. Segundo Kraft(2007), foram obtidos resultados extremamente positivos no tratamento de vários tipos de tumores, com percentagens de controle local e sobrevida muito maior do que os resultados obtidos com a radioterapia convencional. A partir daí, têm-se que a terapia com íons pesados é uma técnica de alta precisão para a radioterapia externa, onde esta produz uma melhor perspectiva de cura para tumores radioresistentes, porém, não é uma solução geral para todos os tipos de tumores. Em comparação com radioterapia convencional, a radioterapia de íons pesados tem as seguintes vantagens:

- Uma maior e melhor dose no tumor, poupando a entrada do tecido normal;
- Maior precisão na concentração de dose no volume alvo com acentuado gradiente

no tecido normal;

- Eficiência radiobiológica superior para tumores que são radioresistentes durante terapia convencional.

Estas características tornam possível tratar tumores radioresistentes com grande sucesso, incluindo aqueles com proximidade crítica dos órgãos [Kraft, 2007].

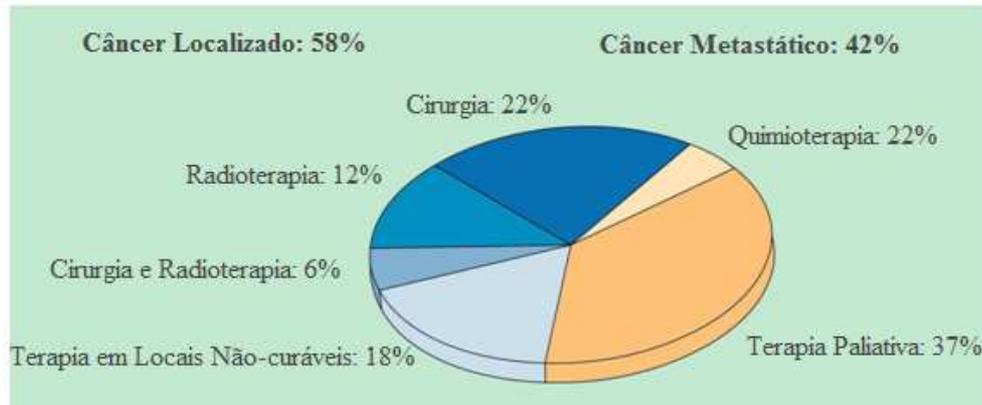


Figura 2.1 – Relação entre as taxas de cura e os métodos de tratamento. Nos tumores localizados enfatiza-se o uso de prótons e íons nas terapias com radiação [Rebello, 2006].

## 2.1 Projetos na GSI

Em 13 de dezembro de 1997, o primeiro paciente foi tratado com íons pesados na GSI (*Gesellschaft für Schwerionenforschung*), a qual é uma sociedade de pesquisa que dá ênfase aos tratamentos de radioterapia utilizando íons pesados. Sendo esta a primeira vez que íons de carbono foram usados na terapia de tumores na Europa e a primeira vez que foi utilizada a intensidade modulada de partículas para terapia de íons (*Intensity Modulated Particle Ion Therapy - IMPT*) no mundo. A irradiação com íons pesados foi o resultado de 4 anos de construção da unidade de terapia na GSI e 20 anos de pesquisa em radiobiologia, física e engenharia. Além disso, um protótipo para a intensidade modulada da digitalização do feixe foi construída e testada no acelerador SIS de íons pesados da GSI entre 1988 e 1991.

A investigação radiobiológica mostrou que o feixe de íons de carbono se mostra ideal para o tratamento de tumores profundamente enraizados e radioresistentes devido a baixa dose na entrada do tecido que provoca danos reparáveis, e pela alta dose no final do feixe combinado com a elevada eficiência radiobiológica garante uma eficaz inativação de tumores

radioresistentes. O espalhamento lateral é mínimo resultando em milímetros a precisão do feixe no alvo [Kraft, 2007].

Além disso, com a utilização de feixes de carbono, foi possível localizar o feixe dentro do paciente pela primeira vez, pois o feixe de carbono produz uma pequena quantidade de isótopos instáveis durante a sua passagem através do tecido do paciente na região do pico de *Bragg*. Alguns destes isótopos tais como  $C^{10}$  e  $C^{11}$  são emissores de pósitrons. Assim, utilizando a tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography* - PET), o decaimento destes isótopos pode ser medido a partir do exterior do paciente. Isto permite reconstruir a posição do pico de *Bragg* e, conseqüentemente, monitorar o tratamento previsto (posição e intensidade da dose).

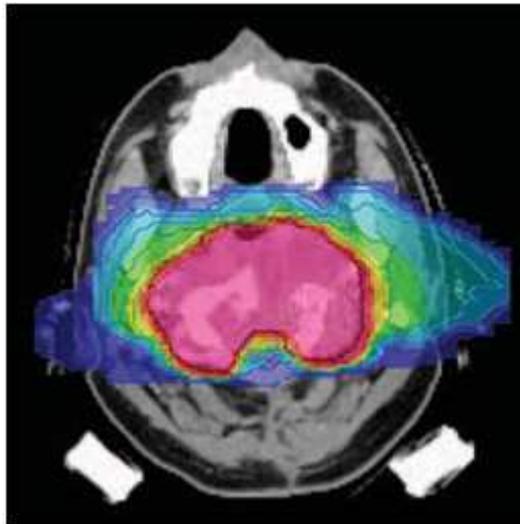


Figura 2.2 – Plano de tratamento para terapia com carbono em um grande volume alvo na base do crânio. A dose linear varia 100% a escala de vermelho em relação a dose prescrita em magenta(10%) [Kraft, 2007].

Os registros até 13 de julho de 2007 indicam que mais de 340 pacientes foram irradiados na GSI com grande sucesso. Primeiro, os pacientes com tumores na área da cabeça e pescoço foram irradiados, com as máscaras moldadas individualmente usadas durante o tratamento de radioterapia para o alinhamento preciso da cabeça com relação ao feixe, permitindo uma irradiação mais precisa no complexo volume alvo. A seguir, o tratamento foi expandido para tumores ao longo da medula espinhal, e pacientes com tumores da próstata também foram tratados a partir de 2006 [Kraft, 2007].

Atualmente, não é possível tratar tumores com o sistema de digitalização no tórax ou abdômen devido ao movimento dos órgãos e volumes alvo, como a respiração e batimentos cardíacos do paciente. Pois a combinação dos feixes digitalizados com a circulação do volume alvo destrói a homogeneidade e a precisão da irradiação. Contudo, o processo de varredura é rápido o suficiente para seguir o movimento e, portanto, compensar a respiração e circulação do tumor. Os primeiros experimentos mostram viabilidade, mas isto demorará mais tempo para transferência desta técnica para a rotina clínica. Atualmente, a irradiação de órgãos em movimento é um dos principais pontos da investigação biomédica e desenvolvimento no departamento de biofísica junto a unidades da engenharia da GSI.

## 2.2 Base Física da Terapia por Íons Pesados

A maior vantagem dos feixes de íons pesados comparados com a irradiação convencional (raios-X, raios- $\gamma$ , fótons de alta energia) são as diferentes distribuições de doses.

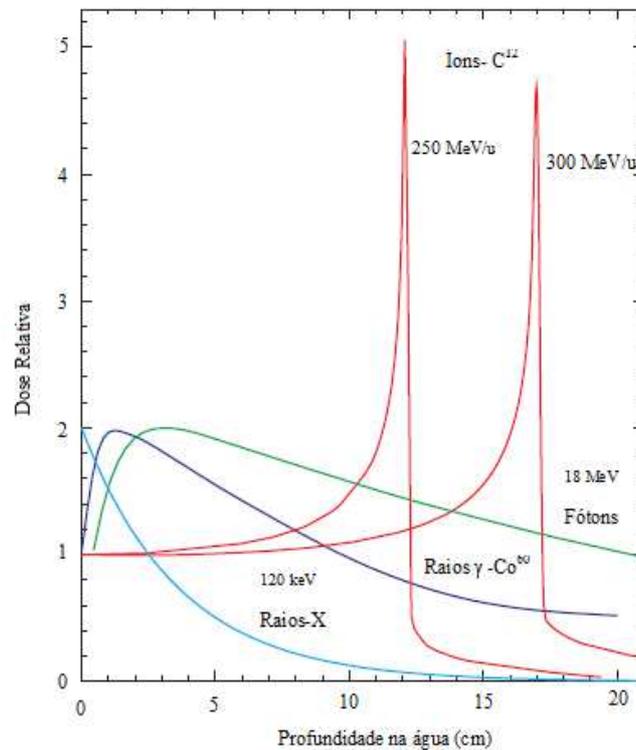


Figura 2.3 – Comparação das distribuições de doses em profundidade de raios-X, raios- $\gamma$ -Cobalto e *Röntgen-Bremsstrahlung* com íons de carbono de  $250\text{MeV}/u$  e  $300\text{MeV}/u$  [Kraft, 2007].

A Figura 2.3 mostra que para os fótons, a dose diminui exponencialmente após um primeiro máximo localizado a poucos centímetros abaixo da pele e os íons de carbono têm uma dose máxima no final do intervalo que pode ser deslocado para todo o tumor. Em consequência disso, para irradiação de um tumor profundo e com uma única entrada no corpo, a dose antes do tumor é maior do que a dose no volume alvo. Assim, a fim de alcançar uma elevada dose no tumor com toleráveis danos no tecido normal, muitos canais de entrada são usados para irradiar o tumor em uma técnica de “Fogo cruzado”. Usando essa técnica, uma indesejada dose complementar não é reduzida, mas sim distribuídas em um maior volume. Na IMRT, até 10 canais de entrada são utilizados juntamente com colimadores especiais *multileaf*, onde a intensidade e os contornos de cada canal são modulados de forma que o volume alvo seja finalmente exposto e esteja conforme para uma dose homogênea (Figura 2.4).

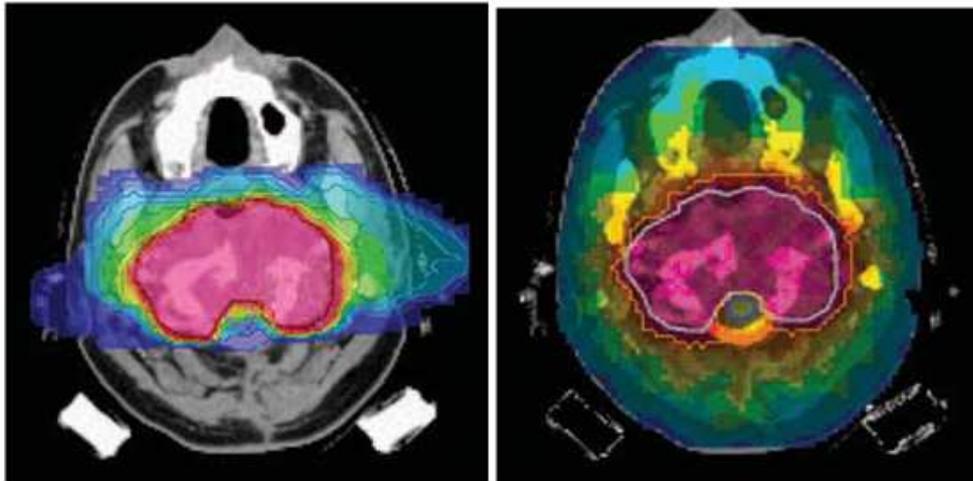


Figura 2.4 – Comparação da irradiação com carbono (à esquerda) e fótons (à direita). Para IMRT de fótons, nove canais, são usados para distribuir a dose no tecido normal. Para a terapia de carbono com um feixe digitalizado, a dose na entrada de apenas dois canais é muito menor do que para a IMRT [Kraft, 2007].

Em geral, a IMRT produz excelentes distribuições de doses sobre o volume alvo, ao custo de uma alta dose complementar nos tecidos normais. Os íons têm diferentes interações físicas se comparados com os fótons, e uma profunda distribuição de dose mais favorável nos tecidos. Somente usando feixes de íons pesados é possível reduzir drasticamente a dose no tecido normal.

Atualmente, os íons leves de hidrogênio (prótons) ou os íons pesados de carbono são utilizados na terapia, eles são produzidos em fontes de íons e acelerados com até 50% da velocidade da luz, a fim de alcançar a profundidade necessária no paciente. Um típico feixe para a terapia é constituído de 1 a 10 milhões de íons de carbono por segundo ou 100 vezes mais prótons que íons de carbono.

Devido a sua carga, os íons interagem principalmente com os elétrons do tecido penetrado. Mesmo com alta velocidade inicial, essa interação é curta e pouca energia é transferida para o tecido. Porém, com aumento da profundidade, os íons são atenuados mais tardiamente e a interação local torna-se maior, transferindo uma dose superior ao tecido. Portanto, o aumento da dose no final do percurso do feixe de íon tem valores ainda maiores (pico de *Bragg*), onde após a dose diminuir a zero quando os íons são atenuados. Estas características juntas mostram uma profundidade de distribuição de dose ideal para terapia: uma baixa dose no canal de entrada e uma alta dose no final da penetração, ou seja, no volume tumoral.

### 2.3 Intensidade Modulada da Terapia de Partículas pela Técnica *Raster Scan*

Os íons são partículas carregadas e podem ser desviados por campos magnéticos, portanto, é possível substituir os sistemas de modulação passiva, utilizados inicialmente pela terapia convencional, pelos sistemas ativos onde o feixe é desviado lateralmente pelos ímãs e modulado em profundidade por uma variação de energia no acelerador. Na aplicação clínica, o volume alvo é dissecado em camadas de igual energia iônica produzida por diferentes energias dos íons pesados no síncrotron. Para irradiação, cada camada é coberta por uma grade de *pixels* e o feixe é digitalizado em um padrão linha por linha (*pixels*).

Durante a irradiação da camada mais profunda onde ocorre o máximo de *Bragg*, as camadas mais externas já foram parcialmente pré-irradiadas. Em geral, isso deve ser corrigido para ter-se uma distribuição homogênea das partículas para todas as camadas individuais.

Além disso, a variação da RBE deve ser levada em conta no planejamento do tratamento de íons pesados. Isto resulta em uma variação ainda maior da cobertura de partículas em cada fatia, no entanto, é necessário para que haja uma distribuição homogênea dos efeitos biológicos em todo o volume tumoral.

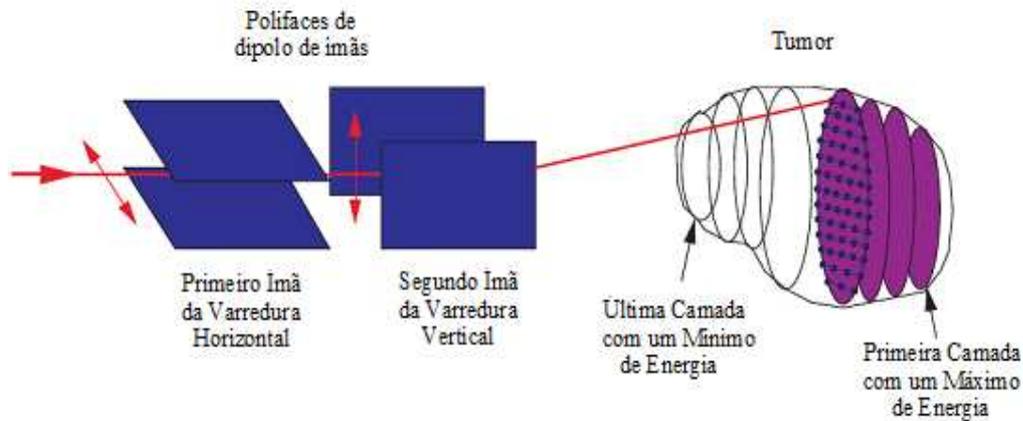


Figura 2.5 – O tumor é dissecado em fatias, onde cada fatia com igual energia é coberta por uma grade de *pixels* para os quais o número de partículas foi calculado anteriormente. Durante a irradiação, o feixe é orientado pelo sistema magnético em um padrão “linha por linha”, ou seja, de *pixel a pixel* [Kraft, 2007].

O sistema de tratamento do tumor é capaz de produzir uma imagem tridimensional. Usando a variação de energia do feixe, com as imagens sendo “empilhadas” em profundidade. Portanto, a imagem tridimensional do volume alvo pode ser exatamente “pintada” com o feixe. Mesmo para os órgãos críticos que circundam parcial ou totalmente o tumor podem ser poupados, utilizando a intensidade modulada da terapia com íons. Este artifício é frequentemente necessário para tumores na base do tronco cerebral entre outros. Com o *rasterscanning*, a dose para estes órgãos de risco pode ser drasticamente reduzida, por exemplo, a dose para o tronco cerebral pode ser reduzida para um valor muito abaixo dos limites normais de tolerância dos tecidos.

Se um órgão crítico, como o tronco cerebral, é circundado total ou parcialmente por um tumor é importante que as partículas não percorram o órgão crítico. Isto é conseguido através da aplicação do feixe de múltiplos canais em combinação com avançados algoritmos para o planejamento do tratamento. Na prática clínica, dois ou três canais entrada são suficientes para alcançar um ótimo efeito poupador. No entanto, as diferentes distribuições de dose nos canais de entrada podem ser extremamente não homogêneas para chegar a um efeito biológico homogêneo no total. Usando a intensidade modulada na terapia de partícula (IMPT), um ótimo ajuste entre o volume irradiado e o volume alvo planejado pode ser alcançado combinado com um máximo efeito poupador de estruturas críticas.

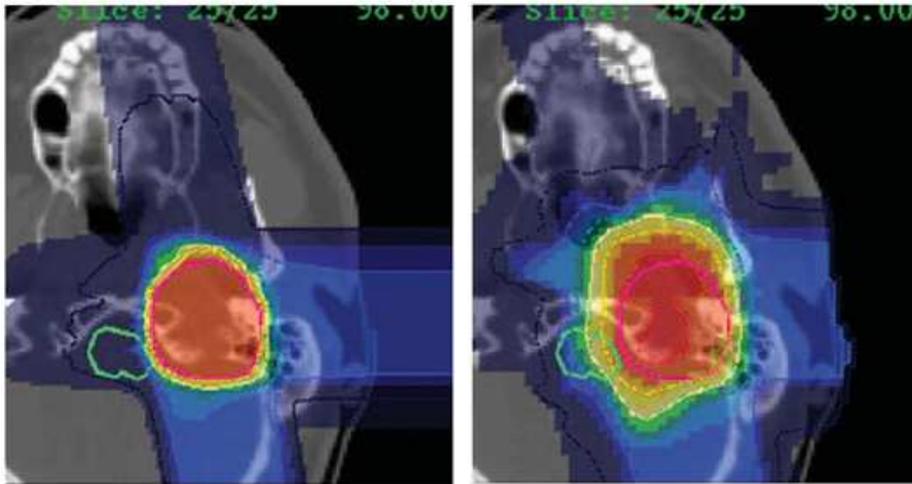


Figura 2.6 – Comparação de um plano de tratamento com íons de carbono (à esquerda) e de prótons (à direita) [Kraft, 2007].

Em muitos casos, o gradiente de dose entre o volume alvo e os órgãos críticos é um importante parâmetro para o planejamento do tratamento. Na Figura 2.6, a distribuição de dose para o tratamento é planejada para as terapias de carbono e de prótons. Ambas as distribuições de doses foram feitas para um mesmo sistema de planejamento e tratamento o qual se baseia nos dados do mesmo paciente. Os íons de carbono têm um gradiente três vezes mais acentuado para praticamente toda a profundidade de penetração, no qual a dose nesta área é elevada e pode estar muito perto do tronco cerebral, que é um órgão crítico (mostrado em verde, na esquerda). Além disso, o plano com próton foi executado utilizando uma aplicação dos sistemas passivos de feixes que permite uma menor conformação satisfatória para o volume alvo.

Portanto, tumores próximos dos órgãos críticos podem ser tratados com doses mais elevadas de feixes de carbono rendendo uma taxa muito baixa de recorrência tumoral. A alta precisão dos feixes de carbono com baixa dose no local a ser irradiado permite uma dose escalada na entrada do tumor sem aumentar os efeitos secundários. Portanto, tumores radioresistentes podem ser inativados e o paciente pode ser curado.

## 2.4 Garantia de Qualidade na Aplicação do Feixe

Para uma segura aplicação do feixe no paciente é necessário um conhecimento preciso da geometria de irradiação e da maneira correta do posicionamento do paciente.

No diagnóstico do tumor são utilizados procedimentos para o “rastreo”, tais como tomografia computadorizada (*Computer Tomography* - CT) ou ressonância magnética nuclear (*Magnetic Resonance Imaging* - MRI). A fim de definir as dimensões e a posição de um tumor, a imagem de CT é suficiente. No entanto, MRI é mais adequada na definição da fronteira das células tumorais ativas, sendo utilizada para definir o volume alvo do tratamento. Com os dados obtidos na CT (exames que não sejam contrastados), a densidade dos diferentes tecidos podem ser calculados e posteriormente utilizados para determinar o feixe de íons de carbono.

O mais importante para uma aplicação segura da irradiação é que o feixe seja exatamente no volume alvo do paciente. A irradiação “incorreta” pode ocorrer com o deslocamento de apenas 1 a 2 milímetros, onde isso iria também destruir uma parte do tecido normal, mas é muito mais importante do que deixar parte das células tumorais sem qualquer dose. Estas células vivas (metástases) podem muito rapidamente causar uma recidiva do tumor.

Para garantir a precisão da irradiação no tórax, por exemplo, que é uma região que não pode ser suficientemente imobilizada para viabilizar a precisão de um meio externo, devido à respiração e aos batimentos cardíacos, considerando que o volume alvo move-se ainda que o corpo esteja imobilizado. Nestas circunstâncias vê-se o quanto é importante a utilização de um modelo apropriado no tratamento de tumores localizados nos órgãos em movimento.

## 2.5 Movimento dos Tumores: Influência da Respiração

Desenvolvida na GSI e aplicada em radioterapia, a técnica *Raster scan* permite a irradiação de tumores de qualquer forma e complexidade, ao mesmo tempo em que evita danos aos tecidos sadios adjacentes. Contudo, para alta precisão da técnica de irradiação *Raster Scan*, os pacientes têm que ser imobilizados com precisão de milímetros, a fim de que a irradiação do volume alvo esteja como previsto. Apesar da imobilização externa, tumores no tórax e região pélvica são transacionados devido ao batimento cardíaco e a respiração.

Para a terapia com volumes alvos em movimento, como na região do tórax, duas técnicas são frequentemente propostas: a sincronização de irradiação e respiração (*gating*) e irradiação repetida (*multi-painting*).

Para *gating*, o ciclo da respiração é medido e o alvo é irradiado apenas quando os pulmões estão vazios em uma curta fase exalada, que é cerca de 15 a 20 por cento do total do ciclo. O resto do tempo não pode ser utilizado para irradiação. Isso amplia o tempo de irradiação e faz com que o procedimento *gating* tenha um menor tempo de eficiência.

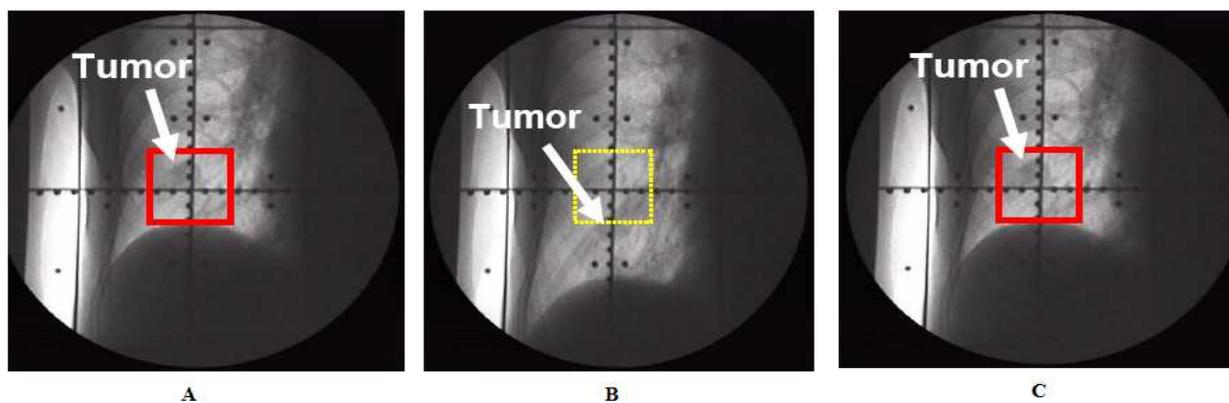


Figura 2.7 – As imagens de raios-X mostram o movimento do tumor no procedimento *gating* que é uma técnica para minimizar o movimento com o feixe ligado (A e C) e desligado (B) [Haddad, 2005].

A outra técnica, a *multi-painting*, com mesmo volume aumenta a homogeneidade, em comparação com uma única irradiação, porém, não na medida exigida para algumas *paintings*. A periodicidade da digitalização utilizando um feixe pulsado do síncrotron pode interferir com a frequência respiratória. Mesmo quando a irradiação é repetida algumas vezes a não homogeneidade de mais de 5% é considerada intolerável para a terapia. Além disso, com esta técnica, os íngremes gradientes na fronteira do volume de irradiação são perdidos. A maioria dos gradientes são, em seguida, determinados pela amplitude e podem chegar a valores de alguns centímetros.

Assim, o volume de tratamento tem de ser alargado para o tecido normal, por exemplo, para  $1\text{ cm}^3$  de um grande tumor no pulmão o volume de tratamento tem que ser alargada para mais de  $30\text{ cm}^3$  para uma amplitude de respiração de aproximadamente  $3\text{ cm}$ .

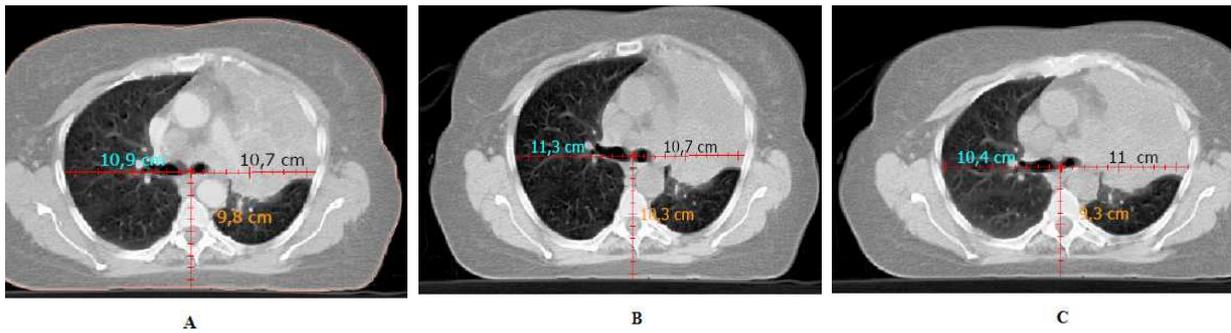


Figura 2.8 – Imagens de tomografia computadorizada o aumento e diminuição do diâmetro pulmonar devido a respiração (Pulmão normal em A, com inspiração máxima em B e expiração máxima em C), que por conseqüência pode levar ao movimento de um possível tumor [Haddad, 2005].

Uma possibilidade muito eficiente para conservar a precisão e a homogeneidade da irradiação do alvo no movimento consiste em uma rápida correção do movimento utilizando o próprio sistema *Raster Scan*.

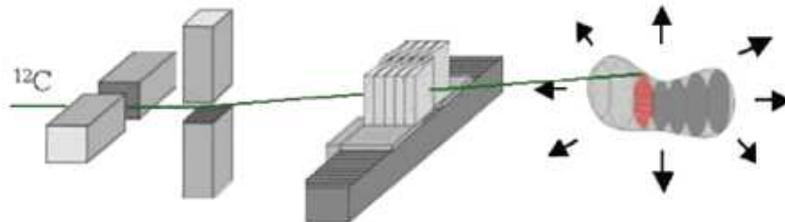


Figura 2.9 – No intuito de irradiar o tumor em movimento, o feixe tem que ser corrigido na direção lateral e em profundidade. Para correção lateral, o scanner pode ser usado, para correção em profundidade um duplo corte no sistema foi desenvolvido. Quando o dois cortes avançarem para si, o absorvedor fica mais espesso e o comprimento fica mais curto [Kraft, 2007].

Na região do tórax, os órgãos se deslocam com uma velocidade de e com um máximo de amplitude entre 2 e 3 cm. Em contrapartida, a digitalização magnética do sistema tem uma velocidade na lateral do paciente de cerca de 10 m/s e, portanto, é 300 vezes mais rápida do que a circulação do órgão. Deste modo, é possível uma correção *online* do feixe em uma direção lateral. O movimento em profundidade corresponderia a uma

rápida correção da energia dos íons, que, atualmente, não é possível a partir do acelerador. A energia correspondente para correção tem que ser produzida em menos de um milissegundo. Portanto, um rápido sistema passivo foi projetado para produzir a correção da energia.

No entanto, a utilização deste sistema para o tratamento do paciente tem de ser integrado ao sistema de controle e os dados da efetiva circulação dentro do doente pode ser transmitido ao sistema de controle. Além disso, o tratamento deve ter um planejamento estendido para as diferentes fases do movimento que são, em seguida, solicitados pelo sistema de controle. Estes complementos as terapias existentes são, atualmente, um tema principal da evolução técnica na GSI e em outros centros de estudos ligados a terapia com íons pesados.

## 2.6 Base Biológica para Terapia de Íons Pesados

A RBE é uma complexa função de vários parâmetros, como a dose das partículas energéticas, do número atômico e, no lado biológico, é uma função da capacidade de reparação e do tamanho do núcleo da célula no tecido afetado. A qualidade da radiação e a RBE de diferentes qualidades de radiações podem produzir uma diferente dose biológica para o mesmo efeito físico.

Na terapia com radiações ionizantes, como elétrons, raios- $\gamma$  e raios-X a mesma dose de radiação ionizante produz os mesmos efeitos biológicos, no entanto, para partículas como nêutrons, partículas alfa e íons pesados podem ocorrer efeitos biológicos diferentes para uma mesma dose dependendo da energia atômica e do número de íons. Para produzir íons ao longo de suas trajetórias, uma faixa de elétrons e ionizações locais de alta dose até alguns milhares de *Grays*, grandes áreas do núcleo não são atingidas pelo feixe. Os danos no interior dessa faixa são freqüentemente irreparáveis e a ação biológica não se relaciona com a dose macroscópica, pois também depende da qualidade da radiação [Kraft, 1990].

A fim de ter cuidado com essas diferenças, a RBE foi introduzida, sendo antes de tudo um fator empírico e pode ser calculado a partir dos dados medidos como a razão entre a dose de raios-X e a dose do íon que é necessária para produzir o mesmo efeito. Para a terapia com íons pesados na GSI, uma teoria em relação a RBE foi desenvolvida: Modelo do Efeito Local (*“Local Effect Model”* - LEM), porém neste trabalho não será enfatizado o modelo, apenas será enfatizado o benefício do aumento da RBE para as partículas pesadas que ocorre devido a maior profundidade de deposição de energia.

Nos ensaios clínicos na GSI, tumores com o crescimento lento, que geralmente são extremamente radioresistentes, foram irradiados com íons de carbono. Estes mostraram uma rápida regressão, já esperada, em tumores com baixa dose que corresponde a uma significativa elevação na RBE. Ou seja, para a cultura de células que são resistentes a radiação ionizante mostra-se um aumento na radiosensibilidade, isto é, mais altos valores de RBE quando irradiadas com íons de carbono. Desta forma, este comportamento da cultura de células pode ser transferido diretamente para tecidos e tumor de um paciente.

Experimentos biológicos relacionados com a eficiência na terapia de tumor, para íons pesados como o carbono, produzem uma melhor profundidade no perfil de dose do que os prótons. No entanto, a vantagem essencial dos íons de carbono é a maior eficiência biológica no final de seu alcance no tumor. No canal de entrada a RBE é apenas ligeiramente elevada. Em combinação com a baixa dose no canal de entrada, bem como a maior facilidade de reparação do dano é produzida em tecidos normais. A finalidade essencial do desenvolvimento da terapia por íons pesados na GSI foi para maximizar a diferença na eficiência biológica entre o canal de entrada e a área do tumor.

O objetivo da terapia com íons pesados iniciados em Berkeley (1946) foi para maximizar os efeitos absolutos na área do tumor, tendo um maior efeito nas laterais do tecido normal. A resposta clínica destes feixes pode ser explicada em experimentos com células: células que são irradiadas com íons de carbono em diferentes profundidades no interior de uma caixa d'água (equivale ao tecido humano) produzem uma sobrevivência de célula que difere das experiências com irradiação ionizante, tais como fótons. Para íons de carbono, a medida de sobrevivência da célula no canal de entrada é próximo ao dos fótons. Porém, no intervalo de *Bragg* o máximo de sobrevivência do carbono é muito menor [Kraft, 1990].

## 2.7 Otimização do Planejamento de Tratamento Biológico usando a RBE

A elevação da RBE é a vantagem mais importante tanto para o uso na terapia com íons pesados como para a terapia de carbono. Com íons pesados é possível superar a resistência da capacidade de reparação de células tumorais. No entanto, os valores de RBE têm que ser integrados corretamente no planejamento do tratamento. Conforme demonstrado anteriormente, a RBE é uma complexa função de muitos parâmetros físicos e biológicos e não pode ser tomada em conta utilizando somente um fator global de um tipo de tumor.

As dependências essenciais da RBE sobre os parâmetros físicos podem ser analisadas a partir da Figura 2.10, onde, por um extenso volume de tumor, a RBE aumenta na parte distal, ou seja, para o máximo alcance há pico de *Bragg* dos íons que contribuem principalmente para a dose.

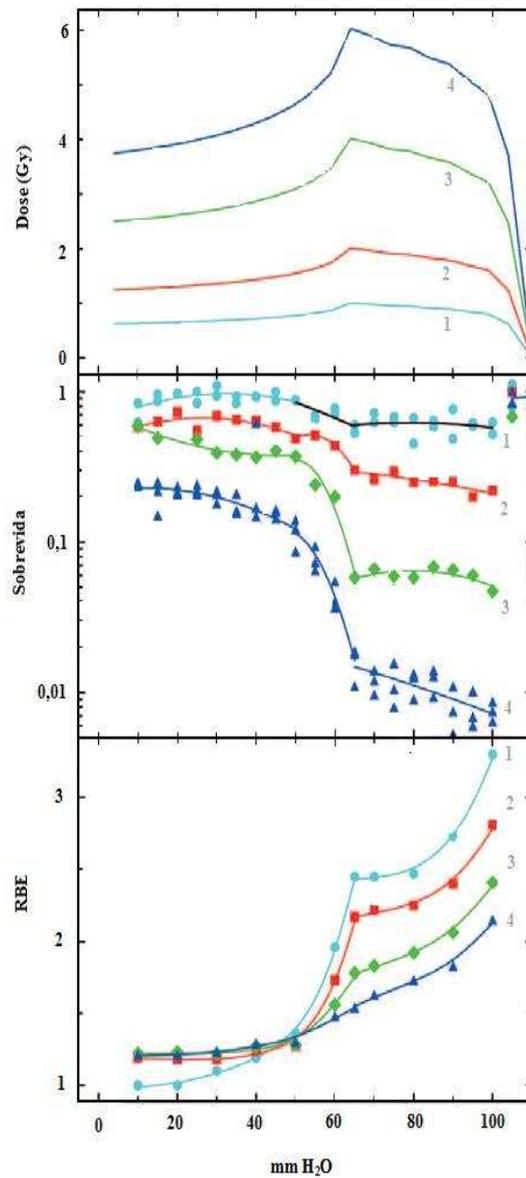


Figura 2.10 – Comparação dos valores medidos em RBE é mostrada em um extenso volume, em função da profundidade de penetração. Um volume tumoral foi simulado para diferentes doses (linha superior). A dose modulada é tal que uma morte celular homogênea deve ser atingida em toda a região do tumor (curva média). A partir da medida de sobrevivência da célula, a RBE foi determinada (curva inferior) [Kraft, 2007].

Na região limitada à superfície, ou seja, a parte proximal do volume alvo, a fração de íons é grande e conseqüentemente a RBE é pequena. A fim de alcançar um efeito biológico homogêneo em todo o tumor, a dose física tem de ser reduzida à extremidade distal, que é mostrado na Figura 2.10 para todas as doses. No entanto, comparando a RBE e as curvas de sobrevivência, é evidente que a RBE depende fortemente da dose: para doses elevadas a RBE é pequena, já para uma dose baixa a RBE é grande, ou seja, a RBE aumenta com profundidade e é maior para as pequenas doses de carbono.

Para prótons a RBE é aumentada apenas na última fração do feixe. Isto foi demonstrado em células após experimentos clínicos com a análise do caminho percorrido pelos prótons. Para conformar a irradiação do tumor utilizando o sistema *Raster Scan*, esta aproximação pode não ser sempre adequada. Devido a essa técnica, as variações da RBE devem ser implementadas pelo menos na parte proximal do planejamento. Como os íons de carbono apresentam valores muito maiores de RBE, esta deve ser levada em conta devido a maior variação do feixe em uma maior área em todo o procedimento do planejamento.

## 2.8 Otimização Física do Plano de Tratamento

O planejamento do tratamento se inicia com um planejamento do procedimento físico (Figura 2.11), como ocorre na terapia convencional, onde são definidos o contorno externo do volume alvo e os canais de entrada para cada fatia da CT para que os feixes não colidam com as estruturas críticas, como o tronco cerebral. Para o planejamento do volume alvo é verificada a direção do feixe, e em contraste com a terapia convencional, o planejamento inicia-se com a otimização da maior fatia distal do volume alvo.

Para essa fatia distal está prevista uma faixa de dose onde a energia dos íons atinge o máximo de *Bragg*. A contribuição da dose destes íons na primeira fatia proximal é calculada e subtraída da dose prescrita na última fatia. Assim, na próxima etapa, a segunda fatia distal é coberta novamente com o máximo de *Bragg* dos íons correspondente a um menor feixe de partículas, e esta dose é também subtraída da fatia proximal. O mesmo procedimento é repetido com o objetivo de completar a dose prescrita para todo o volume alvo restante.

Após este procedimento, otimizações adicionais devem ser realizadas devido a fragmentação nuclear que é causada pelo espalhamento de alguma pequena fração de dose que afeta a fatia anterior, porém, neste trabalho não se dará ênfase a esse fato.

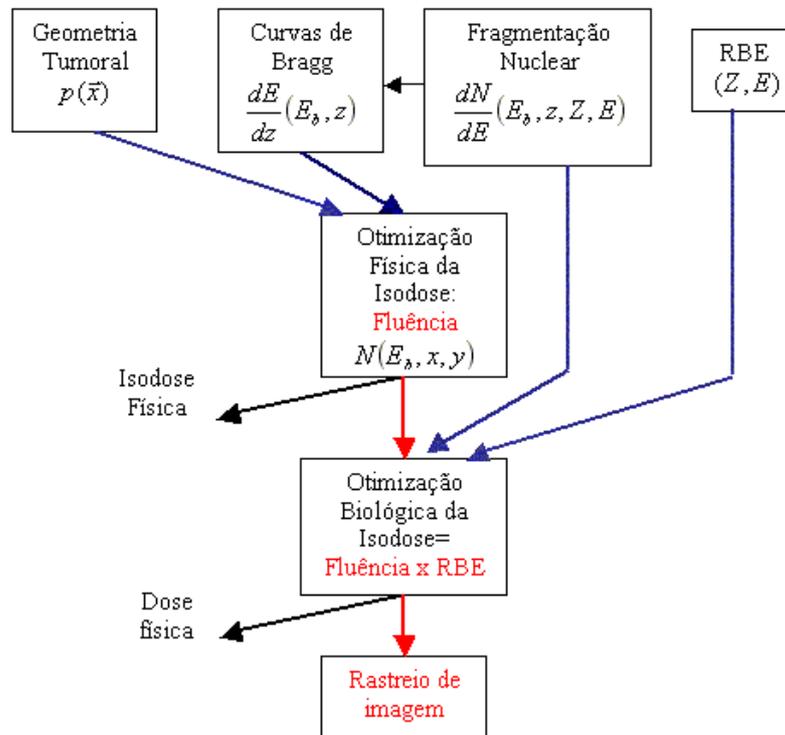


Figura 2.11 – Representação esquemática do planejamento do tratamento [Kraft, 2007].

A representação do esquema do planejamento do tratamento mostrado na Figura 2.11, inicia primeiramente quando a dose física é otimizada, assim, após a RBE e a dose biológica são calculadas para cada pixel do volume alvo, e a dose biológica eficaz também é otimizada. São realizadas algumas interações, onde no controle de arquivos do sistema são calculadas medidas, como por exemplo, a energia depositada no órgão em questão.

### 3. EQUAÇÃO DE *BETHE-BLOCH*

Nos capítulos anteriores foi feita uma análise da interação da radiação com a matéria em várias aplicações, em particular na terapia de tumores, onde a perda de energia sofrida pela partícula carregada por unidade de comprimento de sua trajetória ao penetrar o tecido biológico será analisada para uma consolidação do benefício do tratamento proposto com partículas pesadas.

Devido a essas aplicações, assim como na área da física teórica e da engenharia aplicada, existe um contínuo interesse na obtenção de dados referentes ao *stopping power* e ao alcance das partículas pesadas carregadas.

#### 3.1 Interações de Partículas Carregadas com o Material

De acordo com ICRU 49 (1993), o *stopping power* em um material é definido como a perda média de energia por unidade de comprimento da trajetória que uma partícula pesada carregada sofre quando o atravessa como consequência das interações Coulombianas entre os elétrons e os núcleos atômicos sendo influenciado por duas contribuições: o *stopping power* eletrônico (maior contribuição devido às colisões inelásticas com os elétrons) e o *stopping power* nuclear (contribuição bem menor, devido às colisões elásticas).

Nas colisões inelásticas a energia da partícula incidente, com carga  $q$ , varia de um estado inicial para um estado final de energia. Essa variação de energia é absorvida pelo elétron do átomo que compõem o material alvo (número atômico  $Z$ ) levando o átomo a um estado de excitação ou ionizando-o.

##### 3.1.1 Perda de Energia de Partículas Carregadas

Partículas carregadas perdem sua energia de modo distinto das partículas não carregadas (raios-X, raios gama ou nêutrons). Um fóton ou nêutron incidindo na matéria pode atravessá-la sem interagir, e conseqüentemente, sem perder energia, ou pode ainda interagir

e assim perder sua energia em uma ou poucas colisões. Uma partícula carregada, por outro lado, está envolvida pelo seu campo de força Coulombiana, que interage com um ou mais elétrons ou com o núcleo de virtualmente todo átomo ou molécula que encontra.

A probabilidade de uma partícula carregada passar pela matéria sem interagir é desprezível, uma partícula carregada de  $1\text{MeV}$  tipicamente colide  $10^5$  vezes antes de perder toda a sua energia. Do ponto de vista estocástico é impossível prever, mesmo que grosseiramente o alcance de um fóton ou nêutron na matéria, uma vez que apenas uma ou poucas colisões são necessárias para dissipar toda a sua energia. As partículas carregadas por outro lado, podem ser aproximadamente caracterizadas por um alcance médio para um dado tipo de partícula e energia, em um meio específico.

Quando um íon atravessa um meio, seja gasoso ou sólido, vários fenômenos podem ocorrer, levando à perda de energia. O íon pode simplesmente perturbar o equilíbrio eletrônico do meio, provocando excitações coletivas do meio ou causando excitações coletivas dos elétrons e dos núcleos. Poderá ainda causar modificações drásticas ao meio causando ionizações, deslocando átomos, reações químicas ou nucleares. No caso da partícula pesada carregada ser um íon atômico, esta pode ainda capturar ou perder elétrons.

Em geral dois aspectos caracterizam a passagem de partícula carregada pela matéria: a perda de energia da partícula e a deflexão da partícula de sua direção incidente. Estes efeitos são consequência principalmente de dois processos: colisão inelástica com elétrons atômicos do material e o espalhamento elástico com o núcleo. Mas estes processos não são os únicos processos que podem ocorrer, há também a emissão de radiação Čerenkov (não interessa quando se trata de tratamento radiológico), as reações nucleares e a radiação de *Bremsstrahlung* (frenamento), que são processos raros em comparação aos primeiros.

Considerando os dois processos eletromagnéticos citados anteriormente, a colisão inelástica é praticamente a única responsável pela perda de energia devido à interação da partícula pesada com a matéria. Nessas colisões ( $\sigma = 10^{-17}\text{cm}^2 = 10^7\text{barn}$ ) a energia é transferida da partícula para o átomo causando ionização ou excitação deste átomo. A energia transferida em cada colisão é geralmente uma fração muito pequena da energia cinética total da partícula, no entanto, uma partícula que atravessa um material denso sofre um número tão alto de colisões que, mesmo em um material fino, observa-se uma perda substancial de energia [Leo, 1987].

A classificação dos tipos de colisões é dada a partir da interação Coulombiana de uma partícula carregada, onde esta pode ser caracterizada em termos do tamanho relativo do parâmetro de impacto clássico ( $b$ ) em relação ao maior objeto ( $a$ ), sendo este o alvo ou partícula pesada, como por exemplo, prótons e oxigênio, ou carbono e oxigênio. Tipicamente podem-se considerar colisões para  $b \gg a$  e  $b \sim a$ , onde as colisões suaves ( $b \gg a$ ) resultam apenas na excitação do átomo e as colisões têm pequena probabilidade de impacto ( $b \sim a$ ).

Para o propósito desejado, que é o fato de que a partícula seja detectada, esta deve deixar algum traço de sua presença, ou seja, a partícula tem uma deposição considerável de energia ao longo de sua trajetória. Partículas energéticas podem, por exemplo, ionizar os átomos ou moléculas do meio, produzindo elétrons que serão acelerados, e originando assim correntes mensuráveis.

### 3.2 Equação *Bethe-Bloch* da Perda de Energia

Uma partícula carregada incidindo na matéria colide com os elétrons e com os núcleos dos átomos-alvo. As conseqüências dessas colisões variam de acordo com a massa da partícula. Os elétrons atômicos recebem apreciáveis quantidades de energia da partícula incidente sem causar uma significativa deflexão da partícula; enquanto os núcleos, por serem mais massivos, absorvem muito pouca energia da partícula, mas por outro lado, devido a sua carga maior, causam o espalhamento da partícula incidente.

Portanto, a perda de energia de uma partícula ocorre principalmente devido as colisões com os elétrons, e sua deflexão devido às interações com os núcleos atômicos em seu caminho de incidência. Assim, o poder de frenamento (*stopping power* ou  $S(E) = -dE/dx$ ) é uma variável que descreve as propriedades ionizantes de qualquer meio, sendo definida como a quantidade de energia cinética perdida  $E$  por uma partícula pesada por unidade de comprimento  $x$  atravessado no meio, ou seja,

$$-\frac{dE}{dx} = n_{ion} \cdot I, \quad (3.1)$$

onde  $n_{ion}$  é o número de pares elétron-íon formados por unidade de comprimento, e  $I$  é a energia média necessária para ionizar um átomo no meio. Sendo que  $I$  é essencialmente dada

por

$$I = h \cdot f, \quad (3.2)$$

onde  $f$  é a frequência orbital média de um elétron ligado ao átomo e  $h$  é a constante de Planck. Teoricamente,  $I$  é a média logarítmica da frequência  $f$  ponderada pelas forças do oscilador dos níveis atômicos. Na prática,  $I$  deve ser calculado utilizando um procedimento quântico, onde esse cálculo deve fornecer as forças do oscilador para a grande maioria dos materiais, mas esse é em geral um caminho não muito adotado. No entanto, considerando o alvo constituído de um determinado material (número atômico  $Z$ ) pode-se estimar  $I$  através de uma fórmula semi-empírica

$$\frac{I}{Z} = 12 + \frac{7}{Z} eV \quad \text{para } Z < 13, \quad (3.3)$$

ou

$$\frac{I}{Z} = 9.76 + 58.8Z^{-1.19} eV \quad \text{para } Z \geq 13. \quad (3.4)$$

A partir de agora, será feita uma abordagem do modelo clássico para a perda de energia devido a Bohr. Nesta, é considerada uma partícula pesada com carga  $q$ , massa  $M$  e velocidade  $v$ , passando por um meio material e supondo haver um elétron a uma distância  $b$  da trajetória da partícula (Figura 3.1).

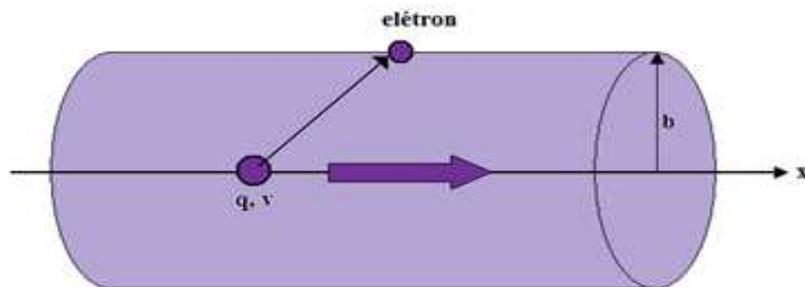


Figura 3.1 – Colisão de uma partícula pesada carregada com um elétron do material alvo [Leo, 1987].

Supondo ainda que o elétron esteja livre e inicialmente em repouso, e que ele se move muito pouco durante a interação com a partícula pesada de modo que se pode tomar o campo como agindo na sua posição inicial. Em adição a isso, a trajetória da partícula é dada como sendo uma linha reta ( $M \gg m$ ), onde  $m$  é a massa do elétron (material alvo) [Leo, 1987].

O tempo de interação é da ordem de  $\Delta t \sim b/v \sim 10^{-17} s$ , para colisões não-relativísticas. Inicialmente calcula-se a energia transferida ao elétron através do impulso  $\Delta p$  que este recebe pela colisão, com uma determinada força  $F$  em um determinado tempo  $t$ . Assim

$$\Delta p = \int F \cdot dt = e \int E_{\perp} \cdot dt = e \int E_{\perp} \cdot \frac{dt}{dx} \cdot dx = e \int E_{\perp} \cdot \frac{dx}{v}, \quad (3.5)$$

onde somente a componente do campo elétrico perpendicular  $E_{\perp}$  à velocidade  $v$  e a área  $A$ , que contribui com o campo devido à simetria. Para calcular a integral da equação (3.5), usa-se a Lei de Gauss aplicada em um cilindro infinito  $x$  centrado na trajetória da partícula, passando pela posição  $b$  do elétron e pela área  $A$ , assim tem-se que

$$\int E_{\perp} \cdot dA = \int E_{\perp} \cdot 2\pi b \cdot dx = \frac{q}{\epsilon_0}, \quad \int E_{\perp} \cdot dx = \frac{q}{2\pi\epsilon_0 b}, \quad \Delta p = \frac{q}{2\pi\epsilon_0 b v}, \quad (3.6)$$

onde  $\epsilon_0$  é a constante de permissividade. E a energia cinética ganha pelo elétron  $\Delta E(b)$  é dada por

$$\Delta E(b) = \frac{\Delta p^2}{2m} = \frac{q^2}{8m\pi^2\epsilon_0^2 b^2 v^2}. \quad (3.7)$$

Se  $N$  for a densidade de elétrons por unidade de volume, então a energia perdida para todos os elétrons localizados há uma distância entre  $b$  e  $b + db$  numa espessura  $dx$  é

$$-dE(b) = \Delta E(b)N \cdot dV = \frac{q^2}{8m\pi^2\epsilon_0^2 b^2 v^2} N 2\pi b \cdot db \cdot dx, \quad (3.8)$$

onde o elemento de volume é dado por  $dV = 2\pi b \cdot db \cdot dx$ . Note que a tendência seria integrar a equação (3.8) desde  $b = 0$  até  $b = \infty$  para obter a perda total de energia; contudo, para evitar a singularidade em  $b = 0$ , além do fato que para  $b = \infty$ , o tempo de interação também diverge, de modo que a aproximação de impulso deixa de ser válida. Então, a integração é

feita para os limites  $b_{\min}$  e  $b_{\max}$ , tem-se que,

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{q}{v}\right)^2 \frac{N}{4\pi^2\epsilon_0^2 m} \ln \frac{b_{\max}}{b_{\min}}. \quad (3.9)$$

Para estimar os valores para  $b_{\min}$  e  $b_{\max}$ , deve-se levar em conta critérios adicionais. Classicamente, a energia máxima  $E_{\max}$  que pode ser transferida em uma colisão frontal elástica

$$E_{\max} = \frac{4mME}{(M+m)^2} \approx \frac{4mE}{M} = 2mv^2, \quad (3.10)$$

onde  $E$  é a energia cinética da partícula pesada. O tratamento quântico mostra que há uma pequena probabilidade de que o elétron adquira uma energia um pouco maior do que  $E_{\max}$ . Assim, pode-se encontrar uma expressão para  $b_{\min}$ , quando se considera que  $\Delta E(b) = E_{\max}$ , deve-se igualar as equações (3.10) e (3.7)

$$2mv^2 = \frac{q^2}{8m\pi^2\epsilon_0^2 b_{\min}^2 v^2} \quad (3.11)$$

chega-se a

$$b_{\min} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0 v^2}. \quad (3.12)$$

Para  $b_{\max}$ , deve-se lembrar que os elétrons não estão livres, mas ligados aos átomos com uma frequência orbital  $f$ . Para que o elétron absorva uma determinada energia, a perturbação causada pela partícula pesada deve acontecer em um intervalo de tempo curto comparado com o período orbital do elétron  $\tau = f^{-1}$ , caso contrário nenhuma energia é transferida (este é princípio da invariância adiabática). Neste caso, os tempos de interação típicos são da ordem de  $\Delta t \sim b/v \sim 10^{-17} s$ , resultando em

$$\frac{b}{v} \leq \tau = \frac{1}{f}, \quad (3.13)$$

sendo assim,

$$b_{\max} = \frac{v}{f}, \quad (3.14)$$

e finalmente,

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{q}{v}\right)^2 \frac{N}{4\pi m} \ln\left(\frac{4\pi m v^3}{qf}\right). \quad (3.15)$$

A equação (3.15) mostra essencialmente a fórmula clássica devido a Bohr, que faz uma descrição razoável da perda de energia para partículas pesadas. No entanto, para partículas mais leves como o próton, a fórmula deixa de valer devido aos efeitos quânticos.

Um íon rápido perderá todos os seus elétrons cuja velocidade orbital é menor do que a velocidade do íon. Com a diminuição da velocidade os íons começam a capturar elétrons tornando-se neutros até parar. A carga efetiva

$$q_{efetiva} = Z_1 \cdot e \quad (3.16)$$

torna-se um parâmetro importante no cálculo da perda de energia, como foi visto na equação 3.16, depende da carga efetiva da partícula. Para velocidades abaixo de  $3v_0$  a carga efetiva é descrita por

$$q_{efetiva} = Z_1 \cdot e \left[ 1 - \exp\left(-135\beta Z_1^{-2/3}\right) \right], \quad (3.17)$$

com uma boa aproximação, onde  $q_1$  é a carga nuclear do íon e  $\beta = v/c$ , sendo  $c$  a velocidade da luz.

Uma descrição mais acurada do *stopping power* pode ser alcançada usando o conceito de força do oscilador  $f$ , desenvolvido por Niels Bohr e Hans Bethe, entre outros. O modelo considera um meio como composto de osciladores harmônicos independentes com níveis discretos para excitações  $f_i$  e contínuo  $f(\varepsilon)$  para ionizações

$$f(\varepsilon) = \frac{mc\sigma_P(\varepsilon)}{2\pi^2 e^2 \hbar Z}. \quad (3.18)$$

Pode-se determinar a força do oscilador a partir da seção de choque de fotoabsorção  $\sigma_P(\varepsilon)$  que é bem conhecida para uma faixa grande de energias do fóton e para várias substâncias. Sendo que o  $h$  é a constante de Planck e  $\hbar \equiv h/2\pi$ . Pode-se mostrar que a

força do oscilador obedece à regra de soma

$$\sum_i f_i + \int_{I_0}^{\infty} f(\varepsilon) \cdot d\varepsilon = 1, \quad (3.19)$$

onde  $I_0$  é o primeiro potencial de ionização. Hans Bethe e Felix Bloch obtiveram a seguinte expressão para perda de energia para partículas relativísticas

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi q^2 e^2 n Z}{m\beta^2 c^2} \left[ \ln \left( \frac{2m\beta^2 \gamma^2 c^2}{I} \right) - \beta^2 \right], \quad (3.20)$$

onde  $m$  é a massa de repouso do elétron,  $\beta = v/c$  é a velocidade da partícula dividida pela velocidade da luz,  $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$  é o fator de Lorentz da partícula,  $q = Z_1 \cdot e$  é a carga da partícula, sendo  $Z_1$  o número atômico da partícula e  $Z$  é o número atômico do material alvo. Tem-se também que  $n = \rho A_0 / A_1$  é o número de átomos por unidade de volume, onde  $\rho$  é a densidade,  $A_1$  é a massa atômica e  $A_0$  é o número de Avogadro (átomos por mol).

Como visto, a perda de energia aumenta com a diminuição da velocidade. Para velocidades baixas, onde a carga efetiva do íon torna-se menor devido à captura de elétrons, a perda de energia passa por um máximo em  $v \approx v_0$ , onde  $v_0$  é a velocidade de Bohr ( $v_0 = \alpha \cdot c = c/137$ ) e então diminui para velocidades mais baixas. Exceto por colisões nucleares, somente elétrons de valência que estão pouco ligados contribuem para a perda de energia para estas velocidades baixas, devido a troca de elétrons (captura eletrônica) entre o íon e os átomos do meio [Ahlen, 1980].

Uma maneira mais comum de expressar a perda de energia é  $MeV/cm$ , ou em termos da espessura equivalente  $g/cm^2$ , ou seja,  $MeV/(g/cm^2)$  do material. O alcance pode ser ainda expresso em  $cm$  ou em  $gm/cm^2$ , onde as duas unidades são relacionadas pela densidade do meio. Uma vez que conhecido o *stopping power*,  $S(E) = -dE/dx$ , pode-se calcular o alcance (*range*)  $R$ , de qualquer partícula no meio

$$R = \int_0^R dx = \int_E^0 \frac{dx}{dE} \cdot dE = \int_0^E \frac{dE}{S(E)}. \quad (3.21)$$

Foram seguidos os passos de Hans Bethe na dedução da equação da perda de energia inicialmente proposta classicamente por Niels Bohr.

### 3.3 Dependências do *Stopping Power* com a Velocidade, Carga e Massa da Partícula

A dependência do *stopping power* (equação 3.16) com a velocidade da partícula é a mais forte, sendo a velocidade dada pelo inverso de  $\beta^2$  fora dos parênteses, que diminui rapidamente o *stopping power* para  $\beta$  crescente. O termo perde influência quando  $\beta$  tende a um, enquanto que a soma dos termos contendo  $\beta^2$  dentro dos parênteses continua a crescer. O *stopping power* passa por um mínimo largo de aproximadamente 1 a 2  $MeV.cm^2/g$  para  $E/M_0^2 \approx 3$ , e sobe lentamente de novo em função da energia  $E$ .

O fator  $1/\beta^2$  implica que o *stopping Power* cresce proporcionalmente a  $1/E$ , sem limite conforme a partícula aproxima-se da velocidade zero. De fato, a validade da equação (3.17) para o *stopping power* falha para pequenos valores de  $\beta$ . No entanto, o crescimento acentuado do *stopping power* ocorre para pequenos valores de  $\beta$ , e é o responsável pelo pico de *Bragg* observado na perda de energia perto do final da trajetória da partícula.

A dependência com a carga da partícula na equação (3.12) é dada pelo fator  $q^2$ , o qual significa que uma partícula duplamente carregada tem um *stopping power* 4 vezes maior do que uma simplesmente carregada com a mesma velocidade no mesmo meio.

Devido ao fato que neste trabalho são utilizadas partículas pesadas, surge a simplificação de que a perda de energia não depende da massa da partícula. Assim, todas as partículas carregadas pesadas para uma dada velocidade  $v$  e carga  $q$  terão o mesmo *stopping power*.

#### 3.3.1 Vantagens Físicas e Radiobiológicas dos Feixes de Partículas

Como mencionado anteriormente, existe uma diferença de comportamento no que se refere à interação com a matéria das partículas pesadas carregadas em comparação à interação por radiação eletromagnética. Partículas pesadas ao penetrarem na matéria dissipam sua energia principalmente através de interações diretas com os elétrons do material alvo. Como a massa da partícula é muito maior que a massa do elétron, a deflexão da partícula é muito pequena e somente processos de múltiplas colisões podem causar uma deflexão substancial do feixe de partículas [Rebello, 2006].

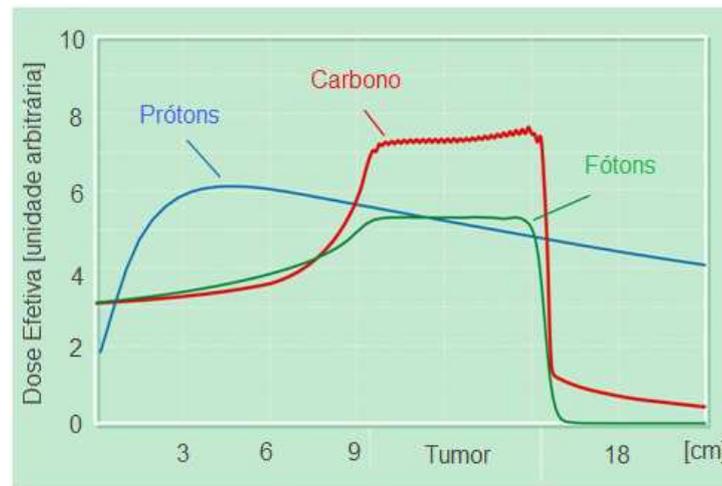


Figura 3.2 – Comparação entre a dose biológica efetiva de fótons e de partículas pesadas carregadas [Imagem extraída do site, [www.gsi.de](http://www.gsi.de)].

Isto mostra uma grande vantagem na aplicação clínica, pois uma melhor distribuição de dose pode ser obtida através da detecção *online* da localização do feixe através das reações com emissão de pósitron, mencionadas no Capítulo 2. Comparado à radioterapia convencional, se o feixe de próton for depositado com precisão adequada a dose total de radiação aos tecidos normais fora do volume alvo pode ser reduzida por um fator de 2 – 5.

Mas isso é muito difícil devido à heterogeneidade dos tecidos humanos. O alcance de um feixe de partículas carregadas é relativamente insensível à composição química do tecido, mas, é afetado diretamente pela densidade do material atravessado, ou seja, quanto maior a densidade do tecido, menor é a capacidade de penetração do feixe em questão. Ao atravessar regiões com variações (descontinuidades) de densidade, um maior número de partículas será espalhado para fora de uma região de maior densidade do que para dentro desta região, resultando em uma baixa dosagem (*underdose*) de radiação antes da região de alta densidade e a uma alta dose (*overdose*) de radiação antes de uma região com baixa densidade.

Um dos métodos utilizados para determinar e/ou controlar a penetração do feixe é a ativação *in vivo* de núclídeos emissores de pósitron, como o  $O^{15}$  e o  $O^{11}$ . A detecção de  $O^{15}$  é bastante atrativa devido à abundância de oxigênio no organismo (65%), apesar da sua meia-vida ser de 2 minutos. Por exemplo, a meia-vida do  $C^{11}$  é de 20 minutos, mas em compensação a presença de carbono em nosso organismo é de apenas 18% [Rebello, 2006].

Tabela 3.1 – Densidade dos Tecidos do Corpo Humano.

<b>Tecido</b>	<b>Densidade (<math>g/cm^3</math>)</b>
Osso	1.2 - 1.5
Tecidos Moles (músculos, órgãos)	1.0
Gordura	0.9
Ar/Gás	$10^{-3}$

Munidos do conhecimento da localização do feixe, os terapeutas podem atingir uma distribuição de dose mais adequada, pois a penetração do feixe pode ser controlada pela intensidade de sua energia ou mesmo colocando absorvedores modulados na superfície para forçar o término de sua atuação no local apropriado apesar das inhomogeneidades do tecido ao longo de sua trajetória.

## 4. MODELO FORMAL PARA O CONTROLE DE UM FEIXE DE ÍONS PESADOS

Neste capítulo será apresentada a contribuição principal desta dissertação, que tem como proposta um modelo em 2D e 3D para o controle de um feixe de íons pesados nos procedimentos do tratamento de tumores. Para o controle do feixe é necessária uma varredura horizontal, vertical e em profundidade de forma que se consiga uma parametrização que delimite os pontos definindo a trajetória do feixe com íons pesados. Além da aplicação com irradiação controlada nos tecidos biológicos esta nova abordagem tem utilidade também no planejamento terapêutico no sentido de experimentar este tipo de cirurgia não-invasiva como apresentado no Capítulo 2 e avaliar o seu impacto nos tecidos saudáveis e cancerígenos.

Um aspecto completamente inovador é o fato que a parametrização do tumor e dos órgãos permite a introdução da dependência temporal dos parâmetros, que por sua vez admite a utilização do tratamento com íons pesados também em regiões onde há movimento cardíaco, respiratório entre outros, que interferem no controle da deposição de energia numa dada localização. A filosofia utilizada até então, não permite este grau de liberdade, pois essas guiam os feixes através de uma representação geométrica na forma de um tipo de mapa binário 2D para cada fatia do tumor.

O procedimento pode ser caracterizado através das seguintes etapas:

### 1ª. Pré-Tratamento

- Diagnose utilizando CT, PET, MRI e/ou outros métodos de diagnósticos;
- Criação do modelo para o controle (tipo *bitmap* ou tipo parametrização);
- Simulação de possíveis tratamentos e seleção do mais promissor;

### 2ª. Tratamento

- Aplicação de um tratamento e monitoramento das doses locais;

### 3ª. Pós-Tratamento

• Retroalimentação da simulação para otimizar os bancos de dados experimentais para simulações futuras.

No planejamento do tratamento de tumores a CT fornece as informações necessárias com suficiente precisão, onde, freqüentemente, essa informação é completada por MRI e PET, de modo a diferenciar os tecidos malignos e não-malignos. Isso é necessário para delinear corretamente em três dimensões o contorno do volume alvo a ser irradiado. Todos estes mecanismos levam há um grande desenvolvimento na aplicação de feixes paralelo a uma melhoria na resolução do diagnóstico [Kraft, 2007].

Contudo, para o planejamento do tratamento de tumores com íons pesados principalmente é necessário levar em conta o movimento dos órgãos a serem irradiados durante a terapia, devido à alta deposição de energia produzida por essas partículas. Dessa forma, uma condição essencial para um tratamento com íons pesados é o conhecimento correto da posição do tumor no interior do corpo do paciente levando-se em conta o movimento do paciente, isto mostra a importância do modelo proposto no tratamento.

No tórax e regiões do abdome, os órgãos internos movem-se devido à respiração. No pulmão, o maior movimento encontrado é cerca de 3 cm de comprimento por ciclo de respiração (inspiração e expiração), enquanto na parte central da circulação pulmonar é apenas cerca de 2 cm ou menos. Se um volume alvo está localizado dentro dessas regiões, o movimento cíclico tem influências na precisão da irradiação. Em terapia convencional de raios-X, o problema do movimento não tem a mesma importância como na terapia de partículas, pois na direção longitudinal a variação da intensidade do feixe é pequeno, e grandes campos irradiados são aceitos na extensão lateral. É muito evidente que o movimento do alvo não influencie fortemente na precisão se o volume irradiado for muito maior do que o volume alvo planejado [Kraft, 2000].

O fato de se ter um modelo analítico, é para que os parâmetros possam ser generalizados permitindo uma dependência temporal. Isto pode ser realizado determinando via meios diagnósticos a dilatação máxima e mínima do órgão em consideração (por exemplo, o pulmão), podendo variar os parâmetros de forma periódica entre outros valores numéricos que descrevem o estado contraído e dilatado determinado através da fitagem dos parâmetros.

Seja a parametrização em um instante

$$R(\theta) = \sum_{i=1}^N a_i \cdot \theta^i, \quad (4.1)$$

onde  $R(\theta)$  é o raio em relação a um ponto central de referência,  $\theta$  é o ângulo e  $a_i$  são os parâmetros devido ao  $i$  – ésimo termo  $N$ , sendo  $N$  a ordem do polinômio. Para o caso da dependência temporal, tem-se

$$R(\theta, t) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (\underline{a}_i + \overline{a}_i + (\overline{a}_i - \underline{a}_i) \cdot \cos(\omega t + \phi)) \cdot \theta^i, \quad (4.2)$$

onde  $R(\theta, t)$  é o raio dependente do ângulo e do tempo. Considerando os parâmetros  $a_i$ , defini-se que  $a_i = \overline{a}_i$  para o estado após a inspiração,  $a_i = \underline{a}_i$  para o estado após a expiração,  $\omega$  é a frequência de respiração e  $\phi$  é a fase que define o ponto de referência temporal inicial.

#### 4.1 Definição Anatômica das Estruturas Torácicas

O procedimento proposto é geral e pode em princípio ser aplicado a qualquer órgão. Mesmo assim daqui por diante será utilizado o modelo para aplicação do caso de um tumor na região pulmonar no tórax. Um caso típico pode ser visto na Figura 4.1.



Figura 4.1 – Exame de raio-X de um paciente com um nódulo pulmonar solitário densamente calcificado [Novelline, 1999].

O planejamento terapêutico no tratamento radical do câncer de pulmão obedece a uma seqüência de eventos técnicos que se iniciam após a avaliação e estadiamento do paciente, para uma correta definição do volume alvo, que são basicamente definidos pelas variáveis: tamanho e localização do tumor [Salvajoli, 1999].

As dificuldades para definir o volume alvo adequado ao tratamento radioterápico do câncer de pulmão iniciam-se pelas próprias características anatômicas da região onde a superfície irregular e inclinada do tórax faz com que as distâncias entre a superfície do tórax e o tumor tenham medidas díspares dependendo do segmento torácico comprometido.

O tórax em sua conformação anatômica externa pode expressar uma estreita relação com as estruturas internas, sendo importante esta constatação e o registro da irregularidade da superfície torácica, onde dependendo da localização, os diâmetros podem ser mais variados em relação às estruturas presentes no interior do tórax, tecido pulmonar inclusive, sendo esta uma variável sempre presente no planejamento terapêutico do tratamento do câncer com íons pesados.

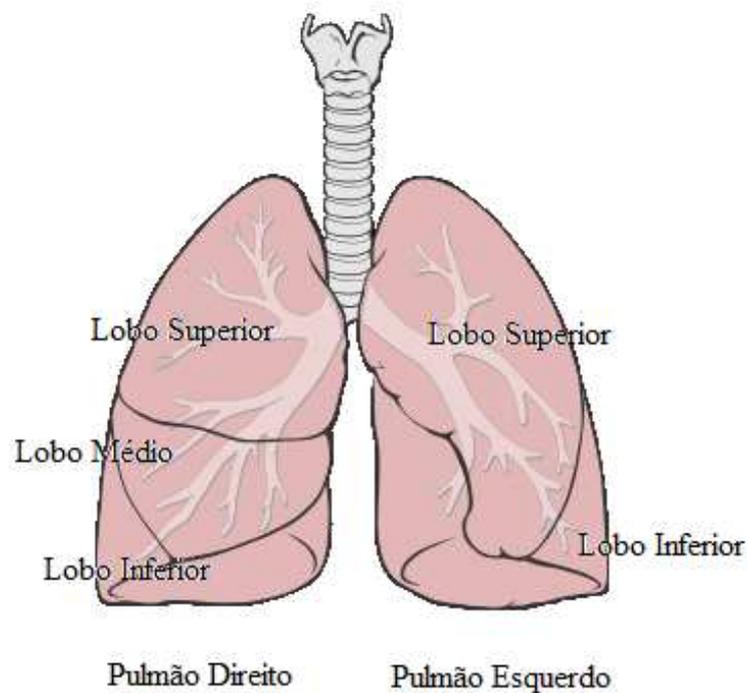


Figura 4.2 – Vista anterior dos pulmões [Imagem extraída do site <http://pt.wikipedia.org>]

## 4.2 Definição Paramétrica das Geometrias Anatômicas

Anteriormente, foi mencionada a importância dos métodos diagnósticos para o planejamento do tratamento, que pode fornecer informações sobre a anatomia do paciente e do tumor, assim como a determinação da geometria de diversas estruturas em várias dimensões.

Desta forma, surge a motivação da idéia da modelagem computacional para simulação da geometria das estruturas torácicas em duas e três dimensões. Note que, apesar dos modelos 2D não serem realísticos, para o procedimento estabelecido até então os modelos são, em vista do fato que o tratamento é dado em fatias (como na CT). Sendo necessário para a construção deste modelo um conjunto de pontos da superfície, que devem ser em quantidade o suficiente para caracterizar o modelo proposto, assim como a rugosidade do objeto em questão.

As coordenadas dos pontos são uma informação básica para representar de forma discreta (amostragem) da geometria do objeto, pois estas definem o tamanho e a forma do elemento. No entanto, um dos objetivos desta dissertação é a determinação da geometria do tumor através de uma simulação a partir do modelo proposto utilizando este conjunto de pontos da superfície.

### 4.2.1 Representação do Modelo 2D e Modelo 3D

A geometria do objeto (pulmão ou tumor) pode ser descrita de duas formas diferentes: utilizando o modelo paramétrico, explícito ou implícito. No modelo paramétrico explícito, o objeto é definido através de uma função que, variando seus parâmetros dentro do intervalo estabelecido, enumera todos os pontos do objeto, esta representação será explorada mais adiante.

A representação na forma implícita de uma curva em 2D e uma superfície em 3D são indicadas como os zeros de uma função  $g(x, y) = 0$  e  $g(x, y, z) = 0$ , respectivamente, pois é dito que uma curva ou superfície é algébrica se ela puder ser expressa na forma de zeros de um polinômio. Então, pode-se definir através desse esquema, o conjunto de pontos que define o objeto. Uma forma implícita para uma curva com certas irregularidades é dada por

$$r^2 - \sum_{i,j=0}^N a_{ij} \cdot x^i \cdot y^j = 0, \quad x, y \in \mathfrak{R}, \quad (4.3)$$

onde  $a_{ij}$  são parâmetros (coeficientes), e para a superfície,

$$r^2 - \sum_{i=0}^N \sum_{j=0}^N \sum_{k=0}^N a_{ijk} \cdot x^i \cdot y^j \cdot z^k = 0, \quad x, y, z \in \mathfrak{R}, \quad (4.4)$$

onde  $r$  é um valor constante,  $a_{ijk}$  são parâmetros (coeficientes),  $N$  é a ordem do polinômio sendo  $x$ ,  $y$  e  $z$  coordenadas dos sistema cartesiano.

A representação dos modelos bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D) inicialmente propostos pelas equações implícitas  $g(x, y) = 0$  e  $g(x, y, z) = 0$ , passam a ser representadas por  $g(r_i, \theta_i) = 0$  e  $g(r_i, \theta_i, \varphi_i) = 0$ , respectivamente, onde  $i$  é um índice que especifica um dado ponto na superfície do objeto geométrico em consideração, o qual está baseado em pontos da superfície, dispostos de tal maneira, que interpolados através de polinômios geram a curva ou a superfície que passam pelos demais pontos conhecidos ou perto deles.

Na representação paramétrica explícita, uma superfície em 2D é dada como duas funções  $x$  e  $y$  de um parâmetro  $\theta$  dadas por

$$x(r(\theta), \theta) = r(\theta) \cdot \cos(\theta) \quad (4.5)$$

e

$$y(r(\theta), \theta) = r(\theta) \cdot \sin(\theta), \quad (4.6)$$

onde  $r(\theta)$  é o raio em função do ângulo polar  $\theta$  e a dependência das funções são representadas como  $x(r(\theta), \theta)$  e  $y(r(\theta), \theta)$ . Enquanto uma curva em 3D é dada através de três funções  $x$ ,  $y$  e  $z$  de um parâmetro  $\theta$  dadas por

$$x(r(\theta), \theta, \varphi(\theta)) = r(\theta) \cdot \sin(\theta) \cdot \cos \varphi(\theta), \quad (4.7)$$

$$y(r(\theta), \theta, \varphi(\theta)) = r(\theta) \cdot \sin(\theta) \cdot \sin \varphi(\theta) \quad (4.8)$$

e

$$z(r(\theta), \theta, \varphi(\theta)) = r(\theta) \cdot \cos(\theta), \quad (4.9)$$

onde  $r(\theta)$  é o raio em função do ângulo  $\theta$  e a dependência das funções são representadas como  $x(r(\theta), \theta, \varphi(\theta))$ ,  $y(r(\theta), \theta, \varphi(\theta))$  e  $z(r(\theta), \theta, \varphi(\theta))$ . Sendo que,  $\theta$  é o mesmo ângulo das coordenadas polares, e  $\varphi$  é o ângulo azimutal entre o eixo negativo e positivo de  $z$ .

As funções  $x$ ,  $y$  e  $z$  estão em função de um parâmetro  $\theta$ , pois se quer um problema unidimensional. No entanto, sabe-se que o feixe de íons sempre foca num ponto, ou seja, ele faz uma varredura de linha e por isso tem-se uma parametrização unidimensional e não bidimensional, pois o ponto onde feixe incide (ponto de alvo) é um ponto único, chegando-se a uma linha parametrizada (unidimensional).

#### 4.2.2 Metodologia do Modelo Proposto em 2D

Seja um objeto geométrico que representa um tumor ou órgão dados por um conjunto de coordenadas, uma angular e outra radial em torno de um ponto central de referência. Nessa abordagem a variação do ângulo será o incremento para o caso 2D entre 0 e  $2\pi$ , e para o caso em 3D entre 0 e  $2\pi W$ , com

$$\Delta\theta = \frac{W}{P} \cdot 2\pi, \quad (4.10)$$

onde  $\Delta\theta$  é a variação do ângulo (incremento),  $W$  representa o número de espiras e  $P$  é o número de pontos de superfície. Quando  $W = 1$  tem-se o caso 2D, no entanto quando  $W \ll P$  tem-se o caso 3D. Assim, para  $\theta_i = i \cdot \Delta\theta$  será determinado de forma aleatória um raio (randômico) entre limites predefinidos entre um raio mínimo  $\underline{r}$  e raio máximo  $\bar{r}$  para  $i \in \{1, \dots, P\}$ . O conjunto  $\{(r_i, \theta_i)\}$  define que para  $\theta = 0$  e  $\theta = 2\pi$  os valores  $r_1 = r_P$ , então é preciso determinar  $P - 1$  números aleatórios para que a geometria do modelo do tumor ocorra de forma discreta.

Com a finalidade de simular a geometria de um tumor, para descrever o modelo proposto fez-se a implementação em função do polinômio descrito a seguir, que é um termo relacionado com diferentes variáveis, onde o grau da curva pode variar de acordo com os

pontos de superfícies simuladas, na forma

$$f(\theta) = \sum_{i=0}^N a_i \cdot \theta^i, \quad (4.11)$$

onde o polinômio  $f(\theta)$  é definido em função de  $\theta$ , sendo que o ângulo  $\theta$  e o parâmetro  $a_i$  são devido ao  $i$  –ésimo termo  $N$ , sendo  $N$  a ordem do polinômio.

Para determinar um polinômio que se aproxime de uma curva ou superfície, deve-se determinar o polinômio que passa mais próximo o possível pelos pontos  $P$  que determinam esta curva ou superfície. Evidentemente que a ordem do polinômio  $N$  não pode ultrapassar  $P - 1$  para ter um problema bem definido, neste caso  $P = N + 1$  é o problema tem uma única solução exata para os parâmetros  $a_i$ .

Para gerar a curva tem-se que determinar os valores de  $a_i$ , que são parâmetros desconhecidos. Evidentemente, que o número de pontos  $P$  deve ser maiores que o número  $N + 1$  de parâmetros  $a_i$ . O método de mínimos quadrados afirma-se que os melhores valores de  $a_i$  são aqueles para os quais a soma

$$\left( \sum_{j=1}^P [r_j(\theta) - f(\theta_j)] \right)^2 = \varepsilon, \quad (4.12)$$

$$\varepsilon = \min_{\{a_i\}} \left[ \left( \sum_{j=1}^P [r_j(\theta) - f(\theta_j)] \right)^2 \right], \quad (4.13)$$

sendo  $r_j(\theta)$  a distância a um ponto de referência em função de  $\theta$ ,  $f(\theta_j)$  definido em função de  $\theta_j$  devido ao  $j$  –ésimo ponto  $P$ , com  $P$  sendo o número de pontos da superfície e onde  $\varepsilon$  é um mínimo sob a variação dos parâmetros  $a_i$ . Para encontrar os valores de  $a_i$ , deve-se agora resolver o sistema de  $N + 1$  equações, fazendo

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial a_i} = 0, \quad \forall i \in \{0, \dots, N\} \quad (4.14)$$

chega-se então

$$\left( \sum_{j=1}^P [r_j(\theta) - f(\theta_j)] \right) \left( \sum_{j=1}^P \frac{\partial f(\theta_j)}{\partial a_i} \right) = 0, \quad (4.15)$$

$$\left( \sum_{j=1}^P [r_j(\theta) - f(\theta_j)] \right) \left( \sum_{j=1}^P \theta_j^i \right) = 0, \quad (4.16)$$

tem-se que

$$\frac{\partial^2 \varepsilon}{\partial a_i^2} > 0 \quad e \quad \sum_{j=1}^P \theta_j^i > 0 \quad (4.17)$$

o que é válido, pois  $\theta \geq 0$ , então basta satisfazer a 4.14.

Seja  $A$  uma matriz  $N \times 1$  e  $B$  uma matriz  $P \times N$ . A matriz produto de  $A$  e  $B$ , indicada  $BA$ , é uma matriz  $R$ , da forma  $P \times 1$ , cujas entradas  $r_j$  são

$$r_j(\theta) = \sum_{i=0}^N a_i \cdot \theta_j^i, \quad (4.18)$$

onde  $r_j$  é a distância a um ponto de referência em função de  $\theta_j$ , sendo que o ângulo  $\theta$  e o parâmetro  $a_{ij}$  são devido a  $i$  –ésima ordem  $N$  do polinômio e  $j$  –ésimo ponto  $P$  da superfície. O cálculo de  $r_j$  pode ser visualizado como a multiplicação da entrada  $i$  –ésima linha de  $B$  com entrada correspondente na  $j$  –ésima coluna de  $A$ , seguindo por somatório, que pode reescrever o problema na forma matricial

$$\begin{pmatrix} r_1 \\ \cdot \\ \cdot \\ r_P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \theta_1^0 & \cdot & \cdot & \theta_1^N \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \theta_P^0 & \cdot & \cdot & \theta_P^N \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \cdot \\ \cdot \\ a_N \end{pmatrix} \quad (4.19)$$

é válido para  $P = N + 1$ , com  $i = 0 \dots N$  e  $j = 1 \dots P$ .

Assim, pode-se resolver o problema linear utilizando a regra de Cramer, no qual são definidos os determinantes, considerando  $P \gg N$ . Seja  $B_N$  a matriz que se obtém da matriz

$B$  substituindo a coluna  $N$  pela coluna dos termos independentes  $r_j$  em sua  $P - \acute{e}$ simas colunas. A solução da incógnita  $a_i$  a é dada por

$$a_i = \frac{\det D_i}{\det D} \quad (4.20)$$

sendo  $D = BA$  para  $i = 0 \dots N$ .

Os pontos da superfície  $P$  estão relacionados com o termo paramétrico, com isso a parametrização dos pontos indica como será deslocado ao longo do segmento da curva. Assim, para “acertar” os parâmetros do modelo proposto, foi necessário um melhor ajustamento da curva pela fitagem paramétrica, pois esta fornece uma melhor adaptação dos pontos da superfície. Melhor representando o polinômio com as soluções dos parâmetros  $a_i$ , foi plotada uma curva com alguns parâmetros sugeridos juntamente com a fitagem para a visualização da geometria tumoral no problema proposto até o momento.

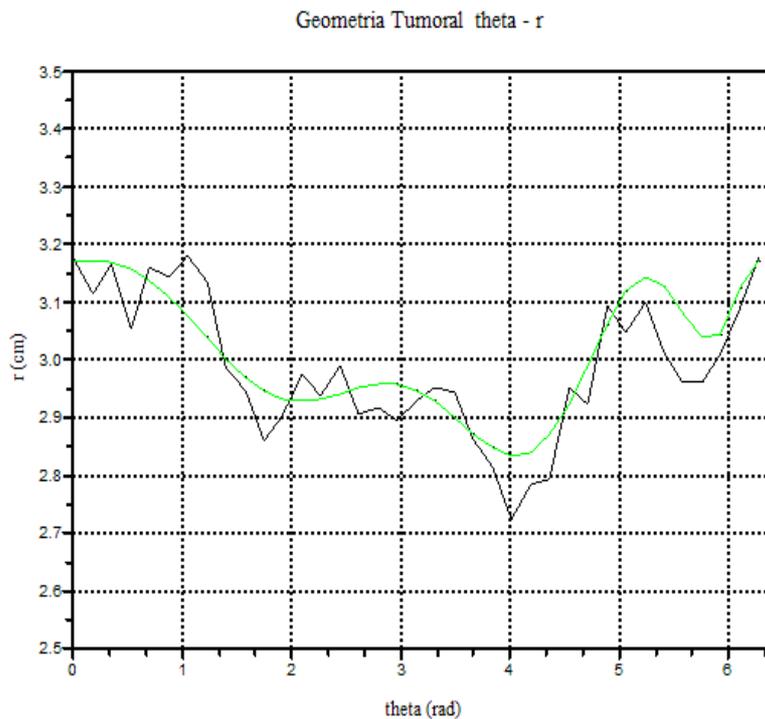


Figura 4.3 – Geometria tumoral (modelo 2D) representada pelo polinômio com ordem  $N = 10$ , números de pontos da superfície  $P = 37$ , com a curva variando o valor de  $theta$  entre 0 e  $2\pi$ , e incremento de  $\pi/9$ . O plot da função é representado pela linha preta e da fitagem paramétrica pela linha verde.

Note que na Figura 4.3 a curva se mostra “aberta”, com os pontos inicial e o final não coincidindo, então para chegar-se a uma curva fechada é necessário modificar a parametrização de modo que

$$f(0) = f(2\pi), \quad (4.21)$$

que é uma possibilidade simples para atingir este objetivo, modificando o modelo obtido conforme a correção linear

$$r(\theta) = f(\theta) - (f(2\pi) - f(0)) \cdot \frac{\theta}{2\pi}, \quad (4.22)$$

onde para 0 e  $2\pi$  temos  $r(0) = r(2\pi)$ , com isso é feita a correção e o conseqüente fechamento da curva. Devido à condição  $r_1 = r_P$  a diferença após a fitagem é pequena, o que implica que a modificação (4.22) permanece uma representação válida.

### 4.2.3 Método de Cramer Corrigido para o Modelo Proposto

O procedimento para a correção do método de Cramer para o modelo pode ser caracterizado através das seguintes etapas:

- 1<sup>o</sup> Passo: Gerar um sistema  $N + 1$  equações, com  $N_{int} = P/(N + 1)$  definindo a combinação pontos, sendo  $N$  a ordem do polinômio e  $P$  o número de pontos. Onde o sistema resultante é então

$$\begin{pmatrix} \sum_{i=0}^{N_{int}(P/(N+1))} r_i \\ 2 \cdot \sum_{i=1+N_{int}(P/(N+1))}^{2 \cdot N_{int}(P/(N+1))} r_i \\ \cdot \\ \sum_{i=1+N_{int}(P/(N+1))}^P r_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \sum \theta_i^0 & \sum \theta_i^N & \cdot & \sum \theta_i^N \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \sum \theta_N^0 & \cdot & \cdot & \sum \theta_N^N \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \cdot \\ \cdot \\ a_N \end{pmatrix} \quad (4.23)$$

para resolver este sistema e encontrar o conjunto  $a_0, \dots, a_N$ , faz-se a primeira estimativa para os parâmetros obtidos.

- 2<sup>o</sup> Passo: Faz-se a seguir que

$$\varepsilon_i = \sum_i^N r_i - \sum_i^N f(\theta_i) \quad (4.24)$$

para corrigir em  $a_k$  individual até  $\varepsilon = 0$  para todos os  $k \in \{0, \dots, N\}$  mantendo os parâmetros  $a_i$  com  $k \neq j$  fixos com os valores anteriores. Repete o 2<sup>o</sup> passo até a variação dos  $a_k$  sejam suficientemente pequenos,

$$a_k = \sum_i^N r_i - \sum_i^N \sum_j^P (1 - \delta_{kj}) \cdot a_j \theta_i^j \quad (4.25)$$

onde o delta de Kronecker

$$\delta_{kj} = \begin{cases} 1 & \text{para } k = j \\ 0 & \text{para } k \neq j. \end{cases}$$

- 3<sup>o</sup> Passo: O modelo está expresso de duas formas, com a geometria do tumor e do pulmão onde se propõe a utilização de pontos reais para a conformação anatômica do tórax, e análise durante o planejamento iterativo, que comprove a validade do resultado como sendo coerente com as imagens de CT.

A seguir serão representados gráficos que mostram a geometria tumoral e pulmonar, nestes casos é utilizado o modelo de Cramer corrigido, onde função é representada pela linha preta e a parametrização é mostrada pela linha vermelha, no caso da geometria tumoral, e pela linha azul no caso da geometria pulmonar.

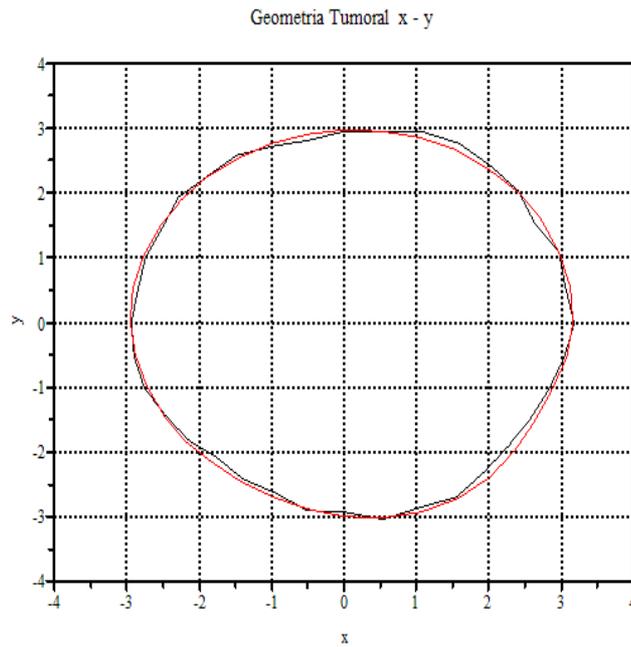


Figura 4.4 – Geometria tumoral (modelo 2D) tem polinômio com ordem  $N = 10$ , números de pontos da superfície  $P = 37$ , com a curva variando o valor de  $\theta$  entre 0 e  $2\pi$ , com incremento de  $\pi/9$ .

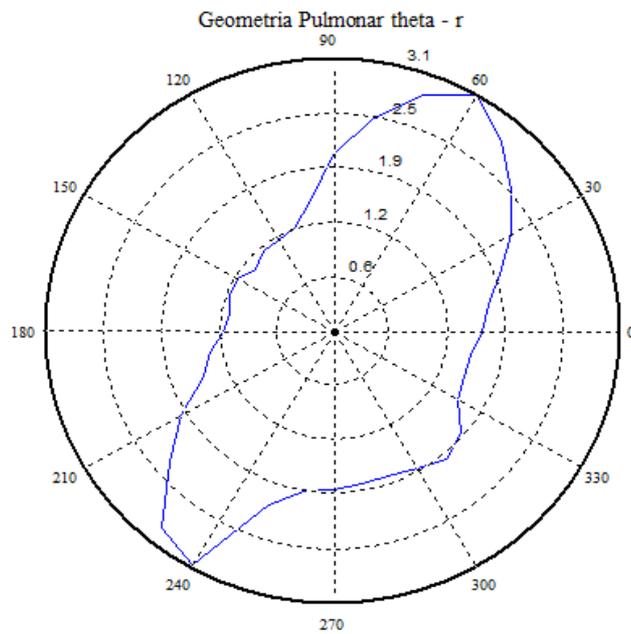


Figura 4.5 – Geometria pulmonar (modelo 2D) com um número de pontos de superfície  $P = 37$ , com a curva variando o valor de  $\theta$  entre 0 e  $2\pi$ .

Com a finalidade de otimização do procedimento este foi implementado com utilização da plataforma SCILAB 4.1.2 junto a biblioteca padrão de funções. O método idealizado é um híbrido que utiliza um sistema de equações  $N + 1 \otimes N + 1$  que pode ser resolvido utilizando a regra de Cramer para obter uma estimativa inicial dos parâmetros  $a_i$  que subsequentemente são corrigidos utilizando a otimização linear. O procedimento é indicado pelo diagrama de blocos (Figura 4.6).

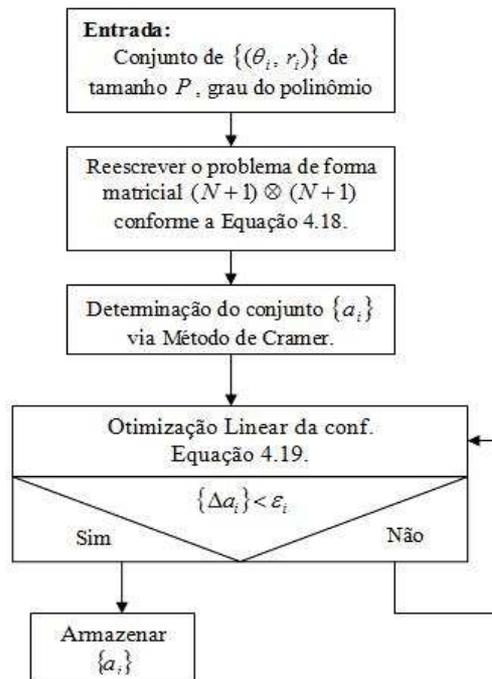


Figura 4.6 – Diagrama em blocos desenvolvido para montagem do modelo simulando a imagem do tumor e do pulmão.

#### 4.2.4 Modelagem em 2D e 3D

Anteriormente foi demonstrada a representação implícita e explícita do modelo em 3D. No entanto, o modelo em 3D se mostra mais simples, devido ao fato de que não é preciso fechar a curva (espiral), que resulta da varredura a partir do ângulo  $\theta = 0$  até  $\theta = 2\pi$ , tanto no caso bidimensional quanto no tridimensional, a parametrização unidimensional reflete a operação do feixe de partículas irradiando ponto após ponto, ou seja, descrevendo efetivamente uma trajetória unidimensional. Esta parametrização permite definir sítios alvos

na superfície ou perto dela e, portanto, controlar o feixe para “queimar” uma camada ao redor do restante do tumor.

Essa idéia se justifica devido a aplicação, ou seja, para se fazer a varredura utilizando o feixe de íons no objeto, onde será feita a parametrização de forma unidimensional. A idéia inicial seria de “eliminar por isolamento”, ou seja, considerando que uma camada superficial seja irradiada (“morta”), deve haver a morte do tumor causada por uma necrose.

Para fins de simular um objeto 3D, o procedimento deve ser iniciado pelos pontos, e a seguir deve ser feito a fitagem dos polinômios em  $\varphi$ , com a reprodução do objeto em 3D. Para isso tem-se que  $r = r(\theta, \varphi)$ , onde  $\theta \in [0, 2\pi]$  e  $\varphi \in [0, 2\pi]$ . Baseando-se na Equação (4.18), deve-se agora escrever  $\theta$  em função de  $\varphi$ , fazendo

$$r(\theta, \varphi) = \left( \sum_{i=0}^{N_1} \alpha_i \cdot \theta^i \right) \left( \sum_{j=0}^{N_2} \beta_j \cdot \varphi^j \right) \quad (4.26)$$

transformação para parametrização unidimensional, determinada com precisão como

$$\varphi = 2W\theta \quad (4.27)$$

onde  $\theta \in [0, 2\pi]$  e  $W$  representa o número de espiras que define a superfície 3D. Substituindo a Equação (4.28) na Equação (4.27), tem-se

$$r(\theta, \varphi(\theta)) = \left( \sum_{i=0}^{N_1} \alpha_i \cdot \theta^i \right) \left( \sum_{j=0}^{N_2} \beta_j \cdot (2W\theta)^j \right) \quad (4.28)$$

chegando-se a

$$r(\theta, \varphi(\theta)) = \sum_{k=0}^N \sum_{l=\text{máx}(0, k+N_1-N)}^{\text{mín}(k, N_1)} \alpha_l \cdot \beta_{k-l} \cdot (2W)^{k-l} \cdot \theta^k \quad (4.29)$$

onde se tem que o limite superior  $\text{mín}(k, N_1)$  provém da condição  $N_1 - l \geq 0$  e o limite inferior  $\text{máx}(0, k + N_1 - N)$  da condição  $N - N_1 - k + l \geq 0$ . Então a nova parametrização é dada como

$$r(\theta) = \sum_{k=0}^N c_k \cdot \theta^k, \quad (4.30)$$

sendo que

$$c_k = \sum_{l=\max(0, k+N_1-N)}^{\min(k, N_1)} \alpha_l \cdot \beta_{k-l} \cdot (2W)^{k-l} \quad (4.31)$$

o que tem a mesma forma como antes já discutido. Todos os conceitos apresentados têm uma relação com a visualização volumétrica. A partir do modelo volumétrico geral, definido através de uma função tridimensional, pode-se obter um modelo volumétrico mais especializado como, por exemplo, baseado na formulação implícita dos objetos. O número de pontos de cada conjunto varia conforme as características anatômicas da estrutura representada e deve ser suficiente para representar com qualidade as estruturas torácicas para o planejamento do tratamento.

### 4.3 Simulação do Feixe de Irradiação a partir do Modelo em 3D

A aplicação de feixes de íons na terapia tumoral exige o conhecimento exato dos seus efeitos biológicos. Devido às dependências complexas como, por exemplo, espécies de íons, energia do feixe, dose e tipo de células e tecidos, assim como a densidades das estruturas irradiadas. Neste trabalho, foram apresentadas as espécies de íons para determinadas energias do feixe, no qual este feixe é modulado usando a técnica de varredura no local, levando em consideração as seguintes características:

- energia do feixe do feixe de partículas (prótons e íons de carbono);
- posição do volume a ser irradiado (pontos da superfície do tumor).

Assim, sabe-se que com o aumento do tamanho inicial do feixe, o perfil de dose melhora significativamente apresentando uma redução de dose de entrada e aumentando a dose correspondente em profundidade com o pico de *Bragg*, já evidenciado anteriormente. É evidente que, mesmo para feixes menores, considerando-se valores de energias depositados no plano perpendicular à direção de propagação do feixe, a evolução da distribuição de energia depositada reproduz uma típica distribuição de *Bragg*. Assim, foi feito com que o feixe conseguisse “varrer” o tumor na direção horizontal, vertical e em profundidade, como mostram as Figuras 4.7, 4.8 e 4.9.

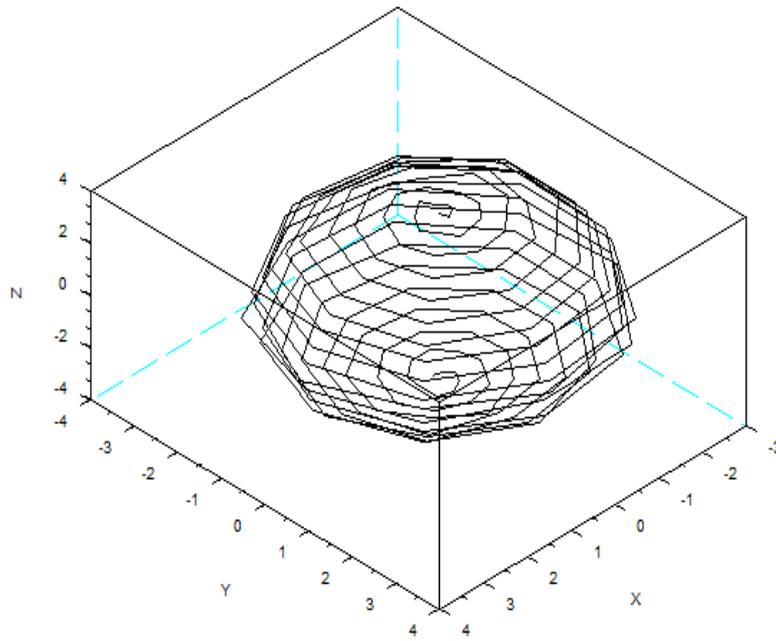


Figura 4.7 – Varredura do feixe em relação ao tumor, do centro do tumor à sua superfície.

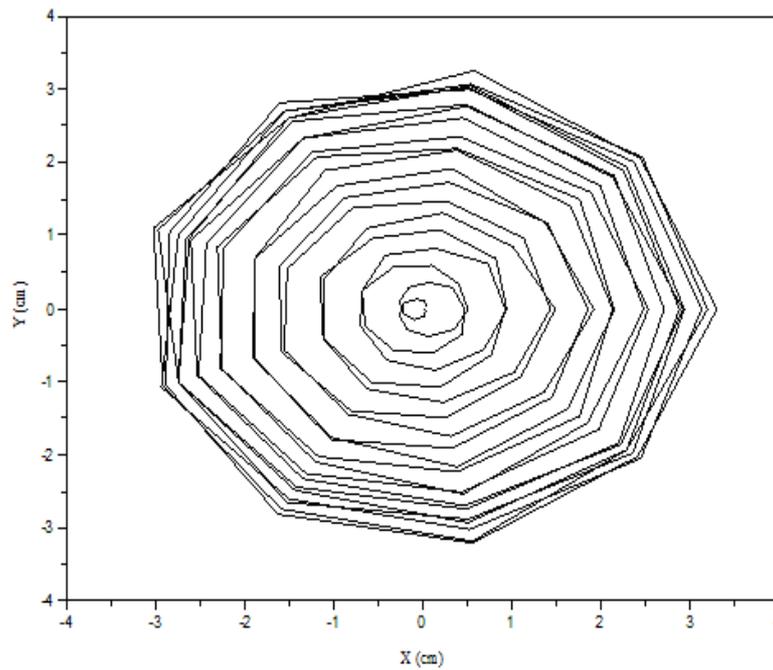


Figura 4.8 – Varredura do feixe em relação ao tumor, vista de cima.

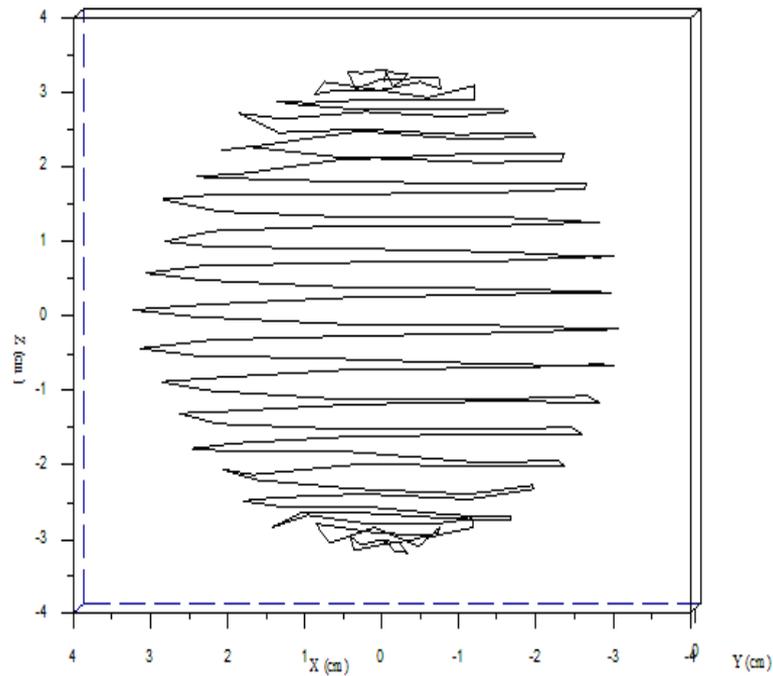


Figura 4.9 – Caminhos percorridos pelo feixe no sentido da direção de cima para baixo [Kraft, 2007].

Neste trabalho a idéia é que o feixe consiga “varrer” o tumor na direção horizontal, vertical e em profundidade, percorrendo um caminho de ida e volta sobre o eixo vertical (Figura 4.7), de forma que consiga irradiar todo o tumor, levando em consideração a sua superfície. Com isso, o feixe destrói o tumor em sua camada superficial causando uma necrose, e a seguir a morte das células e conseqüentemente do tumor.

## 5. CONTROLE FÍSICO DO FEIXE E A DEPOSIÇÃO DE ENERGIA NO TUMOR

### 5.1 Importância do Modelo Proposto para o Plano de Tratamento

Com a implementação do modelo proposto no Capítulo 4, chega-se a uma região bem definida a ser tratada, ou seja, tem-se a conformação idealizada de acordo com o prescrito no plano de tratamento. Deve-se a seguir propor o tipo de feixe de partículas (prótons ou íons de carbono) que será utilizado no tratamento, conforme as características intrínsecas de cada uma das curvas de profundidade de dose, de forma que se consiga irradiar da melhor forma a região tumoral.

Desta forma, a prática de um plano de tratamento define a técnica de distribuição de dose ativa do tipo *spot scanning*, que controla a direção dos feixes com dimensões transversas da ordem de  $cm^2$  ou inferior, e é, portanto, o principal instrumento para uma radioterapia que otimiza a dose emitida no alvo. Para ter-se um ótimo resultado final no tratamento, deve-se obter o controle loco-regional do tumor minimizando as reações adversas com uma boa precisão na emissão de dose pelo feixe.

Nos capítulos anteriores já foram mencionados fatores essenciais para um plano de tratamento adequado, como a definição da região a ser tratada (*Clinical Tumor Volume* - CVT), a utilização de um dispositivo apropriado para imobilização do paciente durante a fase do diagnóstico, que para o caso em questão (pulmão) não tem relevância devido aos movimentos da respiração, e também as simulações que devem ser realizadas com a distribuição de dose na região tumoral.

Neste capítulo, a importância fundamental é a simulação do feixe de partículas, para que a irradiação no fim do desenvolvimento de um plano de tratamento esteja conforme, ou seja, na região tumoral. A partir dessas simulações com o feixe de partículas, pode-se analisar como ocorre o transporte de partículas carregadas permitindo avaliar os valores da energia depositada pelo feixe incidente em um único elemento de superfície, onde o objetivo

é normalmente “atingir” o volume tumoral, de forma que haja a coincidência do pico de *Bragg*, ou seja, o máximo de energia do feixe com a região a ser aniquilada.

## 5.2 Análise das Curvas de Energia de Prótons e Íons de Carbono

Com a emissão do feixe de partículas durante o tratamento, o processo de desaceleração de prótons ou íons de carbono com a matéria é regido pelas colisões inelásticas com elétrons atômicos do material absorvedor e está muito bem descrito no Capítulo 3 pela equação (3.17), que é a fórmula de *Bethe-Bloch*.

Durante as colisões inelásticas, os íons primários adjacentes também sofrem reações de fragmentação nuclear, o que resulta numa complexa alteração da composição do campo de partículas, sendo que o mais importante é quando a partícula “pega” o elétron durante parte do tempo, e como a consequência, ocorre a perda de energia onde esta atinge um máximo e a seguir decai abruptamente (Pico de *Bragg*).

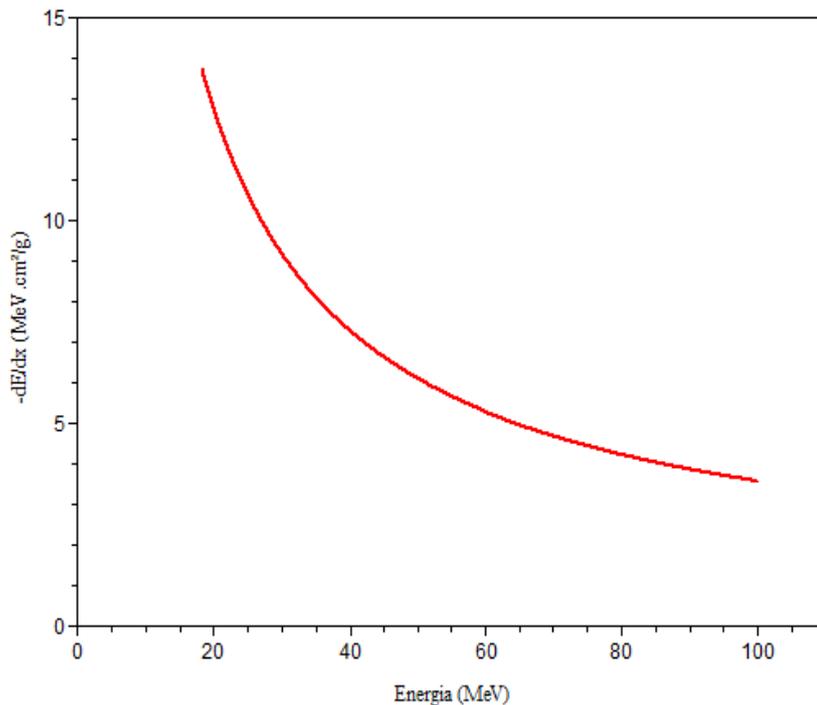


Figura 5.1 — *Stopping Power* em função da energia do feixe de prótons.

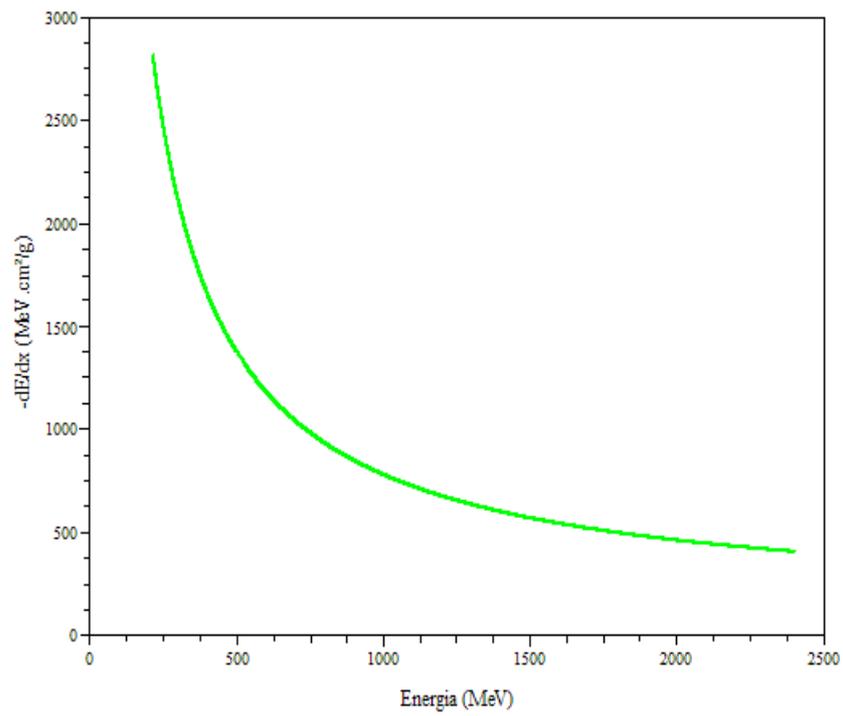


Figura 5.2 – *Stopping Power* em função da energia do feixe de carbono.

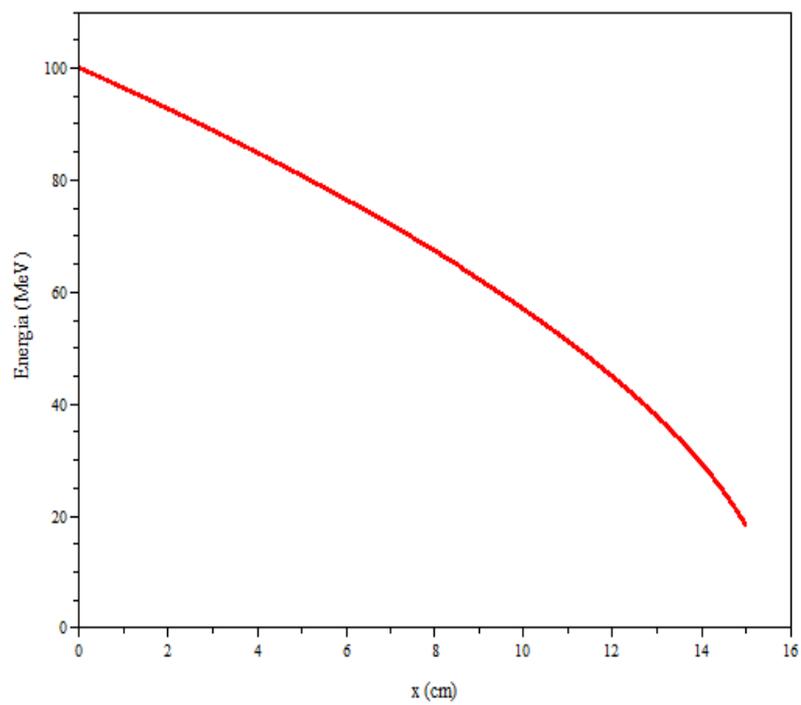


Figura 5.3 – Energia do feixe de prótons em função da profundidade.

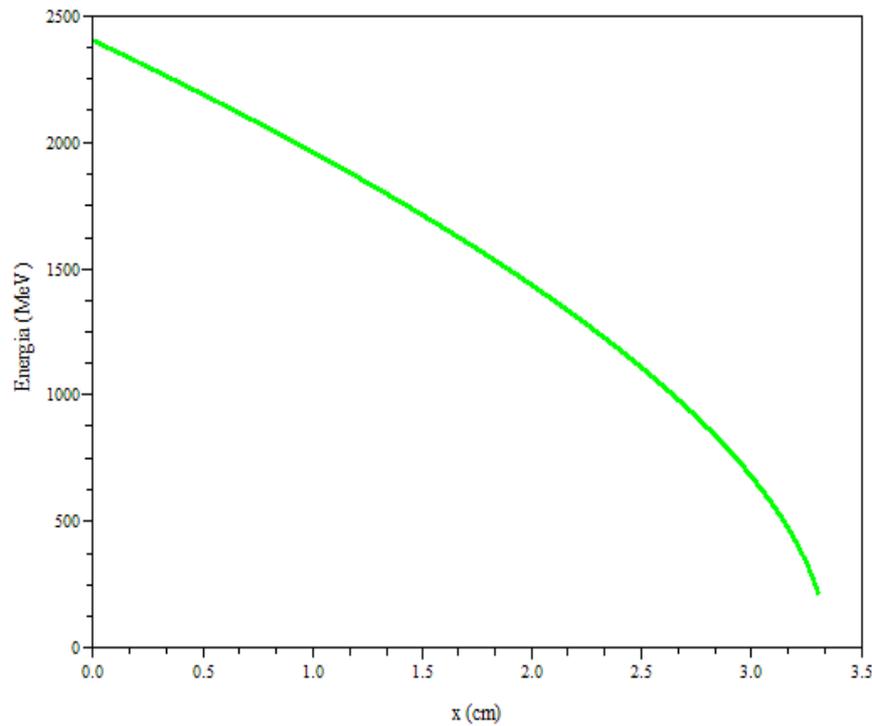


Figura 5.4 – Energia do feixe de íons de carbono em função da profundidade.

### 5.3 Perfil de Dose em Profundidade (Pico de *Bragg*)

Para análise dos efeitos da radiação sobre os sistemas biológicos devem-se incluir os processos físicos de interação envolvidos na passagem da radiação pela matéria, onde a dose absorvida é a quantidade de energia depositada em um pequeno elemento de volume, em *Gray* ( $1\text{Gy} = 1\text{J/kg}$ ). Em contraste com a radiação eletromagnética (raios-X e raios- $\gamma$ ), ocorre um decréscimo exponencial da intensidade devido a grande penetração, pois as partículas pesadas carregadas como prótons ou íons pesados têm um feixe bem definido [D'Ambrosio, 2003].

Como já mencionado, essa deposição de energia do feixe com a matéria é caracterizada por uma baixa dose na entrada e um acentuado máximo perto do fim (pico de *Bragg*), como mostrado nas Figuras 5.5 e 5.6.

Desta forma, sabe-se que o perfil de dose em profundidade (curva de *Bragg*), ou seja, aumento da dose com a profundidade de penetração de partículas carregadas pesadas representa uma grande vantagem para a terapia de radiação com tumores profundamente enraizados em um determinado local, em comparação com terapia convencional de fótons.

O perfil é favorável devido a dose adicionalmente executada por uma maior RBE, de íons pesados na região do pico de *Bragg*, o que pode ser explicado em um nível microscópico pela elevada densidade de ionização na faixa de partículas.

A idéia do controle geométrico do feixe no alvo, ou seja, diretamente na superfície do alvo, assim como a escolha do tipo de partículas, o íon pesado, que tem um pico de *Bragg* após a entrada no tecido mostra a importância e eficiência do tratamento proposto. Percebe-se assim, que uma simulação detalhada do pico de *Bragg* é de grande importância para uma adequada compreensão do aumento da RBE no final do intervalo partícula.

Dados detalhados sobre os efeitos da RBE são indispensáveis para o cálculo e otimização da dose biologicamente eficiente para o planejamento do tratamento. Para as simulações realizadas, é utilizada a água como equivalente ao tecido irradiado para os cálculos dos valores da energia depositada pelo feixe incidente.

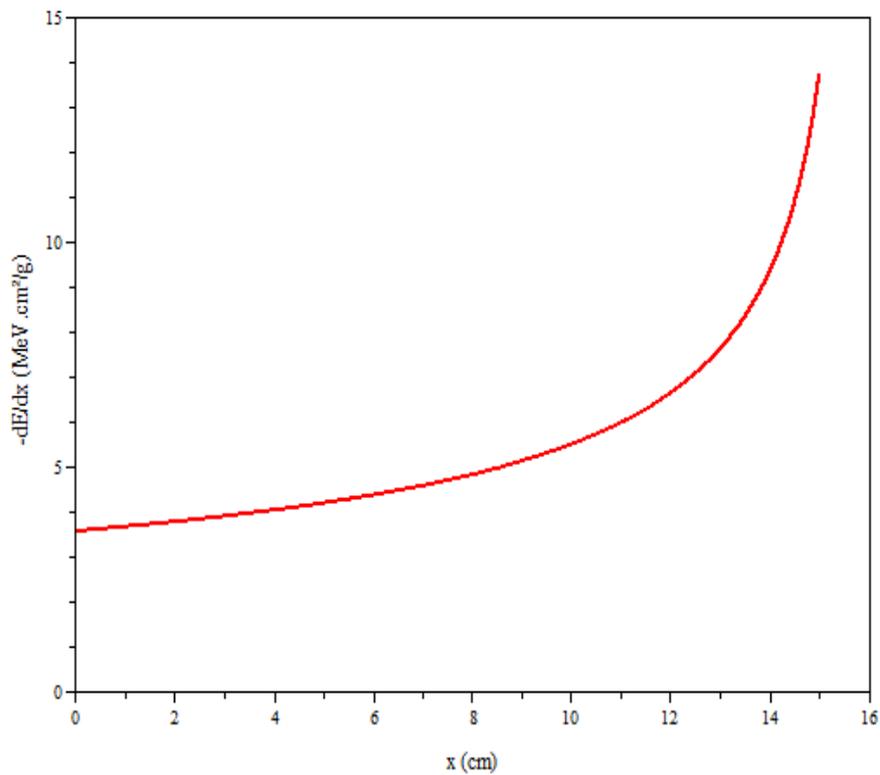


Figura 5.5 – Perfil da perda de energia total dos prótons em função da energia cinética, culminando no pico de *Bragg*.

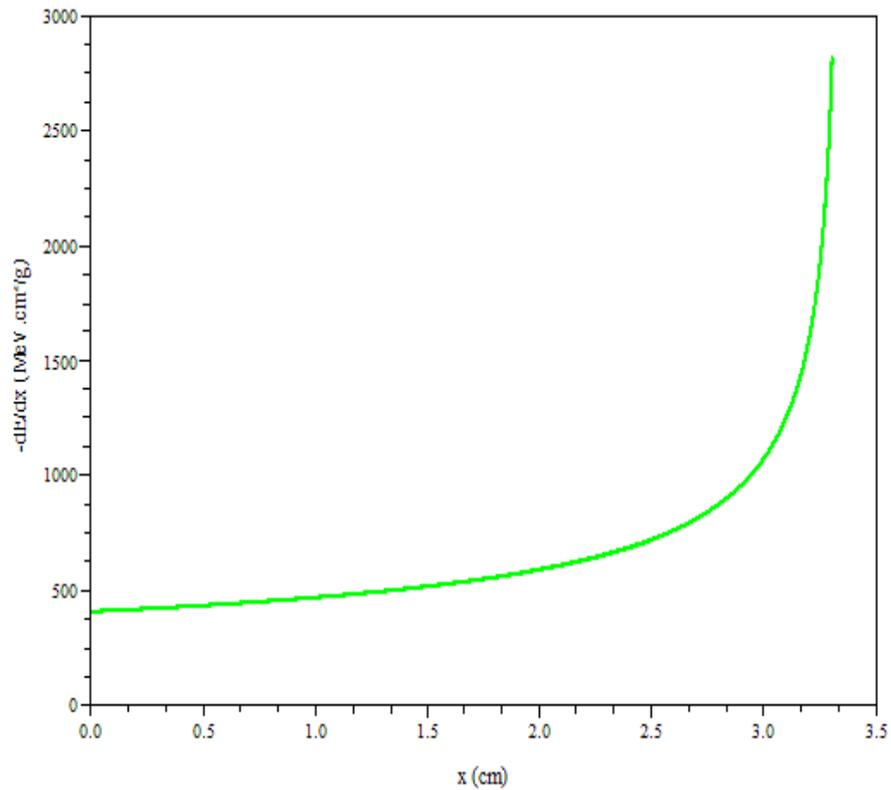


Figura 5.6 – Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de *Bragg*.

Enquanto um hádron, por exemplo, um próton, incide no corpo humano e percorre certa distância, ele vai gradativamente perdendo energia através de colisões inelásticas com os átomos, no nosso caso principalmente de oxigênio (responsável por 61% na composição total dos tecidos biológicos), até atingir o final de sua trajetória onde, então, ele exhibe um máximo de perda de energia (pico de *Bragg*). Todo o seu comportamento é descrito teoricamente pela fórmula de *Bethe-Bloch* estudada e analisada nos capítulos anteriores.

O próton, ou os íons, incidentes perdem energia principalmente devido às interações com os elétrons dos átomos (matéria). Devido às variações no número de colisões, esta perda de energia é tratada por processos estatísticos, e originam um alargamento contínuo na distribuição espacial e de energia do íon no alvo.

## 5.4 Deposição da Energia de Prótons e Íons de Carbono no Tumor

Um dos principais objetivos deste trabalho é que se consiga um controle geométrico do feixe de partículas e uma conformação tumoral em modelagem 2D e 3D, para que se tenha uma região com contornos e profundidades definidos, e dessa forma uma distribuição uniforme da dose na superfície do alvo (tumor) (Figura 5.7).

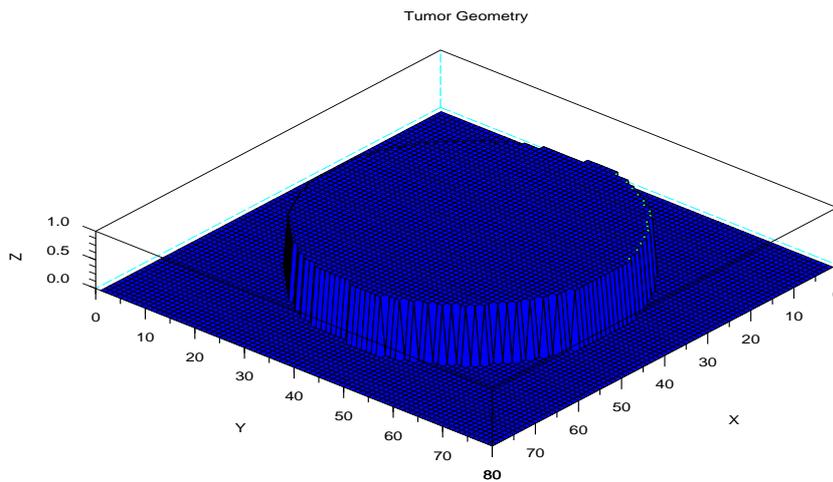


Figura 5.7 – Simulação do feixe de partículas em relação a deposição de energia no tumor.

## 5.5 Alargamento do Pico de *Bragg* (*Spread Out Bragg Peak* - SOBP)

Na prática, o pico de *Bragg* deve ser distribuído ao longo da profundidade do tumor. Esse objetivo pode ser alcançado quer através da interposição de um material absorvente de espessura variável no caminho do feixe (modulação passiva) ou modulação ativa do feixe extraído. Para construir o pico de *Bragg* alargado (SOBP), deve-se ajustar a deposição da dose na coordenada  $z$  (profundidade) mudando a energia inicial do feixe e da sua intensidade e, em seguida, soma-se as contribuições dos feixes de diferentes energias de modo que a soma total seja a dose final desejada.

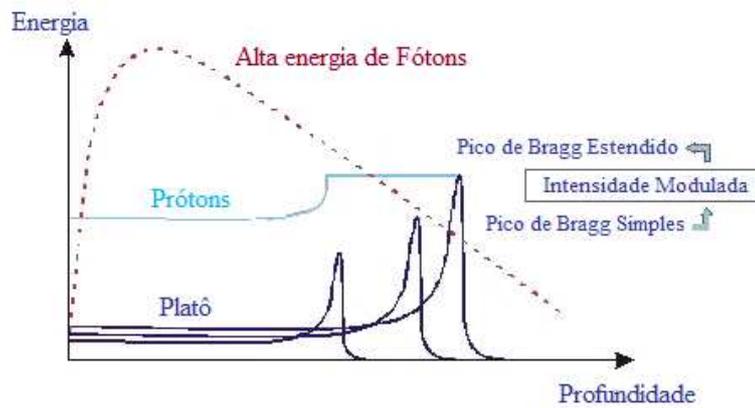


Figura 5.8 – Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de *Bragg*.

A alta energia do feixe de íons define a extensão distal do volume do tumor irradiado, assim como o depósito de energia, a uma taxa inferior, no montante final do intervalo. Portanto, é necessária uma menor intensidade do feixe nas camadas do volume tumoral, pois algumas camadas já têm doses depositadas. Isto é conseguido através de vários tipos de filtros sofisticados. A propagação transversal do feixe de dose é produzida pelo espalhamento passivo, bem como o contorno de campo é limitado por colimadores (Figura 5.8).

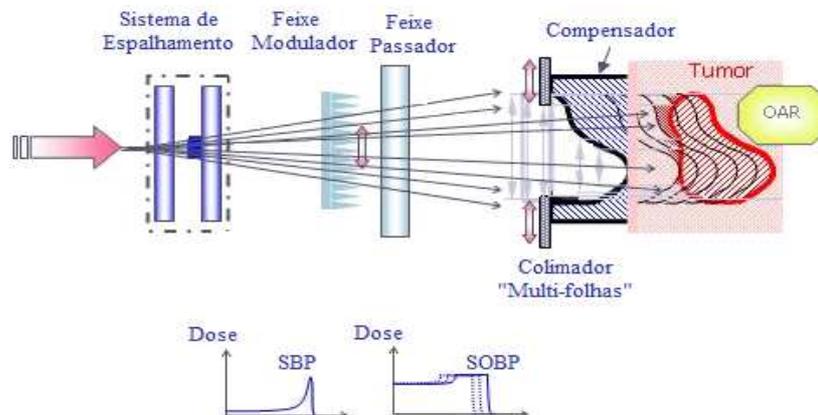


Figura 5.9 – Perfil da perda de energia total de íons de carbono em função da energia cinética, culminando no pico de *Bragg*.

Propagação do núcleo impõe severos limites à seletividade. A utilização de um sistema dinâmico de feixe incidente produz um campo de radiação desejado onde se deseja uma energia variável do feixe de um síncrotron que é acoplado a um sistema deflexão lateral magnética.

Durante o tratamento devem ser realizadas simulações para se obter dados para análise sobre o controle do feixe, assim como a região que ele irá irradiar está conforme, e em seguida, é possível obter a distribuição da deposição de partículas do feixe.

## 6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta dissertação objetivou a implementação de um modelo paramétrico para o controle da geometria física dos feixes de íons pesados nos procedimentos de tratamento de câncer de pulmão, utilizando uma modelagem em 2D para conformação anatômica do pulmão e do tumor, e para a simulação da deposição de energia de partículas pesadas.

Seguindo a argumentação referente à Kraft, verifica-se claramente a vantagem do tratamento utilizando íons pesados em comparação a prótons, assim como raio-X e raios gama. Enquanto os últimos depositam doses elevadas na região da entrada da radiação no tecido biológico, os prótons e íons pesados têm uma deposição de energia pronunciada, ou seja, o pico de Bragg com a profundidade e por consequência também nos tecidos saudáveis.

A contribuição principal dessa dissertação é o progresso na descrição da geometria dos órgãos e tumores a serem irradiados através de uma função analítica ao invés do tradicional mapa binário que por um lado permite identificar diretamente regiões superficiais do tumor e adicionalmente abre a possibilidade de descrever órgãos e tumores com os seus respectivos movimentos ou deslocamentos.

Em vista do fato que o controle eletrônico do acelerador permite guiar o feixe em tempo real este método é o primeiro passo para implementar o tratamento em regiões que não podem ser imobilizados.

Para isso foi feita uma parametrização que permite descrever tanto os órgãos quanto os tumores de forma não simplificada, ou seja, levando em consideração a rugosidade do objeto e identificando claramente as superfícies dos objetos em questão. Isto faz com que se tenha uma conformação adequada dos órgãos para que o feixe possa ser guiado para uma varredura na superfície deste, contribuindo para uma eliminação seletiva (destruição do tumor por isolamento), e dessa forma também minimizando a deposição de energia nos tecidos saudáveis.

A análise da deposição do feixe de íons pesados obtido nesta dissertação a partir de simulações foi apresentada no Capítulo 5, onde também é mostrado o controle geométrico

do feixe para o cálculo e simulação da deposição de partículas pesadas (prótons e íons de carbono) para o caso do modelo 2D.

O controle geométrico do feixe é conseguido através da parametrização unidimensional que correspondente exatamente ao tratamento convencional, porém no modelo proposto a idéia dessa parametrização é conseguir controlar o feixe na superfície ou no interior da superfície (tumor), sendo um grau de liberdade adequado no controle do feixe de íons pesados no acelerador linear.

A absorção de energia funciona de forma que o acelerador emita um feixe com uma determinada energia da partícula, onde são colocados filtros no meio (entre paciente e acelerador), isto faz com que haja um espalhamento múltiplo de partículas, perdendo sua direção original. No modelo proposto consegue-se controlar a profundidade através da energia para manter a precisão anteriormente proposta.

Na radioterapia com íons pesados, o alargamento do pico de Bragg é dado pela superposição da deposição de energia das partículas, ou seja, devido a soma de vários feixes com diferentes energias, como mostrada na Figura 5.8. Diferente do modelo em questão, onde neste há uma contribuição que dá ênfase a superfície do tumor, tendo apenas dois picos de energia, um no início da superfície anterior do tumor e o segundo pico na parte posterior da superfície do tumor com uma energia maior que a inicial devido a perda de energia com a profundidade.

Devido a isso, para o modelo não há mais alargamento, pois ao longo de uma linha há dois picos de Bragg e por conseqüência tem-se um platô mais baixo do que o sugerido anteriormente (Figura 5.8). Sabe-se que o platô corresponde a dose depositada antes do tumor (tecido saudável), com isso tem-se uma dose ainda menor considerando mais este fator.

Contudo, sabe-se que no interior do tumor não há necessidade de deposição de energia, pois há mais trocas metabólicas devido à morte celular da superfície (necrose) do tumor com a deposição de energia, ou seja, devido a morte do tumor por isolamento. Tem-se com tudo que essa deposição de energia dos feixes é muito menor nos órgãos adjacentes devido ao controle geométrico do feixe de íons pesados.

**Perspectivas Futuras:**

- Este trabalho é o primeiro realizado nesta linha de pesquisa pelo grupo no programa, sendo que este abre oportunidades para outros trabalhos, com a elaboração de geometrias e algoritmos para representá-los.

- O tratamento realizado até então é estático, mas com a parametrização geométrica proposta, será possível implementar pela primeira vez o tratamento em regiões com órgãos em movimento. Isso dará suporte para a continuação de pesquisas nesta área, e pode ser considerada a primeira contribuição na colaboração entre o grupo do PROMEC com os parceiros no FIAS (*Frankfurt Institute of Advanced Studies*), Universidade de Frankfurt (Main) e GSI, Darmstadt, Alemanha.

- Para um trabalho posterior, pretende-se simular a conformação anatômica completa em modelo 3D.

- Foi feito um modelo para a conformação do pulmão, assim, tem-se a idéia de realizar a conformação anatômica para outros órgãos.

- Neste trabalho a deposição de energia foi realizada a partir da equação de Bethe-Bloch, porém nos próximos trabalhos será implementada com Monte Carlo utilizando a plataforma *Geant4*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahlen, S.P., 1980. **“Theoretical and Experimental Aspects of the Energy Loss of Relativistic Heavily Ionizing Particles”**, Rev. Mod. Phys., **52**, 121-173.

Bitelli, T., 1982. **“Higiene das Radiações”**, Editora do Grêmio Politécnico da USP, São Paulo, Brasil.

Borges, V., 1998. **“Curso de Proteção Radiológica na Área de Ensino e Pesquisa”**, DENUC-UFRGS, Porto Alegre.

Cardoso, I. C. R. A., 2003. **“Avaliações da Radioterapia de Megavoltagem, Braquiterapia por Implantes de Sementes de Iodo-125, e/ou Associações, através de Monitoração de Parâmetros preditivos e de Antígeno Prostáticos Específicos (PSA) de Pacientes Portadores de Câncer de Próstata”**, Dissertação de Mestrado, UFMG, Belo Horizonte.

D’Ambrosio, C., 2003. **“Studio delle modalità di irradiazione di un LINAC per protonterapia”**, Tesi di Láurea, Università degli Studi di Roma, Roma, Italia.

[www.gsi.de](http://www.gsi.de), site consultado no dia 10/01/08.

Haddad, C. K., 2005. **“Radioterapia em 4 Dimensões 4D”**, In: **X Congresso Brasileiro de Física Médica**, ABFM, Salvador, Bahia.

Kraft, G., 1990. **“The Radiobiological and Physical Basis of Radiotherapy with Protons and Heavy Ions”**, Strahlenther. Onkol., **166**, 10-13.

Kraft, G., 2000. **“Tumor therapy with heavy charged particles”**, Progress in Particle and Nuclear Physics, **45**, S473-S544.

Kraft, G., 2007. **“Tumor Therapy with Heavy Ions”**, Planckstraße1 64291, Darmstadt, Germany.

Leo, W. R., 1987. **“Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments”**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Germany.

Mathews, J. H.; Fink, K. D., 1999. **“Numerical Methods using Matlab”**, third edition, Prentice Hall, USA.

Nandi, D. M., 2004. **“Estudo de Funcionalidade e Segurança para Aceleradores Lineares utilizados em Radioterapia - uma contribuição para a gestão de tecnologia médico-hospitalar”**, Dissertação de Mestrado, UFSC, Florianópolis.

Novelline, R. A., 1999. **“Fundamentos de Radiologia de Squire”**, 5ª edição, ARTMED.

Okuno, E.; Caldas, I. L.; Chow, C., 1982. **“Matrix Computation for Engineers and Scientists”**, Wiley, New York, USA.

<http://pt.wikipedia.org>, site consultado no dia 20/02/08.

**“Hadronterapia - Abordagem Semiclássica da Perda de Energia, Efeitos da Fragmentação Nuclear e Taxa de Reação”**, Dissertação de Mestrado, USP.

Regler, M.; Benedikt, M.; Poljanc, K., 2002. **“Medical Accelerators for Hadrontherapy with Protons and Carbon Ions (With an Introduction to the Physical Advantage of Heavy Charged - Particle Radiation)”**, **CERN Accelerator School**, Hephy - PUB - 757/02, Seville, Spain.

Salvajoli, J. V. et all. 1999. **“Radioterapia em Oncologia”**, MEDSI, Rio de Janeiro.

Scaff, L. A. M., 1997. **“Física da Radioterapia”**, Sarvier, São Paulo.

Tauhata, L.; Salati, I. P. A.; Prinzio, R.; Prinzio, M. A. R. R., 1999. **“Radioproteção e Dosimetria - Fundamentos”**, Instituto de Radioproteção e Dosimetria - CNEN, Rio de Janeiro.

Tyng, C. J., 2006. **“Radioterapia conformada para câncer pulmonar: variabilidade interobservadores na definição do volume tumoral macroscópico entre**

**radiologistas e radioterapeutas**”, Dissertação de Mestrado, Fundamento Antônio Prudente, São Paulo, 34p.

Wächter, P. H.; Oliveira, J. R.; Azambuja, A. A., 2002. **“Biofísica para Ciências Biomédicas”**, EDIPUCRS, Porto Alegre.

2000a. **“TEC DOC - 1151: Aspectos físicos da garantia da qualidade em radioterapia”**, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer (INCA), INCA, Rio de Janeiro.

2000b. **“Curso de Atualização para Técnicos em Radioterapia”**, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer (INCA). Programa de Qualidade em Radioterapia, INCA, Rio de Janeiro.

2000c. **“Curso de Atualização para Físicos em Radioterapia”**, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Programa de Qualidade em Radioterapia, INCA, Rio de Janeiro.