



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Rafael Dias da Costa e Silva

SIMULAÇÃO DE UMA CÂMARA MULTI-FATIA DE
RAIOS GAMA PARA DETERMINAÇÃO DO
ALCANCE DO FEIXE DE PROTÕES EM
IRRADIAÇÃO PÉLVICA

Tese de Mestrado em Engenharia Física, orientada pelo Professor Doutor Paulo Alexandre Viera Crespo e pelo Doutor Hugo Joel de Jesus Simões, e apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2022

1 2



9 0

UNIVERSIDADE D
COIMBRA

João Rafael Dias da Costa e Silva

**Simulação de uma câmara multi-fatia
de raios gama para determinação do
alcance do feixe de prótons em
irradiação pélvica**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Física

Tese de Mestrado em Engenharia Física, orientada pelo Professor Doutor Paulo Alexandre Vieira Crespo e pelo Doutor Hugo Joel de Jesus Simões, e apresentada à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2022

Este trabalho foi desenvolvido no:



LABORATÓRIO DE INSTRUMENTAÇÃO
E FÍSICA EXPERIMENTAL DE PARTÍCULAS

Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Agradecimentos

Este percurso de cinco anos, que agora acaba, não foi possível sem a ajuda e o apoio de várias pessoas, sem as quais nada disto seria possível. Agradeço assim:

- Ao meu orientador, **Professor Paulo Crespo**, pela forma como me conseguiu cativar nas suas aulas, dando-me a conhecer esta área, da que tanto gosto. Agradecer também por todos os ensinamentos transmitidos e apoio ao longo deste trabalho.
- Ao meu orientador, **Hugo Simões**, pilar fundamental no desenvolvimento desta tese. Um obrigado por todos os conhecimentos partilhados, e por toda a paciência e tempo que despendeste para este trabalho.
- Ao **Professor Miguel Morgado**, outro pilar ao longo do meu percurso académico, que me ajudou a evoluir enquanto aluno. Um obrigado pela amizade que permitia aos seus alunos e por todo o apoio nas suas cadeiras. As muitas horas passadas no seu gabinete, cruciais para o meu sucesso académico, foram excelentes momentos de partilha de conhecimento e de orientação. Sem dúvida que o meu futuro será marcado pelas suas ações.
- À minha família, aos 10, **Mãe, Pai, Tiago, Belô, Titó, Zé, Nini, Titi, Nando**. Todos, à sua maneira, são fundamentais na minha vida. Um obrigado à minha Titi, por me ter recebido na sua casa durante estes 5 anos. À minha tia Belô, pela revisão ortográfica desta tese. Ao meu pai e à minha mãe, por toda a sua dedicação e apoio ao longos destes anos. Pai, não te livras de mim, vais continuar a ser o meu taxista de serviço.
- Por fim, ao melhor que a universidade me deu, a minha **Maria**. Sem ti, e sem o teu apoio constante, esta caminhada seria muito mais difícil. A nossa história começou aqui, mas seguramente haverá muito mais para contar.

Resumo

A terapia com prótons é uma técnica promissora para o tratamento do cancro, devido à sua capacidade de permitir uma elevada conformidade na deposição de dose. No entanto, tal conformidade depende de diferentes variáveis, tais como: composição do tecido, densidade e heterogeneidades. Estas dependências levam a incertezas no alcance do feixe de partículas, tornando a terapia com prótons sub-ótima na prática clínica. O objetivo do LIP é desenvolver um sistema de monitorização *in vivo*, baseado na técnica *orthogonal prompt gamma imaging*. Esta técnica faz uso de raios gama ortogonais espontâneos, produzidos através de reações entre os prótons e os núcleos, dentro do corpo. Estudos de simulação, e resultados experimentais, baseados no uso de fantomas, para feixes de prótons de 130 MeV, mostraram que esta é uma técnica promissora na melhoria da terapia com prótons. Neste projeto, foi realizado um estudo de simulação para analisar a precisão com que é possível obter, com este sistema de deteção, a posição da borda distal do pico de Bragg, usando feixes de prótons de elevadas energias (200 MeV, normalmente usados em irradiações pélvicas). Foi também realizada um estudo de otimização da geometria do colimador. O uso de feixes mais energéticos leva à criação de um maior número de neutrões. Estes neutrões criam raios gama secundários, ao interagirem com o colimador e outras estruturas na sala de tratamento, tornando a deteção de sinais um desafio difícil. Um estudo de simulação, usando um fantoma de PMMA, e considerando que não existe incerteza temporal e espacial do feixe, foi implementado. Os raios gama espontâneos, gerados no fantoma, foram colimados, com um colimador multi-fatia de tungsténio, e detetados usando uma combinação de cintiladores YAP, instalados nas aberturas do colimador. Discriminação de tempo de voo e de energia mostraram ser cruciais na melhoria da relação sinal ruído, sendo que a discriminação TOF foi a que teve uma maior preponderância, permitindo uma redução de 55% da componente de ruído. O processo de otimização da geometria do colimador revelou a existência de uma região ótima para uma altura de 200 mm, espessura dos 2,0-3,2 mm e abertura

dos 5,4-5,8 mm, sugerindo que a posição da borda distal do pico de Bragg pode ser determinada com uma precisão de 1,53 mm FWHM. Trabalhos futuros envolverão a conclusão do estudo de otimização, para a altura de 220 mm, bem como o estudo da aplicação de uma camada de parafina para atenuação de nêutrons.

Palavras-Chave

Imagiologia por raios gama espontâneos, colimador multi-fatia, discriminação de tempo de voo, prótons de elevada energia.

Abstract

Proton therapy is a promising technique for cancer treatment due to its distinct ability to allow high conformity in dose deposition. However, such conformality is dependent of different variables such as tissue composition, density, and heterogeneities. These dependencies lead to uncertainties in particle range, turning proton therapy sub-optimal in clinical practice. LIP's goal is to develop an *in vivo* monitoring system based on the orthogonal prompt gamma imaging technique. This technique makes use of orthogonal prompt gamma rays, produced in proton-nuclear reactions within the body. Previous simulations and phantom-based experimental results, using 130 MeV proton beams, have shown to hold promise in improving proton therapy. In this work was performed a simulation study to analyze the precision which is possible to reach with this detection system in determination of the position of the distal edge of the Bragg Peak, when using high energy proton beams (200 MeV, typically used in pelvic irradiations). An optimization study of the collimator's geometry was also performed. By using higher proton beam energies, a higher number of neutrons will be created. Such neutrons create secondary gamma-rays by interacting with the collimator and other structures in the treatment room, turning the detection of signals a difficult challenge. A simulation study using a PMMA phantom and considering no time and space beam uncertainties was implemented. PG generated in the phantom were collimated with a tungsten multi-slat collimator and detected using a combination of YAP scintillators, installed in the collimator apertures. Time of flight and energy discrimination showed to be crucial for the improvement of signal-to-background ratio, with TOF discrimination being the most predominant, allowing a 55% reduction in the noise component. The optimization process of the collimator's geometry revealed the existence of an optimal region for a height of 200 mm, a septal thickness of 2.0-3.2 mm and an aperture of 5.4-5.8 mm, suggesting that the position of the distal edge of the Bragg peak can be determined with an accuracy of 1.53 mm FWHM. Future work will involve the conclusion of the

optimization study, for the height of 220 mm, as well as the study of the application of a paraffin layer for neutron attenuation.

Keywords

Prompt gamma imaging, multi-slat collimator, time-of-flight discrimination, high energy protons.

Índice

Lista de acrónimos e abreviaturas	xvii
Lista de Figuras	xix
Lista de Tabelas	xxiii
Introdução	1
1 Terapia com prótons	7
2 Interação da radiação com a matéria	15
2.1 Radiação de partículas carregadas	15
2.1.1 Poder de paragem	16
2.1.2 Ionização Específica	17
2.1.3 Transferência linear de energia	18
2.1.4 Dispersão do alcance	19
2.1.5 Dispersão lateral	19
2.1.6 Interações radiativas – <i>Bremsstrahlung</i>	20
2.2 Interação de prótons	20
2.2.1 Dispersão de Coulomb inelástica	21
2.2.2 Dispersão de Coulomb elástica	21

2.2.3	Reações nucleares não elásticas	22
2.3	Interação de neutrões	22
2.4	Interações de raios gama e raios-X	23
2.4.1	Efeito fotoelétrico	24
2.4.2	Dispersão de Compton	25
2.4.3	Dispersão de Rayleigh	26
2.4.4	Produção de pares	26
3	Sistemas de monitorização do feixe de partículas	27
3.1	Tomografia por emissão de positrões	28
3.2	Temporização de raios gama espontâneos	31
3.3	Integral de pico de raios gama espontâneos	32
3.4	Espectroscopia de raios gama espontâneos	33
3.5	PGI: Câmaras de Compton	36
3.6	PGI: colimação física	39
3.7	Imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais	43
4	Métodos	45
4.1	Caso de estudo	45
4.2	Estrutura da simulação	45
4.3	Otimização da geometria do colimador	49
4.4	Extração da borda distal do pico de Bragg	49
5	Discussão de resultados	51
5.1	Interação do feixe com o fantoma	51
5.2	Deposição de energia nos cristais cintiladores	52
5.3	Otimização	62

6 Considerações finais	69
Bibliografia	71

Lista de acrónimos e abreviaturas

- CNAO** *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*
- CT** Tomografia computadorizada
- FWHM** Largura a meia altura
- GEANT4** *GEometry And Tracking 4*
- GEVI** Imagiologia de vértice de gamas-eletrões
- Gy** *Gray*
- HDPE** Polietileno de alta densidade
- HDI** Índice de desenvolvimento Humano
- IBA** *Ion Beam Applications SA*
- IE** Ionização específica
- IMRT** Radioterapia de intensidade modulada
- INSIDE** *Innovative Solutions for In-Beam Dosimetry in hadrontherapy*
- J** Joule
- Kg** Quilograma
- LET** Transferência linear de energia
- LIP** Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas
- MeV** *Megaelectronvolts*
- O-PGI** Imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais
- PET** Tomografia por emissão de positrões

- PG** Raios gama espontâneos
- PGI** Imagiologia por raios gama espontâneos
- PGPI** Integração de pico de raios gama espontâneos
- PGS** Espectroscopia de raios gama espontâneos
- PGT** Temporização de raios gama espontâneos
- PMMA** Polimetilmetacrilato
- PMT** Tubo fotomultiplicador
- PTFE** Politetrafluoretileno
- RBE** Eficácia biológica relativa
- TOF** Tempo de voo
- YAP** Yttrium aluminum perovskite

Lista de Figuras

1	Projeção do número total de novos casos de cancro	2
2	Perfil de deposição de dose, ao longo da profundidade de penetração	3
3	Tipos de cancro tratados com terapia com prótons	4
1.1	Perfis de dose em função da profundidade	8
1.2	Comparação representativa de planos de IMRT e de terapia com prótons relativos a uma irradiação cranioespinal	9
1.3	Centros de terapia com hádrões, em operação ou em fase de construção, na Europa, em 2016	10
1.4	Representação da penetração das caudas de fragmentação para diferentes feixes de íões de carbono	11
1.5	Dispersão lateral para diferentes feixes terapêuticos	12
1.6	Espectro das partículas secundárias que emergem de um fantoma de água, irradiado por um feixe de prótons	13
2.1	Processos de excitação e ionização de um átomo	16
2.2	Ionização específica (pares de íões/mm) em função da distância ao alcance da partícula	18
2.3	Perda de energia radiativa via <i>bremstrahlung</i>	20
2.4	Principais mecanismos de interação dos prótons com a matéria	21
2.5	Importância relativa dos três principais tipos de interações para raios gama e raios-X	23

2.6	Representação do efeito fotoelétrico	24
3.1	Diagrama esquemático do princípio de funcionamento dos sistemas PET	29
3.2	Espetros de tempo de voo (TOF) de PG que emergem de um alvo de PMMA	31
3.3	Diagrama esquemático de um sistema PGT	32
3.4	Diagrama esquemático de um sistema PGS	33
3.5	Espetro de energia de PG que emergem de um fantoma de água, PMMA, e água + titânio	34
3.6	Espetro de energia de PG, que emergem de um fantoma de PMMA	35
3.7	Diagrama das interações detetadas em ambas as configurações de câmaras de Compton	38
3.8	Representação esquemática do um colimador multi-camadas	39
3.9	Exemplo da geometria de um colimador <i>knife-edge</i>	40
3.10	<i>Trolley</i> da câmara <i>knife-edge</i> (esquerda) e a sua aplicação durante o tratamento do doente (direita)	41
3.11	Simulação do sistema de deteção usando um colimador multi-fatia	41
3.12	Representação do sistema multi-orifício	43
3.13	Diagrama esquemático do princípio de operação do sistema O-PGI	44
4.1	Representação esquemática da câmara O-PGI e do pacote de cintiladores	47
4.2	Simulação da 1 ^a fase, correspondente à irradiação do fantoma, por um feixe de 10 de prótons	48
4.3	Simulação da 2 ^a fase, correspondente à deposição de energia nos cristais cintiladores	48
4.4	Energia depositada durante a irradiação do fantoma em função do índice do cintilador	50

5.1	Espetro de energia das partículas que emergem do fantoma em direção ao colimador, para irradiação com feixe de 200 MeV	53
5.2	Energia depositada durante a irradiação do fantoma em função do tempo e do índice do cristal cintilador	54
5.3	Energia depositada durante a irradiação do fantoma	54
5.4	Perfil espacial de deposição de energia	56
5.5	Comparação entre o perfil espacial de deposição de energia, sem discriminação temporal, e o mesmo perfil, após aplicação da discriminação em energia	57
5.6	Perfil espacial de deposição de energia para diferentes janelas de energia	58
5.7	Perfis presentes na figura 5.6 sobrepostos ao perfil espacial de deposição de energia sem discriminação em energia	59
5.8	Perfil espacial de deposição de energia após aplicação do filtro de energia, usando diferentes janelas de discriminação	60
5.9	Perfis presentes na figura 5.8, normalizados, sobrepostos ao perfil espacial de deposição de energia, normalizado, sem discriminação em energia	61
5.10	Perfil O-PGI após discriminação em tempo e energia e a aplicação de um filtro mediana, sobreposto à deposição de energia no fantoma	62
5.11	Mapa de cores do desvio padrão relativo à posição da <i>edge</i> para uma altura de 160 mm e 180 mm	64
5.12	Mapa de cores do desvio padrão relativo à posição da <i>edge</i> para uma altura de 200 mm e 220 mm	65
5.13	Mapa de cores do desvio padrão relativo à posição da <i>edge</i> para uma altura de 240 mm	66
5.14	Mapa de cores do desvio padrão (σ) relativo à posição da <i>edge</i> , em função da espessura e abertura do colimador, para uma altura de 200 mm	67

Lista de Tabelas

2.1	Variáveis e constantes da equação de Beth - Bloch	17
2.2	Valores de LET e RBE, aproximados, para diferentes tipos de radiação	19
3.1	Modalidades de sistemas PG, classificados de acordo com os recursos que exploram	28
5.1	Rendimento e energia média das partículas secundárias que escapam do fantoma na direção perpendicular à do feixe	52
5.2	Valor máximo de amplitude, redução de amplitude e rácio <i>pico-background</i> , para cada um dos perfis presentes na figura 5.6	58
5.3	Valor máximo de amplitude, redução de amplitude e rácio <i>pico-background</i> para cada um dos perfis presentes na figura 5.8	60

Introdução

Neste capítulo é apresentada a motivação, o contexto em que se insere e os objetivos deste projeto de tese. É também descrita a forma como esta dissertação está organizada.

O desenvolvimento exponencial das sociedades modernas durante o último século permitiu uma forte evolução da qualidade de vida das populações, afetando, naturalmente, a esperança média de vida. Entre 1970 e 2019, a esperança média de vida em Portugal subiu de 67,1 anos para 81,1 anos [1]. Contudo, este aumento da esperança média de vida, aliada à inversão da pirâmide populacional verificada em grande parte nos países desenvolvidos, tornaram-se um dos principais fatores responsáveis pela crescente incidência de doenças oncológicas no mundo [2] (ver figura 1). Em 2018, previsões da Organização Mundial de Saúde apontavam para que um em cada 5 homens e uma em cada 6 mulheres pudesse vir a desenvolver cancro durante a sua vida, sendo esta, a segunda maior causa de morte em Portugal [3].

Torna-se, por isso, essencial desenvolver meios cada vez mais eficazes de tratamento e diagnóstico destas doenças.

Existem várias modalidades terapêuticas para o tratamento de doenças oncológicas, sendo a cirurgia, quimioterapia e radioterapia, as mais utilizadas [4].

A radioterapia é uma modalidade que utiliza radiação ionizante, habitualmente raios-X, para destruir as células cancerígenas. Apesar da forte evolução dos sistemas capazes de otimizar a conformidade e homogeneidade da deposição de dose (i.e. energia depositada por unidade de massa, em unidades de J/kg, ao que corresponde o Gy) no alvo, o facto de os raios-X serem capazes de atravessar o corpo

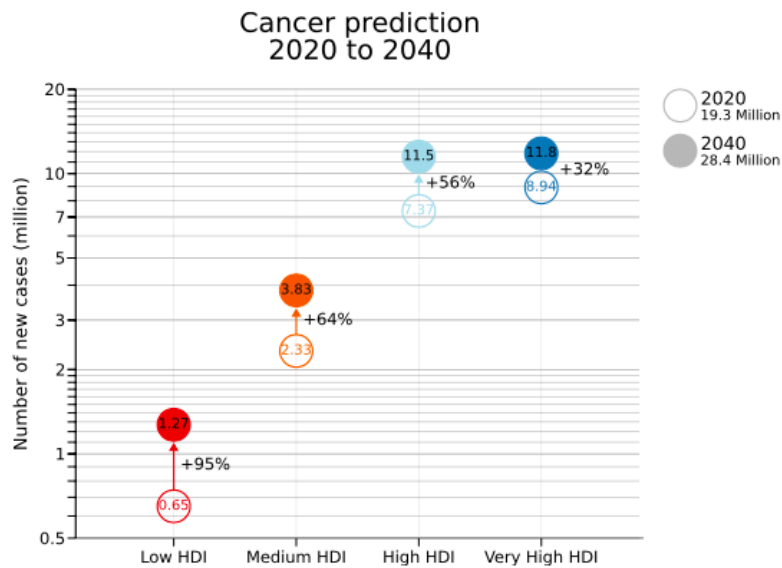


Figura 1: Projeção do número total de novos casos de cancro em 2040 de acordo com o Índice de Desenvolvimento Humano (HDI^1) [3].

humano, afetando órgãos saudáveis e não saudáveis que por eles são atravessados, é um fator limitativo desta técnica. É neste ponto que a terapia com prótons contrasta com a terapia convencional. A elevada concentração de deposição da dose nos tecidos, numa zona bem definida (pico de Bragg), seguida de uma grande queda, permite focar a dose no tumor, reduzindo os danos causados aos tecidos saudáveis circundantes (figura 2).

A terapia com prótons revela ser uma técnica promissora para o tratamento de tumores, complementando as técnicas convencionais de radioterapia existentes. De facto, projeções indicam que pelo menos 10% da população que necessita de tratamento de radioterapia externa poderá beneficiar da terapia com prótons.

De acordo com o *World Market Report and Directory*, sétima edição, resumido no LinkedIn [5], existem 20 salas de radioterapia por dez milhões de habitantes, enquanto que, para a terapia com prótons, existem apenas 280 salas de tratamento, o que corresponde a 0,4 salas por dez milhões de habitantes. Isto significa que são necessárias mais 2800 salas de prototerapia, instaladas em todo o mundo, de forma a que se consiga dar uma resposta eficaz ao crescente aumento do número de casos onde a terapia com prótons tem um papel preponderante.

¹HDI, do inglês, human development index.

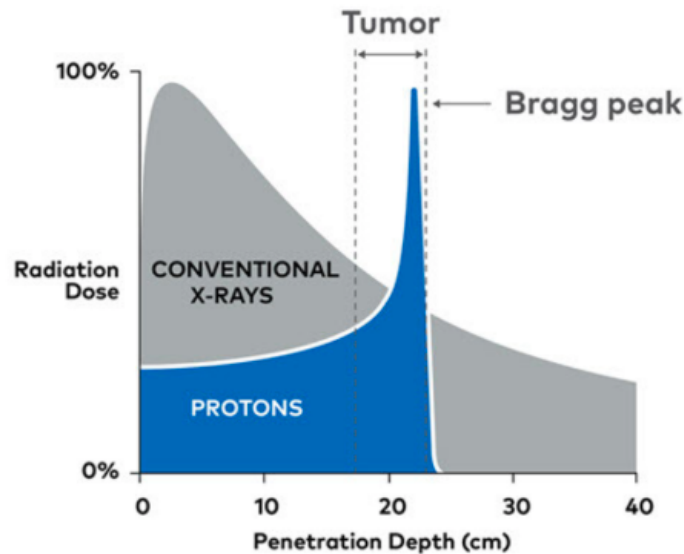


Figura 2: Perfil de deposição de dose, ao longo da profundidade de penetração, para feixes de raios-X e de prótons [10].

A terapia com prótons tem no alcance finito do feixe de prótons a sua grande vantagem. Contudo, a este alcance está subjacente uma elevada incerteza, o que torna os planos de tratamento em terapia com prótons sub-ótimos na prática clínica [6]. O alcance do feixe de prótons, no corpo humano, está dependente da composição dos tecidos, densidade e heterogeneidades. As causas para estas incertezas estão relacionadas, entre outras razões, com a conversão de dados de tomografia computadorizada de raios-X em dados de interações de prótons [7] e mudanças morfológicas, anatómicas e fisiológicas no corpo do doente durante o tratamento, como regressão tumoral [8] ou o preenchimento de cavidades vazias devido à inflamação [9]. Estas dependências levam à criação de altas margens de segurança nos planos de tratamento, limitando os benefícios que esta técnica pode oferecer.

É então necessário criar instrumentação e técnicas de análise de dados que permitam abordar adequadamente estas variações, de forma a que se possa tirar o máximo proveito deste tipo de terapia. Várias abordagens têm sido propostas para a monitorização *in vivo* da deposição de dose e do alcance do feixe de prótons nos tecidos. Uma das técnicas baseia-se no uso de raios gama espontâneos (PG²), que resultam da interação entre os prótons e os núcleos dos átomos, evitando assim o uso de emissões atrasadas e o conseqüente desvanecer da atividade, que é o principal problema dos sistemas PET³ já em uso [11].

²PG, do inglês, *prompt gamma*.

³PET, do inglês, *positron emission tomography*.

Com o objetivo de melhorar os tratamentos de radioterapia, através da otimização do tratamento em tempo quase real, o LIP⁴ tem seguido uma linha de investigação chamada de: Imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais (O-PGI⁵) (o seu princípio de operação será explorado secção 3.7).

A viabilidade desta técnica, que usa raios gama espontâneos emitidos perpendicularmente à direção do feixe, tem sido estudada através de várias simulações de Monte Carlo [9, 12].

O objetivo deste trabalho é realizar um novo estudo de simulação, utilizando a ferramenta de simulação GEANT4⁶, para avaliar o desempenho da técnica O-PGI quando são utilizados feixes de prótons com energias de 200 MeV (energias típicas usadas na irradiação pélvica).

O LIP tem como objetivo final demonstrar, sem sombra de dúvida, à comunidade médica, a utilidade da técnica O-PGI numa variedade de tumores como: cabeça e pescoço, pélvis (tumor ósseo ou próstata), pulmão, tumores pediátricos, entre outros (ver figura 3).

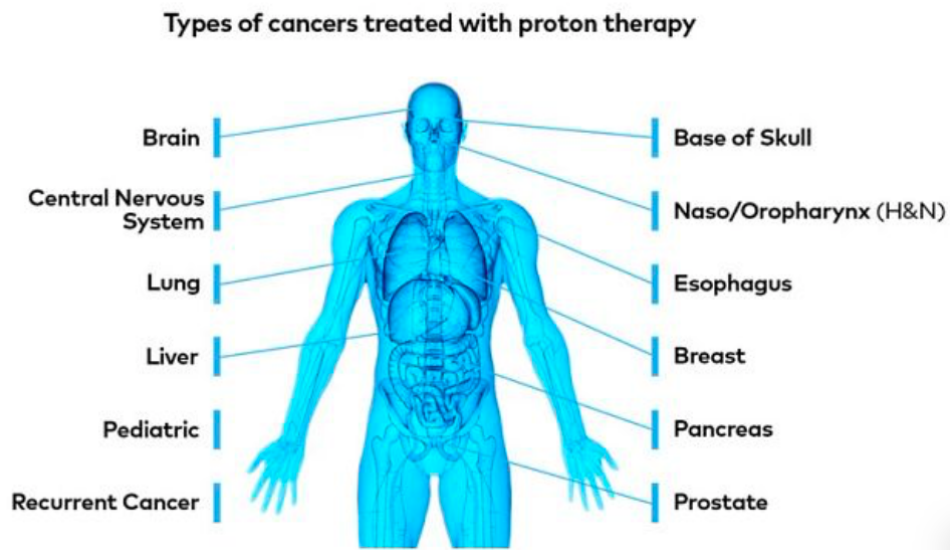


Figura 3: Tipos de cancro tratados com terapia com prótons [3].

⁴Laboratório de Instrumentação e Física Experimental de Partículas

⁵O-PGI, do inglês, *orthogonal-prompt gamma imaging*.

⁶Acrónimo para GEometry And Tracking 4.

Organização da tese

Este documento, intitulado *Simulação de uma câmara multi-fatia de raios gama para determinação do alcance do feixe de protões em irradiação pélvica* divide-se em 6 capítulos.

No capítulo 1, *Terapia com protões*, é apresentado o racional da aplicação de protões no tratamento de cancro, os desafios da implementação deste novo método de terapia, bem como uma análise comparativa, entre os protões e os iões de carbono, no tratamento de cancro.

No capítulo 2, *Interação da radiação com a matéria*, são analisados os principais mecanismos que regem as interações da radiação com a matéria.

No capítulo 3, *Sistemas de monitorização do feixe de partículas*, são apresentados os principais sistemas para monitorização do feixe de partículas no doente. Por fim, é definido o conceito O-PGI, bem como os principais objetivos deste projeto de tese.

No capítulo 4, *Métodos*, são apresentadas as metodologias usadas na elaboração deste projeto de tese.

No capítulo 5, *Discussão de resultados*, são reportados os resultados do estudo de simulação, onde foi avaliada a capacidade do sistema O-PGI em determinar a posição da borda distal do pico de Bragg, usando feixes de protões de 200 MeV, bem como do estudo de otimização da geometria do colimador multi-fatia.

No capítulo 6, *Considerações finais*, são destacados os principais resultados e conclusões deste estudo, bem como os objetivos para estudos futuros.

Comunicações científicas resultantes deste estudo

1. *LIP Mini-School on Charged Particle Therapy Applications*, Lisboa, 2-9 de dezembro, 2021.
2. *International Conference on Monte Carlo Techniques for Medical Applications*, Antuérpia, 11-13 de abril, 2022.
3. Dia da Investigação do DF, Coimbra, 27 de abril, 2022.
4. Jornadas do LIP 2022, Coimbra, 8-9 de julho, 2022.
5. *2022 IEEE NSS MIC RTSD*, Milão, 5-12 de novembro, 2022.

Algumas imagens, e correspondentes tabelas, poderão encontrar-se descritas em inglês, uma vez que foram usadas em apresentações internacionais.

Terapia com prótons

Este capítulo tem como objetivo apresentar os fundamentos por detrás da aplicação de prótons na hadroterapia, discutindo a sua evolução ao longo dos anos, os seus requisitos e desafios. Também é apresentada uma análise onde são comparadas as vantagens e desvantagens dos feixes de prótons e iões de carbono.

A possibilidade da aplicação clínica da terapia com iões, usando prótons e iões de carbono, foi apresentada pela primeira vez, em 1946, por R.R Wilson [13]. Embora o potencial clínico desta forma de terapia seja conhecido há várias décadas, nunca houve um avanço profundo nesta área, como aconteceu com a radioterapia convencional, que utiliza feixes de raios-X.

A necessidade de grandes aceleradores de partículas, devido às elevadas energias exigidas neste tipo de terapia, de sistemas eficazes de alocação de dose, entre outros fatores, deram origem a complicados desafios de implementação e elevados custos financeiros, que dificultaram a tarefa de trazer este tipo de terapia para uma realidade clínica [14].

Avanços tecnológicos recentes, nomeadamente no desenvolvimento de aceleradores de partículas capazes de atingir energias mais elevadas, na definição do volume alvo a ser irradiado, através de imagens de CT¹ com resoluções cada vez melhores, e na criação da radioterapia de intensidade modulada (IMRT²), que permite uma melhor conformidade na entrega da dose, permitiram que as propriedades da terapia com iões fossem reexploradas para o tratamento do cancro.

¹CT, do inglês, *computed tomography*

²IMRT, do inglês, *intensity-modulated radiation therapy*.

Na terapia com iões, podem ser usados diferentes tipos de partículas como fonte de radiação ionizante, em particular, prótons e iões de carbono. Não há, no entanto, uma ideia concreta de qual destas partículas permite melhores resultados terapêuticos [14].

O que torna este tipo de terapia tão promissora é o facto de os prótons e os iões pesados possuírem uma elevada transferência linear de energia (LET³) e de pararem no corpo humano, contrariamente aos fótons, que atravessam todo o corpo humano, ionizando órgãos saudáveis e não saudáveis.

Tanto os prótons como os iões de carbono depositam grande parte da sua energia imediatamente antes de serem absorvidos pelo material alvo, permitindo concentrar uma grande quantidade de dose num espaço bem definido, a que chamamos pico de Bragg, que é seguido por uma grande queda na deposição de dose (ver figura 1.1). A posição do pico de Bragg pode ser ajustada de forma a atingir a profundidade desejada, alterando a energia do feixe incidente.

Estas características permitem reduzir a quantidade de dose à qual os órgãos saudáveis, que rodeiam o tumor, são expostos. Podemos, portanto, aumentar a eficiência da entrega da dose, reduzindo a dose integral entregue ao doente, até um fator de 3, limitando os efeitos secundários do tratamento [6].

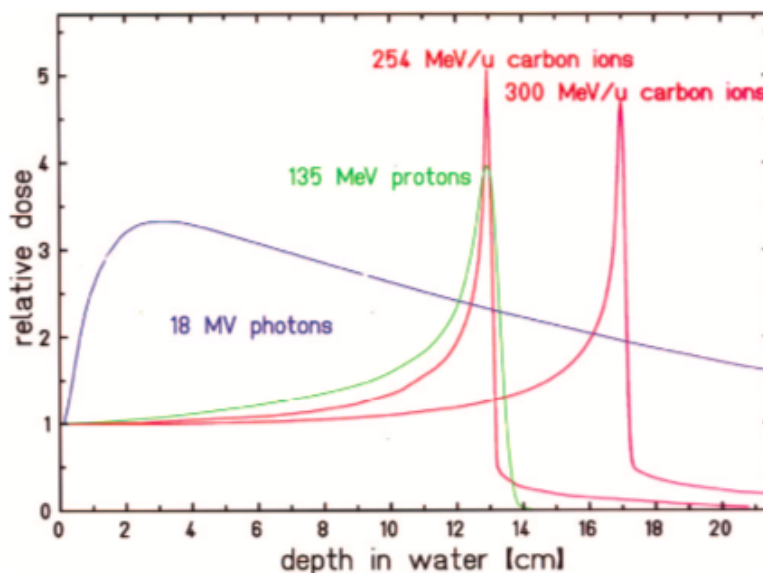


Figura 1.1: Perfis de dose em função da profundidade, para feixes de radioterapia com fótons, prótons e iões de carbono. [15].

³LET, do inglês, *linear energy transfer*.

Um exemplo prático desta grande vantagem pode ser visto na figura 1.2, onde são apresentados os planos de tratamento de prótons e IMRT, para irradiação cranioespinhal. Pode-se verificar, claramente, que para o tratamento com prótons há uma conformidade muito maior na entrega de dose ao volume alvo e uma consequente preservação dos tecidos circundantes saudáveis, que não acontece para o plano de tratamento convencional.

No entanto, esta elevada conformidade na deposição de dose depende de diversos fatores, que afetam a precisão com que podemos medir a posição do pico de Bragg. Propriedades físicas dos tecidos, possíveis alterações anatómicas e movimentos do doente durante o tratamento são fatores que têm de ser tidos em consideração na elaboração dos planos de tratamento. Estas dependências levam à criação de elevadas margens de segurança no plano de tratamento, limitando os benefícios que esta técnica apresenta, quando comparada com os tratamentos convencionais.

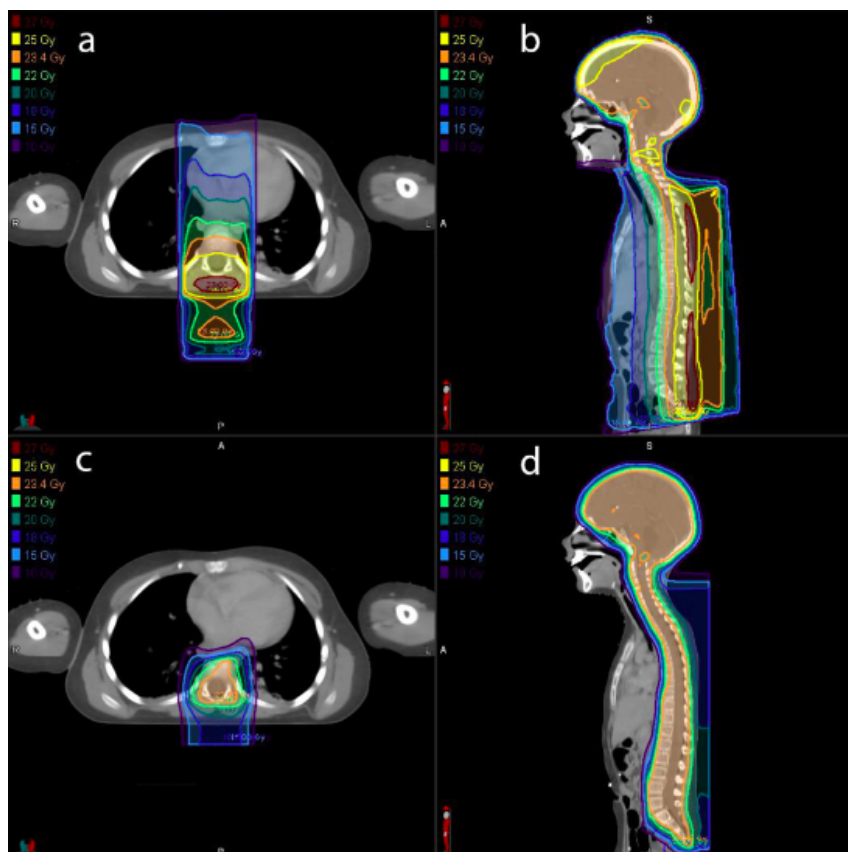


Figura 1.2: Comparação representativa de planos de IMRT e de terapia com prótons relativos a uma irradiação cranioespinhal. Secção transversal axial e sagital representativa de um plano de IMRT (*a* e *b*) e de irradiação com prótons (*c* e *d*). A prescrição de dose para a irradiação cranioespinhal é $23,4 Gy_{RBE}$ [16].

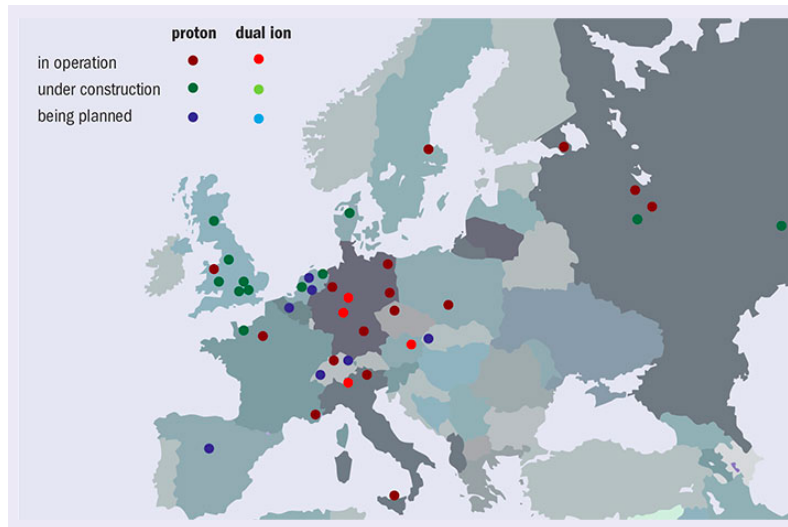


Figura 1.3: Centros de terapia com hadrões, em operação ou em fase de construção, na Europa, em 2016 [17].

A comunidade internacional tem reunido esforços para a implementação deste tipo de terapia, existindo já vários centros de terapia com protões e iões de carbono espalhados pelo mundo. Na figura 1.3 pode ser vista a distribuição geográfica dos centros de terapia com iões na Europa.

Pode-se verificar que os centros de terapia com protões têm sido escolhidos em detrimento dos centros de terapia com iões de carbono. As razões por detrás deste facto serão exploradas na secção seguinte.

Protões vs iões de carbono

Não existe uma ideia concreta sobre qual o tipo de partícula mais adequada para a terapia de hadrões, embora tenhamos verificado um aumento superior do número de instalações de terapia com protões em comparação com o número de instalações de iões de carbono, nos últimos vinte anos. Tal facto deve-se principalmente às características biológicas mais complexas dos iões de carbono bem como aos complexos desafios de implementação das suas instalações [15].

Apesar desta opção pelos protões, seguidamente é feita uma análise das diferentes características dos feixes de protões e iões de carbono, que fazem com que ambas sejam preferíveis para a terapia com hadrões.

Os prótons, sendo partículas mais leves do que os íons de carbono, são mais facilmente dispersos. Esta dispersão reflete-se num alargamento da largura do pico de Bragg. Com o aumento da profundidade de penetração, dá-se o aumento da dispersão e o consequente alargamento do pico e diminuição da sua amplitude (ver figura 1.1) [15].

O perfil de dose-profundidade é influenciado pela fragmentação nuclear das partículas do feixe. Estas reações nucleares entre as partículas do feixe e os núcleos alvo levam à produção de partículas mais leves, com maior poder de penetração, criando uma cauda de dose na borda distal do pico de Bragg.

Na figura 1.4, pode-se verificar que os prótons não apresentam cauda de dose, ao contrário dos íons de carbono. Isso deve-se ao facto de os prótons serem partículas mais leves do que os íons de carbono e, por isso, menos sujeitas a fragmentações nucleares. Algumas das partículas de fragmentação, que compõem a cauda da dose, são isótopos de carbono mais leves, emissores de positrões. Estas fontes radioativas são usadas para verificação do alcance do feixe usando sistemas de deteção PET [15].

A dispersão também afeta o perfil lateral de dose, podendo as consequências deste efeito serem vistas na figura 1.5. O feixe de partículas, ao atravessar os diferentes materiais presentes na sala de tratamento, sofre múltiplos efeitos de dispersão, o que

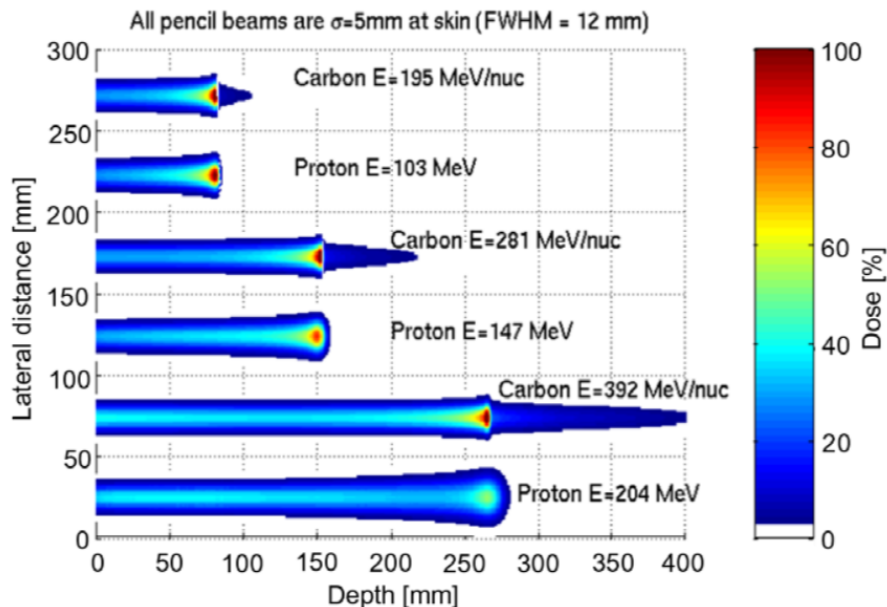


Figura 1.4: Representação da penetração das caudas de fragmentação para feixes de íons de carbono com energias de 195 MeV, 281 MeV and 392 MeV e feixes de prótons com energias de 103 MeV, 147 MeV and 204 MeV [18].

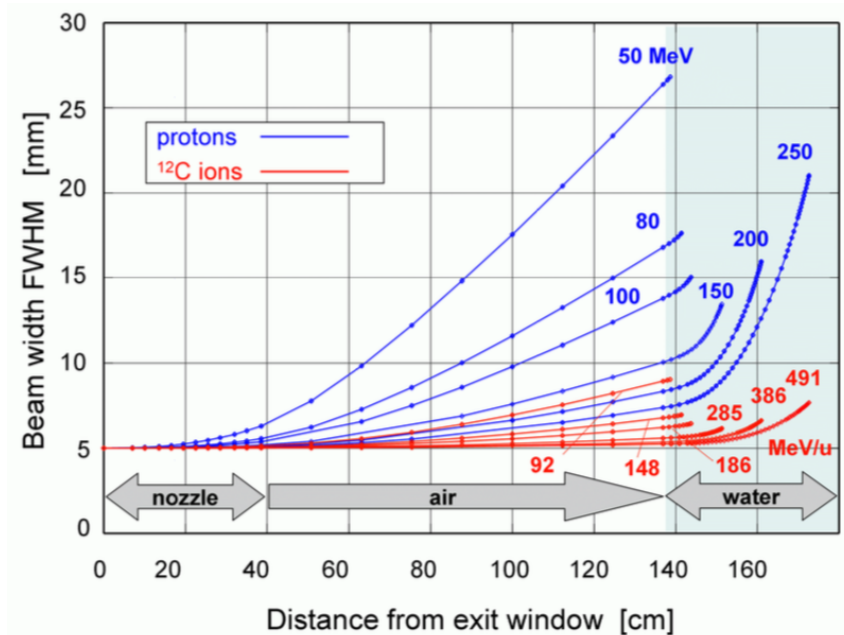


Figura 1.5: Dispersão lateral para diferentes feixes terapêuticos. O feixe atravessa as janelas de saída e monitores, e entra no corpo do doente a uma distância de 1,40 m da saída [15].

leva ao alargamento da sua largura lateral. Este efeito de alargamento é apresentado para um feixe, com 5 mm de largura, que atravessa uma janela de saída, monitor de feixe e um fantoma de água. O alargamento da largura lateral do feixe de prótons é 3,5 vezes maior do que o do feixe de íons carbono, quando considerado um mesmo intervalo. Isto explica-se pelo facto de os prótons serem partículas mais leves do que os íons de carbono, estando por isso sujeitos a um maior efeito de dispersão [15].

De forma a explorar os rendimentos das partículas secundárias produzidas por feixes de prótons e de íons carbono, são apresentados os resultados de um estudo de simulação, onde feixes de prótons e de íons de carbono foram usados na irradiação de um fantoma de água. A energia de cada feixe foi escolhida de forma a que o alcance do mesmo fosse igual para ambos os casos [11].

Na figura 1.6, encontra-se representada a distribuição espacial das partículas que saem do alvo, bem como o perfil de dose relativa, para ambos os feixes.

Pode-se concluir que, de entre todas as partículas emitidas pelo fantoma, os fótons gama espontâneos (partículas que resultam diretamente da interação entre prótons e os núcleos) são as que apresentam um perfil de emissão mais bem correlacionado com o perfil de deposição de dose. Esta é a razão pela qual estas partículas são de especial

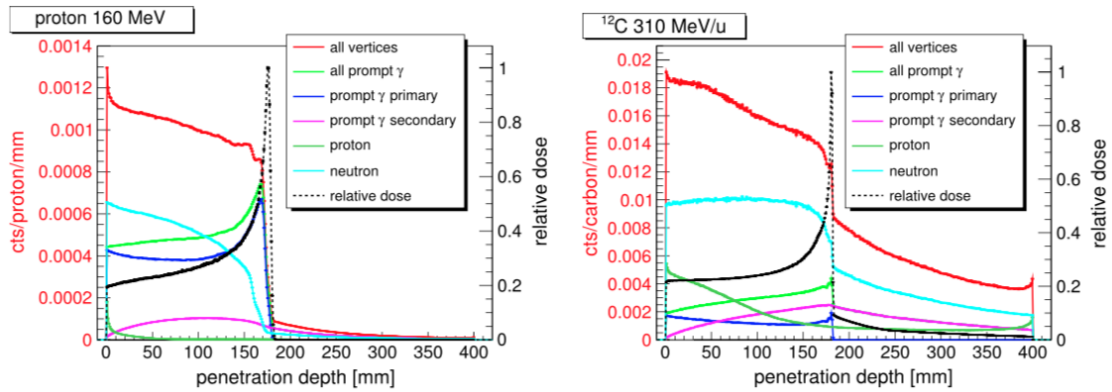


Figura 1.6: Espectro das partículas secundárias, com energias maiores que 1 MeV, que emergem de um fantoma de água (cilindro com 15 cm de diâmetro, 40 cm de comprimento) irradiado por um feixe de prótons com energias de 160 MeV (esquerda) e um feixe de íons de carbono MeV/u (direita) [11].

interesse para monitorização do alcance do feixe de partículas [19]. A produção de fótons gama espontâneos secundários é superior para os íons de carbono, o que pode ser um fator limitativo para este tipo de feixe, uma vez que estas partículas secundárias não contêm qualquer informação sobre o percurso do feixe nos tecidos, originando uma componente de *background*, de fótons gama [11].

2

Interação da radiação com a matéria

Neste capítulo são analisados os principais mecanismos que regem as interações da radiação com a matéria. Será, particularmente, focado nas interações de prótons, nêutrons e radiação eletromagnética, uma vez que são as que têm maior relevância em terapia com prótons.

As quatro principais categorias de radiação, as quais se dividem em partículas carregadas ou não carregadas, são:

- **Partículas carregadas:** íons leves e pesados¹; elétrons;
- **Partículas não carregadas:** nêutrons; raios-X e raios gama.

As partículas carregadas, devido às suas propriedades elétricas, interagem principalmente com os elétrons atômicos do alvo por meio de forças Coulombianas [21]. As partículas neutras interagem com a matéria por meio de forças Coulombianas e através de colisões com os núcleos alvo.

2.1 Radiação de partículas carregadas

Partículas carregadas interagem com a matéria através de forças Coulombianas. Estas interações dão-se principalmente com os elétrons atômicos, mas também, embora

¹Íons com peso superior ao dos prótons são chamados de pesados em radiobiologia, contrariamente à terminologia usada em física nuclear, devido à sua elevada eficácia biológica relativa [20]. Partículas com eficácia biológica relativa superior a ≈ 1.1 são consideradas pesadas (tabela 2.2).

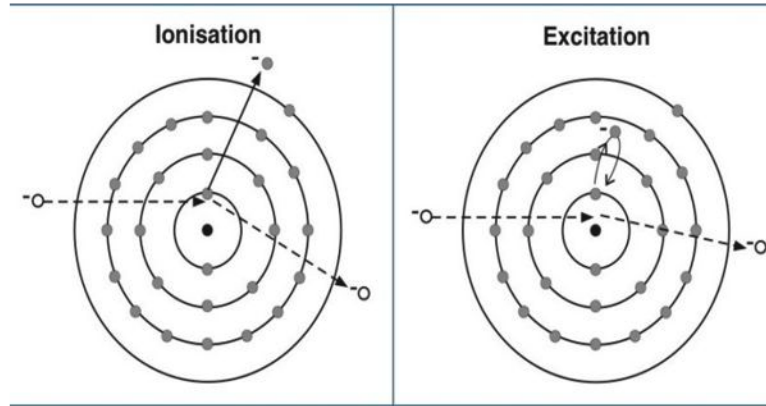


Figura 2.1: Processo de ionização (esquerda) e excitação (direita) do átomo [22].

com menor frequência, com os núcleos atômicos. As partículas perdem a sua energia através de processos de excitação, ionização ou perdas radiativas [21]. Se a energia perdida pela partícula não for suficiente para quebrar a ligação entre o elétron e o núcleo, estamos perante uma excitação. O elétron orbital, quando excitado, vai para níveis de energia mais elevados e, ao retornar ao seu estado fundamental, emite a energia correspondente ao nível de transição, através de radiação eletromagnética ou um elétron de Auger (ver figura 2.1 - direita). Ionização ocorre quando as partículas têm energia suficiente para quebrar a energia de ligação dos elétrons atômicos. Nesta situação, é produzido um par de iões: um elétron e um ião carregado positivamente. O elétron é ejetado com uma energia cinética igual à energia depositada menos a energia de ligação. Em certos casos, o elétron é emitido com uma energia de tal forma elevada, que tem a capacidade de promover novos processos de ionização (ver figura 2.1 - esquerda).

2.1.1 Poder de paragem

O poder de paragem, ou taxa de perda de energia, S , de uma partícula num determinado material absorvedor, é simplesmente o quociente entre a perda média de energia, E , e o comprimento do percurso da partícula, x , no material. Beth e Bloch definiram a seguinte expressão para o poder de paragem [23]:

$$-\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} = K z_{eff}^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2 T_{max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right] \text{MeVg}^{-1} \text{cm}^2, \quad (2.1)$$

encontrando-se cada uma das variáveis e constantes definidas na tabela 2.1.

No que ao projétil diz respeito, podemos verificar que a perda de energia é proporcional ao quadrado da sua carga, inversamente proporcional ao quadrado da sua velocidade e independente da sua massa. Analisando agora a influência das propriedades do material absorvedor no poder de paragem, podemos verificar que este é inversamente proporcional ao número de massa do material absorvedor e diretamente proporcional à sua densidade de eletrões.

Tabela 2.1: Variáveis e constantes da equação de Beth - Bloch.

Símbolo	Definição
$\frac{dE}{dx}$	perda de energia por unidade de comprimento
A	massa atómica do meio
N_a	número de Avogadro
K	$4\pi N_a r_e^2 m_e c^2$
z_{eff}	carga efetiva da partícula incidente
Z	número atómico do meio
β	quociente entre a velocidade da partícula e a velocidade da luz
$m_e c^2$	energia de repouso do eletrão
T_{max}	energia cinética máxima que pode ser transmitida a um eletrão livre numa colisão
I	energia de excitação média
δ	correção de densidade
m_e, r_e	massa e raio do eletrão, respetivamente
γ	fator de Lorentz

2.1.2 Ionização Específica

Ionização específica, IE, é o número de pares de iões produzidos por unidade de comprimento. É proporcional ao quadrado da carga elétrica da partícula ionizante, inversamente proporcional ao quadrado da sua velocidade e é expressa em pares de iões/mm [21].

$$IE \propto \frac{Q^2}{v^2} \quad (2.2)$$

Partículas mais carregadas criam campos de Coulomb mais fortes. À medida que estas partículas interagem com o material, elas sofrem uma diminuição da sua energia cinética, permitindo que o campo de Coulomb atue por um período de tempo mais longo. De facto, esta relação entre a diminuição da energia cinética e o aumento da produção de iões está explícita na equação de Bethe-Bloch, através do forte denominador de velocidade, no fator cinemático. Isto significa que, o momento em

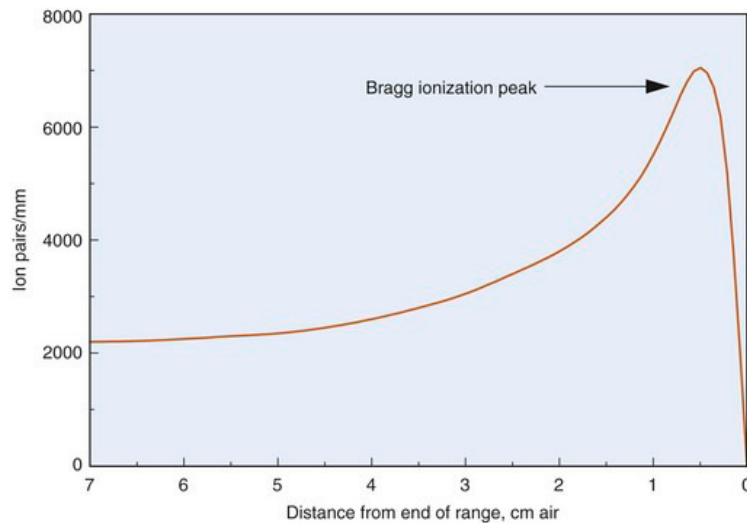


Figura 2.2: Ionização específica (pares de íons/mm) em função da distância ao alcance da partícula [24].

que as partículas estão no final do seu alcance, quase a perder a totalidade da sua energia cinética, coincide com o momento em que há uma maior taxa de ionização, ou seja, maior produção de pares de íons. Este perfil de produção de pares de íons, em função da profundidade, é chamado de curva de Bragg, correspondendo o máximo de ionização ao pico de Bragg (ver figura 2.2).

2.1.3 Transferência linear de energia

A transferência linear de energia é a quantidade de energia que uma partícula ionizante transfere para um material, por unidade de distância [25]. É proporcional ao quadrado da carga elétrica da partícula e inversamente proporcional ao quadrado da sua energia (ver tabela 2.2). À medida que a energia diminui, a LET atinge um valor máximo, devido à diminuição da velocidade. Acresce, como resultado da captura eletrônica, uma diminuição de z_{eff} (ver equação 2.1).

Embora as diversas partículas, que se encontram presentes na tabela 2.2, tenham a capacidade de ionizar átomos, a sua eficácia biológica (capacidade de destruir células) não é a mesma. Esta está dependente da LET. A eficácia biológica relativa (RBE²) aumenta com o aumento da LET, até cerca de 200 keV/ μ m, a partir do qual começa a descer, devido ao fenómeno de *overkill*.

²RBE, do inglês, *relative biological effectiveness*. Corresponde ao rácio entre a dose de referência (normalmente de raios gama ou raios-X), e a dose do tipo de radiação considerada, que causa o mesmo nível de efeito biológico.

Tabela 2.2: Valores de LET e RBE, aproximados, para diferentes tipos de radiação. Adaptado de [25].

Tipo de radiação	LET (keV/μm)	RBE
Raios-X Linac (6-15 MeV)	0,3	≈ 0,8
Partícula beta (1 MeV)	0,3	0,9
Raios gama	0,2	0,8-0,9
Raios-X de 250 kVp (padrão)	2	1
Protões de 150 MeV	0,5	≈ 1,1
Neutrões	0,5-100	1-2
Partículas Alfa	50-200	5-10
Iões de carbono	40-90	2-5

2.1.4 Dispersão do alcance

O alcance, R , de um feixe de partículas carregadas monoenergético, corresponde à posição a partir do qual metade das partículas iniciais já pararam. Devido à natureza estocástica dos processos de ionização, e aos diferentes percursos das partículas que constituem o feixe, provocado pela dispersão de Coulomb, o alcance do feixe de partículas corresponde ao valor médio da seguinte distribuição gaussiana [26, 27]:

$$G(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_x} \exp\left(-\frac{(x - R)^2}{2\sigma_x^2}\right) \quad (2.3)$$

$$\sigma_x^2 = 4\pi \frac{Z_{eff}^2 N}{Z^2} \Delta x \left[\frac{1 - \beta^2/2}{1 - \beta^2} \right], \quad (2.4)$$

onde x é na direção do feixe, N a densidade volumétrica de elétrons no material absorvente e Δx define o ponto onde se está a calcular a dispersão. Os restantes parâmetros estão definidos na tabela 2.1.

2.1.5 Dispersão lateral

As partículas são frequentemente desviadas do seu percurso ao interagirem com outras partículas, num processo chamado de dispersão. A dispersão pode ser de dois tipos: elástica ou inelástica [21]. Estamos na presença de dispersão elástica quando a energia cinética total das partículas envolvidas na colisão permanece inalterada. Dispersão inelástica ocorre quando há perda da energia cinética total das partículas envolvidas na colisão.

2.1.6 Interações radiativas – *Bremsstrahlung*³

As partículas carregadas interagem, principalmente, com os elétrons atômicos. Contudo, também interagem, embora com uma frequência muito inferior, com os núcleos atômicos. As partículas carregadas, ao interagirem com os núcleos atômicos por meio de interações inelásticas, sofrem uma força Coulombiana atrativa, sendo conseqüentemente submetidas a uma força centrípeta. Esta aceleração leva a uma perda da energia cinética por parte da partícula incidente e a um aumento da probabilidade de emissão de energia eletromagnética na forma de um fóton (ver figura 2.3). O fóton é emitido com uma energia que pode ir de 0 até à energia cinética total da partícula incidente. Esta probabilidade é proporcional ao quadrado do número atômico do material alvo e inversamente proporcional à massa da partícula incidente. Por esta razão, este é um processo de pouca importância para partículas mais pesadas, como os prótons, mas não para os elétrons. Na verdade, este é o processo utilizado na produção de raios-X para fins de radioterapia. São usados elétrons, como projéteis, que resultam na produção de um espectro contínuo de energias de raios-X [21].

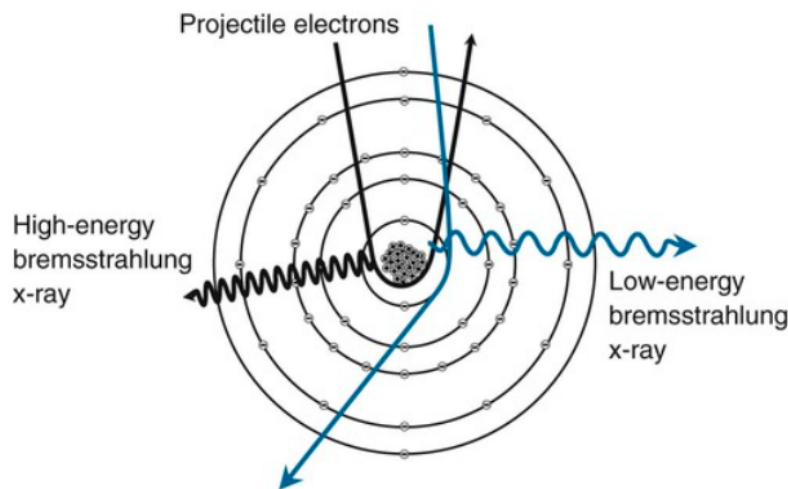


Figura 2.3: Perda de energia radiativa via *bremsstrahlung* [28].

2.2 Interação de prótons

Os prótons interagem com a matéria através dos seguintes mecanismos: interações Coulombianas, com elétrons atômicos ou com núcleos atômicos, reações nucleares e *Bremsstrahlung*. Este último processo, como explicado anteriormente, é de pouca importância para os prótons devido à sua massa e, por isso, não será considerado.

³Radiação de travagem, em alemão.

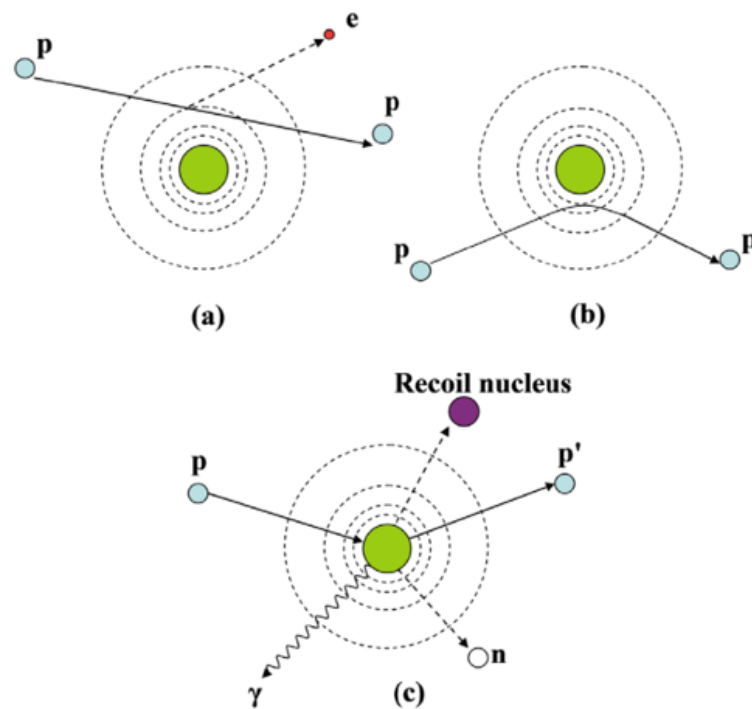


Figura 2.4: Ilustração esquemática dos mecanismos de interação de prótões: (a) perda de energia por meio de interações de Coulomb inelásticas, (b) deflexão da trajetória de prótões por dispersão elástica repulsiva de Coulomb com o núcleo, (c) remoção do prótão primário e criação de partículas secundárias através de interações nucleares não elásticas (p: prótão, e: elétron, n: nêutron, γ : raios gama) [23].

2.2.1 Dispersão de Coulomb inelástica

O prótão, ao passar próximo a um átomo, estabelece uma força de Coulomb com os elétrons atômicos, que leva à colisão entre ambos (ver figura 2.4.a). Estas colisões são inelásticas, pelo que o prótão perde parte da sua energia, que é usada para remover o elétron do átomo. No entanto, a sua direção de propagação permanece inalterada, uma vez que a massa de repouso do prótão é muito maior do que a do elétron. Esta perda de energia determina qual o alcance do feixe de prótões no doente [23].

2.2.2 Dispersão de Coulomb elástica

Os prótões, ao passarem próximos ao núcleo de um átomo, devido à sua carga positiva, sofrem uma força repulsiva que altera a sua direção de propagação (ver figura 2.4.b). Uma vez que estas colisões são elásticas, os prótões mantêm a sua energia. Este tipo de interações têm um interesse prático, pois permitem determinar a nitidez penumbral lateral [23].

2.2.3 Reações nucleares não elásticas

Quando um próton tem energia suficiente para romper a barreira de Coulomb dos núcleos, ocorre uma colisão entre os dois. Esta colisão leva à remoção de prótons do feixe, partículas constituintes do núcleo do átomo, e à emissão de partículas secundárias, como prótons (o próton incidente está aqui incluído uma vez que deixa de ser possível identificá-lo), nêutrons, íons pesados e raios gama (ver figura 2.4.c). Este tipo de interações é de extrema importância, pois são responsáveis pela produção de raios gama espontâneos, que podem ser utilizados para a verificação *in vivo* do alcance do feixe de prótons dentro do doente [23].

2.3 Interação de nêutrons

Devido à sua carga neutra, os nêutrons não interagem com a matéria através de forças Coulombianas. Isto significa que não têm capacidade para excitarem ou ionizarem diretamente os átomos, razão pela qual os nêutrons têm uma elevada capacidade de penetração na matéria [21]. Em vez disso, eles interagem com os núcleos atômicos, produzindo partículas secundárias com capacidade de excitação e ionização.

Os nêutrons interagem com a matéria através de dois principais processos: dispersão e absorção [29]. Nos processos de dispersão, o nêutron, que permanece livre após a colisão, sofre uma alteração na sua energia cinética, bem como da sua direção. Já o núcleo alvo mantém a sua constituição inicial, podendo ou não ser excitado. Na absorção de nêutrons, o nêutron é retido pelo núcleo e novas partículas são emitidas.

Os processos de dispersão podem ser de dois tipos: elásticos ou inelásticos [29]. Quando os nêutrons interagem com núcleos alvo de massa igual ou aproximada à sua massa, transferem parte da sua energia para o núcleo, sofrendo uma alteração da sua energia cinética e da direção de propagação. Como há conservação da energia cinética total, este é um processo de dispersão elástica. A perda média de energia nestes processos é dada pela seguinte expressão [29]:

$$\frac{2EA}{(A+1)^2} \quad (2.5)$$

onde E corresponde à energia do nêutron incidente e A ao número de massa do material alvo. Podemos verificar que, uma forma de reduzir a velocidade dos nêutrons, é usar alvos com número de massa o mais baixo possível. Ao contrário, quando a massa dos nêutrons é inferior à massa do núcleo alvo, eles interagem com este,

levando a um rearranjo interno do núcleo e à excitação do mesmo. Ao voltar ao estado fundamental, é emitido um neutrão com energia inferior à do neutrão incidente, e a restante energia é emitida na forma de radiação eletromagnética. Como não há conservação da energia cinética total das partículas envolvidas na interação, este é um processo de dispersão inelástico. De realçar que, para que este tipo de processos possa ocorrer, a energia cedida ao núcleo tem de ser suficiente para que este passe a um estado excitado, caso contrário, não ocorre dispersão inelástica.

Além da dispersão, os neutrões também podem ser capturados pelos núcleos. Esta captura leva ao rearranjo interno do núcleo alvo, à libertação de energia na forma de radiação eletromagnética, nomeadamente raios gama, e à emissão de partículas carregadas como prótons, deuteron e partículas alfa [29]. Este tipo de interação tem um impacto negativo nas técnicas de verificação *in vivo* do alcance do feixe de prótons, uma vez que levam à produção de raios gama secundários que não contêm nenhuma informação sobre o trajeto do feixe, degradando a relação sinal-ruído.

2.4 Interações de raios gama e raios-X

A radiação eletromagnética, de origem nuclear (raios gama) ou de origem atômica (raios-X), interage com a matéria de diferentes formas, consoante a interação seja com eletrões atômicos ou com núcleos. Assim, o efeito fotoelétrico, a dispersão de Compton e a dispersão de Rayleigh são os processos que podem resultar da interação da radiação eletromagnética com os eletrões atômicos. Já a produção de pares pode ocorrer da interação desta com os núcleos.

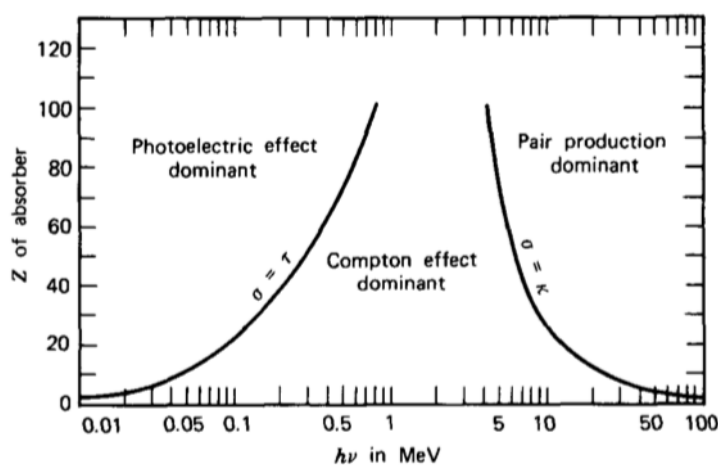


Figura 2.5: Importância relativa dos três principais tipos de interações para raios gama e raios-X. As linhas mostram os valores de Z e $h\nu$ para os quais os dois efeitos vizinhos têm a mesma importância [30].

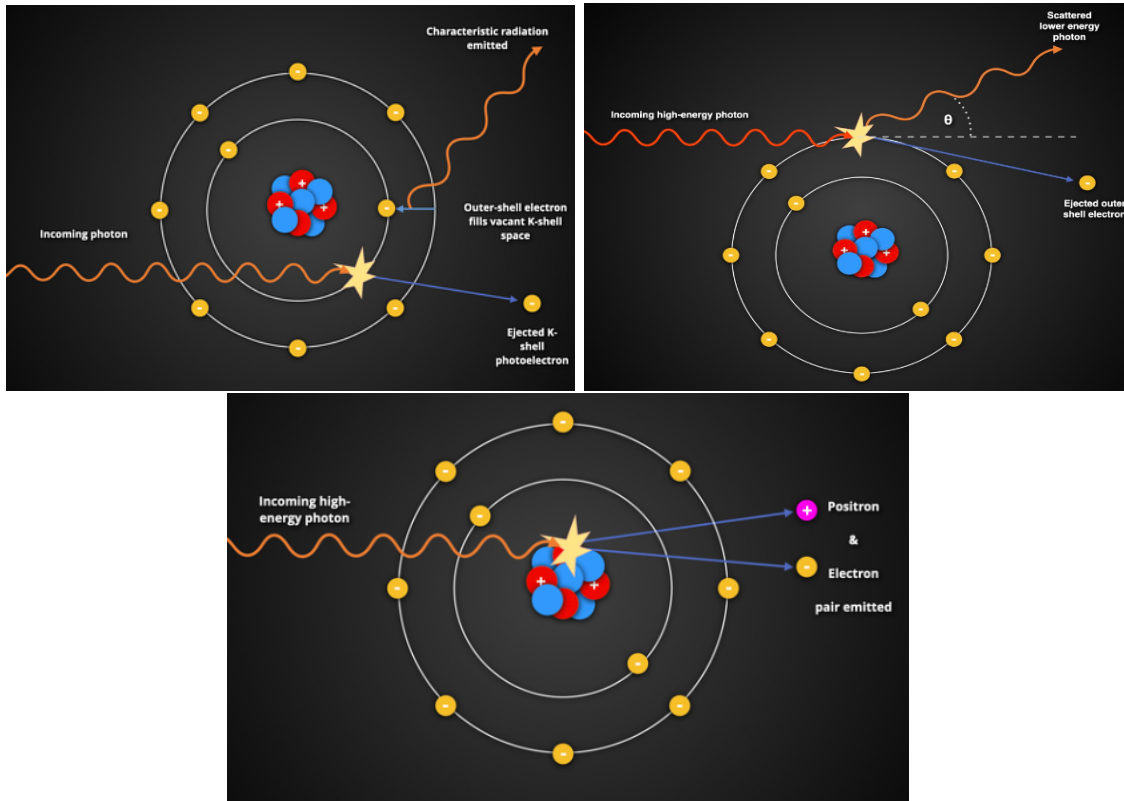


Figura 2.6: Representação do efeito fotoelétrico (topo-esquerda), efeito de Compton (topo-direita), produção de pares (baixo) [31].

2.4.1 Efeito fotoelétrico

O efeito fotoelétrico é um processo que consiste na absorção de um fóton, por um elétron orbital, e a consequente ejeção, ou não, do mesmo (ver figura 2.6) [21]. Quando um fóton, com energia cinética E_0 , é absorvido por um elétron orbital, toda a sua energia é transferida para o elétron. Essa energia é usada para quebrar a energia de ligação, E_l , entre o elétron e o núcleo. Se esta energia for maior do que a energia de ligação, um fotoelétrão é ejetado, caso contrário, o elétron é apenas excitado, retornando, eventualmente, ao seu estado fundamental. No caso em que o elétron é removido, a energia absorvida remanescente é transformada em energia cinética, E_{fe} , do fotoelétrão. Podemos, então, escrever a seguinte equação:

$$E_{fe} = E_0 - E_l. \quad (2.6)$$

O átomo que perde o elétron fica ionizado e num estado excitado, acabando por emitir radiação secundária, como por exemplo raios-X característicos, ao retornar ao seu estado fundamental.

A secção transversal deste processo é proporcional a $\frac{Z^3}{E^3}$, pelo que, a probabilidade de ocorrer efeito fotoelétrico é proporcional ao número atómico do material absorvedor e inversamente proporcional à energia do fotão incidente (ver figura 2.5).

2.4.2 Dispersão de Compton

A dispersão de Compton é uma interação inelástica entre um fotão, com energia cinética E_0 , e um eletrão orbital, com energia de ligação E_l , que resulta na ionização do átomo (ver figura 2.6). Este processo ocorre, principalmente, com os eletrões de valência, uma vez que são os que possuem menor energia de ligação [21]. Parte da energia do fotão é transferida para o eletrão, que é usada para quebrar a ligação entre ele e o átomo. O eletrão é então ejetado, numa direção aleatória, com energia cinética E_e , enquanto o fotão dispersado é emitido com uma energia menor, E_{se} , e com um ângulo de dispersão θ . Usando a conservação de energia e do momento, podemos escrever a seguinte equação:

$$E_0 = E_e + E_l + E_{se}. \quad (2.7)$$

Para que estas interações ocorram, é necessário que a energia dos fotões incidentes seja maior que a energia de ligação dos eletrões. É por isso que a dispersão de Compton é dominante na faixa de energia usada em diagnóstico (26 keV - 30 MeV) (ver na figura 2.5).

Como a transferência de energia depende da direção do eletrão dispersado, que é aleatória, não é possível obter informação sobre o fotão incidente a partir do eletrão dispersado. No entanto, podemos usar a seguinte equação, que nos dá a energia do fotão dispersado em função da energia do fotão incidente e do ângulo de dispersão:

$$E_{se} = \frac{E_0}{1 + \frac{E_0}{511} \times (1 - \cos \theta)}. \quad (2.8)$$

Devido à maior probabilidade de ocorrência da dispersão de Compton em relação ao efeito fotoelétrico, na faixa de energia de diagnóstico, a diminuição da energia dos eletrões dispersos, levará à degradação do contraste da imagem e da relação sinal-ruído, quando consideradas energias mais elevadas.

2.4.3 Dispersão de Rayleigh

Este efeito difere da dispersão de Compton, na medida em que envolve a interação e excitação, não apenas de um elétron atômico, mas de todo o átomo [21].

O átomo absorve um fóton, reemitindo-o posteriormente com a mesma energia, mas numa direção diferente, sendo o ângulo de dispersão inversamente proporcional à energia do fóton. Trata-se, portanto, de uma colisão elástica.

Estes eventos de dispersão ocorrem, apenas, para faixas de baixa energia, o que leva à incapacidade dos fótons de ionizar átomos.

2.4.4 Produção de pares

Este processo de interação difere dos apresentados anteriormente, uma vez que os fótons interagem, não com os elétrons atômicos, mas com os núcleos atômicos [21]. Como podemos ver na figura 2.5, este tipo de interações ocorre principalmente para altas energias ($> 1,022$ MeV).

O fóton, ao passar próximo ao núcleo atômico, é submetido ao forte campo elétrico nuclear, acabando por ser aniquilado. A energia do fóton é transformada num par elétron-positrão, com capacidade de ionização, tendo cada um, uma energia de repouso de 0,511 MeV (ver figura 2.6). Para que este processo possa ocorrer, é necessário, de acordo com a conservação da energia e do momento, que a energia do fóton incidente seja maior ou igual à totalidade da energia de repouso das duas partículas emitidas, ou seja, 1,022 MeV. Após sucessivas interações com o meio, o elétron perde toda a sua energia, acabando por se combinar com um átomo ionizado do meio. O positrão, após ser emitido, sofre múltiplas interações com os átomos do meio, perdendo energia através da ionização dos mesmos. Após atingir o equilíbrio térmico, o positrão une-se a um elétron do meio, acabando por se aniquilarem um ao outro. Este processo resulta na conversão da energia de repouso em dois ou três fótons gama, pelas leis de conservação do momento linear. Na primeira situação, que é muito mais frequente, dois fótons gama são emitidos em sentidos quase opostos, com uma energia cinética de 511 keV. Este tipo de interações formam o princípio físico base dos sistemas de imagem PET, descrito no próximo capítulo.

3

Sistemas de monitorização do feixe de partículas

Neste capítulo são apresentados os principais sistemas, já em uso (secção 3.1), ou em fase de desenvolvimento (secção 3.2-3.6), para monitorização do feixe de partículas no doente. Por fim, é apresentado, com mais detalhe, o projeto O-PGI, desenvolvido pelo grupo de OR-Imaging (Orthogonal Imaging) do LIP, bem como os principais objetivos deste projeto de tese (secção 3.7).

Ao longo dos últimos anos, a comunidade científica tem feito diversos esforços com o objetivo de implementar sistemas que permitam a verificação, *in vivo*, da deposição de dose e do alcance do feixe de prótons nos tecidos.

A monitorização do feixe de prótons pode ser feita através da deteção de raios gama. Os fótons podem ser emitidos a partir da aniquilação entre eletrões e positrões (que resultam da fragmentação de núcleos alvo) (1), ou emitidos quase instantaneamente, a partir de reações nucleares (2). Podemos assim definir dois grupos de sistemas: sistemas PET, que utilizam fótons (1), e sistemas PG, que utilizam fótons (2).

Os raios gama usados nos sistemas PG são gerados a partir de núcleos excitados com tempos de decaimento muito baixos, inferiores a 1 ns. Tal facto permite superar alguns problemas enfrentados pelos sistemas PET, como por exemplo, a baixa estatística e o esborratamento das imagens devido ao metabolismo dos órgãos irrigados pelo sangue, possibilitando a criação de sistemas de monitorização, em tempo real, do feixe de prótons.

Tabela 3.1: Modalidades de sistemas PG, classificados de acordo com os recursos que exploram. As marcas de verificação entre parênteses significam que as medições de TOF ou energia não são obrigatórias. Adaptado de [11].

Propriedades	Sistemas com Imagem		Sistemas sem imagem		
	Colimação física	Colimação eletrónica	PGT	PGPI	PGS
Posição	✓	✓	-	-	-
Energia	(✓)	(✓)	(✓)	(✓)	✓
TOF	(✓)	(✓)	✓	✓	(✓)

Fazendo uso da deteção de raios gama, Min *et al.* foram capazes de determinar a posição do pico de Bragg com uma precisão entre 1 a 2 mm [19]. Embora sejam valores aceitáveis para aplicações clínicas, não existe, ainda, instrumentação que faça uso deste tipo de radiação. As razões por detrás desta lacuna estão relacionadas com a falta de instrumentação, dentre a já existente em medicina nuclear, que apresente uma relação sinal ruído aceitável para a deteção de raios gama de alta energia, na de presença uma forte componente de ruído devida aos neutrões.

Dentro dos sistemas PG, existe uma variedade de técnicas que se distinguem pelo uso, ou não, de diferentes recursos, tais como: a distribuição espacial de raios gama espontâneos, espectro de energia e tempo de voo (TOF¹). Temos sistemas que permitem a criação de imagem, Imagiologia por raios gama espontâneos (PGI²), através de colimação física ou de colimação eletrónica, usando câmaras de Compton, e sistemas que não o permitem, como os sistemas de Temporização de raios gama espontâneos (PGT³), Espectroscopia de raios gama espontâneos (PGS⁴), e Integral de pico de raios gama espontâneos (PGPI⁵). Todos os sistemas PG encontram-se sumarizados na tabela 3.1.

3.1 Tomografia por emissão de positrões

A tomografia por emissão de positrões é uma técnica amplamente utilizada em medicina nuclear para imagiologia e diagnóstico. Os doentes são injetados com marcadores radioativos que irão conectar-se a um recetor específico. Quando estes marcadores radioativos sofrem decaimento β^+ , eles emitem um par eletrão-positrão. Os positrões emitidos, ao interagirem com eletrões atómicos, aniquilam-se, produzindo

¹TOF, do inglês, *time of flight*.

²PGI, do inglês, *prompt gamma imaging*.

³PGT, do inglês, *prompt gamma timing*.

⁴PGS, do inglês, *prompt gamma spectroscopy*.

⁵PGPI, do inglês, *prompt gamma peak integral*.

um par de raios gama. Estes raios gama são emitidos em direções opostas, com energias de 511 keV [32].

Um sistema de deteção, baseado num anel de detetores gama, deteta os eventos de coincidência, permitindo a criação de linhas de resposta. A sobreposição de múltiplas linhas de resposta permite a reconstrução da imagem (ver figura 3.1).

No entanto, esta conhecida técnica de imagem, não se restringe à deteção de fontes radioativas. Na verdade, pode ser usada como um sistema de verificação de alcance em terapia com prótons, conforme proposto, pela primeira vez, por Maccabee *et al.* em 1965 [33]. A fonte alternativa de emissores de positrões é formada quando os feixes incidentes interagem com os núcleos do tecido, provocando reações de fragmentação nuclear e a conseqüente emissão de positrões. Os raios gama, emitidos a partir da aniquilação destes positrões com os eletrões atómicos do tecido, permitem a monitorização *in vivo* do alcance do feixe no doente.

Esta é a característica que diferencia este método de todos os outros apresentados posteriormente: o facto de não fazer uso de raios gama espontâneos. Esta característica traz, no entanto, alguns problemas a este método, como: o longo período de aquisição de dados, devido à falta de estatística suficiente, resultante dos longos tempos de vida, até vários minutos, dos emissores beta, o conseqüente *washout* biológico, devido aos longos períodos de aquisição de dados, e os problemas relacionados com possíveis movimentos do doente durante o processo de aquisição de imagem, que pode durar até 30 minutos [34].

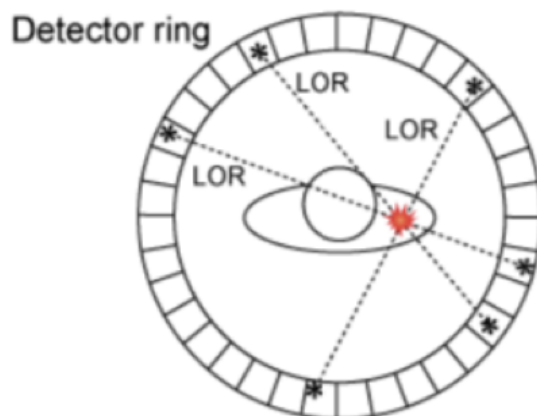


Figura 3.1: Diagrama esquemático do princípio de funcionamento dos sistemas PET [32].

Esta técnica começou a ser implementada no meio clínico para controlo de terapia *in-beam* e *in-situ*, por Enghardt *et al.*, utilizando feixes de iões de carbono [35, 36]. Evidências que suportam a viabilidade dos sistemas PET para monitorização do feixe em terapia de prótons foram demonstradas pela primeira vez por Parodi e Enghardt [37], através de estudos de simulação, e posteriormente confirmadas com estudos experimentais [38].

Apesar de ser uma técnica bem estabelecida em medicina nuclear, os seus desafios intrínsecos impuseram uma adaptação tecnológica desta técnica para que pudesse ser plenamente explorada na hadroterapia.

Vários sistemas de deteção baseados em PET têm sido desenvolvidos e empregues em aplicações clínica nos últimos vinte anos. Na verdade, esta é a técnica mais bem estabelecida para fins de verificação do alcance de partículas em hadroterapia. Um destes sistemas de deteção surgiu com o projeto INSIDE⁶ [39]. A ideia proposta para o sistema de deteção consiste em utilizar duas cabeças PET planares para deteção de raios gamas, e um perfilador de dose. O objetivo das cabeças PET é reconstruir o mapa da atividade β^+ , e do perfilador é rastrear e recuperar informações relativas à energia das partículas carregadas e raios gama espontâneos.

Este sistema foi instalado no Centro Nacional Italiano de hadroterapia Oncológica (CNAO) em Pavia, onde foram feitos vários testes experimentais usando feixes de prótons. Os resultados mostraram que o sistema PET foi capaz de monitorizar o alcance do feixe durante o tratamento, reconstruir o mapa de atividade induzida e obter a posição do pico de Bragg com uma resolução milimétrica [40].

No primeiro ensaio clínico, relatado em 2018, um doente com carcinoma de glândula lacrimal foi tratado usando um *in-beam* PET baseado num fotodetector de silício. O tratamento foi monitorizado durante duas sessões consecutivas, realizando reconstrução dinâmica da distribuição da atividade durante a irradiação, que foi posteriormente comparada com resultados simulados. Uma concordância do alcance dentro de 1 mm foi obtida, o que é um forte indicador da adequação deste sistema de deteção para verificação de alcance durante os tratamentos [41].

⁶Acrónimo para *Innovative Solutions for Dosimetry in Hadrontherapy*.

3.2 Temporização de raios gama espontâneos

O tempo de voo dos raios gama espontâneos é uma propriedade que pode ser explorada para verificação do alcance do feixe de partículas.

Este método, proposto por Golnik *et al.* [42], é baseado na relação entre o tempo de voo e o alcance das partículas. Na figura 3.2 podemos ver claramente esta relação. Com o aumento da energia do feixe, há um claro deslocamento, para a esquerda, dos espectros de tempo de voo de PG que emergem do alvo de PMMA. Tal acontece, uma vez que o uso de energias mais elevadas leva à produção de partículas com maior energia cinética e, portanto, menores tempos de voo.

O sistema de deteção, que pode ser visto na figura 3.3, consiste apenas num detetor. Contudo, este precisa de ter uma boa resolução temporal que lhe permita distinguir os diferentes perfis espectrais de tempo de voo [43].

As distribuições de tempo de voo são registadas usando um sinal de radiofrequência do ciclotrão como ponto inicial (momento em que o feixe entra no corpo do doente) e o sinal do sistema de deteção como ponto final (momento em que os raios gama espontâneos atingem o sistema de deteção). Este intervalo de tempo é a soma do tempo de trânsito da partícula dentro do doente e o tempo de voo, até ao detetor, dos raios gama. Esta é a razão pela qual o detetor é colocado no sentido inverso, para que os dois tempos de trânsito possam ser somados.

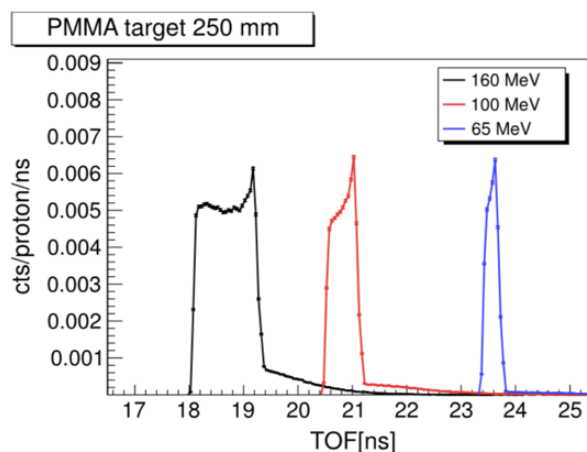


Figura 3.2: Espectros de tempo de voo (TOF) de PG que emergem de um alvo de PMMA, usando feixes de prótons com energias 65 MeV, 100 MeV e 160 MeV. A origem do tempo corresponde a um ponto fixo localizado a 2 m a montante do alvo [44].

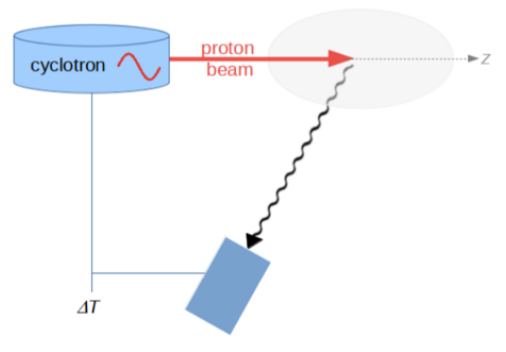


Figura 3.3: Diagrama esquemático de um sistema PGT. Adaptado de [43].

O tempo de trânsito da partícula é a componente que contém informações sobre o alcance do feixe e, portanto, é a que tem maior impacto no intervalo de tempo total. Como as partículas do feixe não param todas no mesmo ponto, haverá diferentes tempos de trânsito e, conseqüentemente, diferentes tempos de voo dos raios gama, o que se traduz num alargamento e deslocamento do espectro de tempo de voo. Este espectro PGT é então comparado com o espectro PGT modelado, através de simulações de Monte Carlo, de forma a obter o alcance do feixe [42].

Nenhuma avaliação experimental das potencialidades e limitações desta técnica foi feita, até que Hueso-González *et al.* realizaram o primeiro teste, utilizando alvos heterogêneos, numa instalação clínica de terapia com prótons [45].

O objetivo deste estudo foi avaliar a dependência da estrutura temporal do feixe de prótons com a energia, a capacidade do sistema em detetar variações de alcance devido a heterogeneidades, e a dependência da precisão do alcance com a quantidade de estatística obtida. Foram detetadas diferenças no alcance de 2 milímetros, utilizando feixes de prótons com energias de 230 MeV e um único detetor. Concluiu-se que, para que se possa levar esta técnica para uma realidade clínica, é necessário um monitor de fase de feixe que meça a forma temporal do feixe para cada fração de tratamento, bem como uma maior taxa de deteção e aquisição de dados capaz de lidar com a taxa de raios gama esperada numa fração real de tratamento.

3.3 Integral de pico de raios gama espontâneos

O princípio de funcionamento do método PGPI é semelhante ao do PGT. Contudo, além do uso da média e largura das distribuições estatísticas de tempo, também faz uso do integral de pico dos espectros do PGT.

Este novo método foi proposto por Krimmer *et al.* [44] e possui um sistema de deteção semelhante ao apresentado na figura 3.3. Eles realizaram um estudo experimental para avaliar como é que este método se comporta numa situação de utilização de feixes clínicos. A montagem experimental consistiu num sistema de deteção composto por detetores de $LaBr_3$ e BaF_2 e um alvo de PMMA. Foi usado um feixe de prótons, de 65 MeV, que atravessa uma roda moduladora, num ciclotrão clínico. A roda moduladora permite alterar a energia do feixe e, conseqüentemente, o alcance do feixe dentro do fantoma. Os resultados revelaram uma relação entre o integral de pico dos raios gama espontâneos e a energia do feixe, que está dependente da posição da roda do modulador. Também se conclui que, usando 10^8 prótons e detetores que cubram um ângulo sólido de 25 msr, é possível detetar pequenos desvios percentuais nas taxas de contagem de raios gama espontâneos, o que corresponde a mudanças de 3 mm no alcance do feixe no alvo.

Simulações de Monte Carlo foram realizadas para avaliar o comportamento do sistema de deteção quando considerada uma combinação de sinais de múltiplos detetores. As simulações mostraram que, com a configuração de múltiplos detetores, é possível detetar deslocamentos do alvo [44].

3.4 Espectroscopia de raios gama espontâneos

O método PGS, proposto por Verburg *et al.* [46], é uma técnica que faz uso do perfil do espectro de energia e dos rácios de intensidade das linhas características dos raios gama espontâneos para determinação do alcance do feixe de partículas.

O sistema de deteção, que pode ser visto na figura 3.4, é composto por um colimador e um detetor espectroscópico, com boa resolução de energia, posicionados na região da posição do pico de Bragg [43].

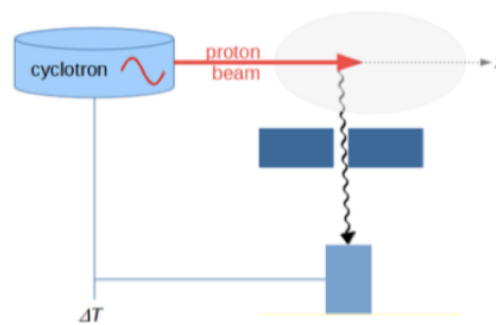


Figura 3.4: Diagrama esquemático de um sistema PGS. Adaptado de [43].

3. Sistemas de monitorização do feixe de partículas

O espectro de energia de PG, proveniente de diferentes alvos, pode ser visto na figura 3.5. Aqui, podemos identificar as linhas espectrais correspondentes à desexcitação de átomos específicos como O^{16} a 6,2 MeV e C^{14} a 4,4 MeV.

Na figura 3.6, encontram-se representados espectros de PG, provenientes de um fantoma de PMMA, correspondentes a irradiações por um feixe de prótons de diferentes energias. Verifica-se que quanto menor a energia do feixe incidente, maior é a magnitude das linhas espectrais características, e que esta mudança de magnitude depende da linha espectral. Há uma clara dependência das secções eficazes de emissão de PG, de transições discretas, com a energia do feixe na região observada.

Medindo os rácios de intensidade das linhas discretas de PG, podemos então tirar conclusões sobre a energia residual e do alcance residual do feixe. Esta técnica também permite determinar, previamente, a concentração de núcleos alvo. Esta informação é útil na previsão do alcance do feixe e na caracterização do tumor, permitindo a otimização do plano de tratamento [46].

Verburg *et al.* [46] desenvolveram e testaram um sistema de deteção baseado num cristal cintilador $LaBr_3$, coberto por quatro cristais BGO ($Bi_3Ge_3O_{12}$) para reduzir o ruído de Compton e de raios gama induzidos por neutrões, e num sistema de leitura composto por dois tubos fotomultiplicadores (PMT⁷). O objetivo consistiu

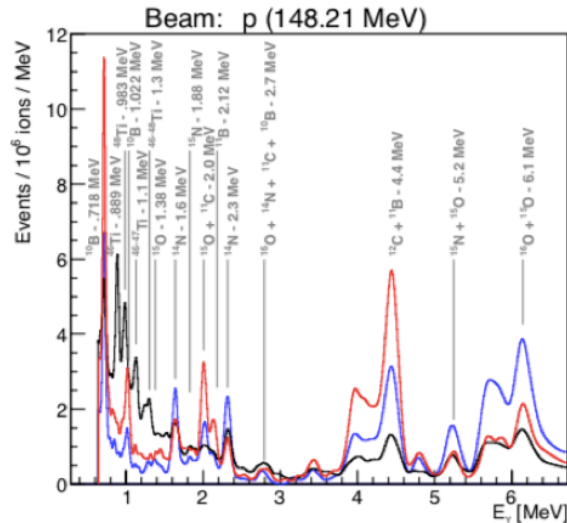


Figura 3.5: Espectro de energia de PG que emergem de um fantoma de água (azul), fantoma de PMMA (vermelho) e um alvo de água + titânio (preto), usando feixes de prótons com energias de 148,2 MeV. As linhas verticais indicam a posição dos picos identificados [47].

⁷PMT, do inglês, *photomultiplier tube*.

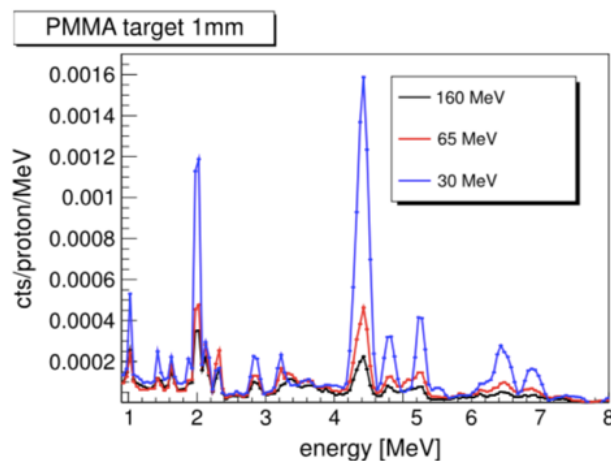


Figura 3.6: Espectro de energia de PG, para energias superiores a 1 MeV, que emergem de um fantoma de PMMA, irradiado por feixes de prótons com energias de 30, 65 e 160 MeV [11].

em avaliar a capacidade de identificar e quantificar as linhas discretas de raios gama presentes no espectro de energia. O sistema foi capaz de detetar as linhas características de raios gama. Discriminação TOF foi usada para reduzir o ruído de raios gama produzido pelos neutrões. Esta é uma discriminação muito importante quando se consideram feixes com energias mais elevadas, uma vez que levam à criação de mais neutrões, que por sua vez geram mais raios gama secundários, que não contêm nenhuma informação sobre o alcance do feixe. A capacidade de realizar análise de eventos com base na energia e tempo de voo, auxiliada pelo uso de colimação espacial, é o que faz com que esta seja uma técnica promissora.

Posteriormente, o grupo apresentou um estudo experimental, onde utilizou, pela primeira vez, espectroscopia de raios gama espontâneos para verificação do alcance do feixe de prótons. Foi usado um modelo aprimorado do sistema de deteção usado no estudo anterior, composto por um cristal de brometo de lantânio(III) dopado com cério, coberto por um escudo ativo anti-Compton, feito de quatro cristais BGO e um colimador de tungsténio [48]. A determinação do alcance do feixe e da concentração de diferentes isótopos no fantoma foi feita usando modelos baseados em medições de secções eficazes diferenciais. Os resultados mostraram que, um único sistema de deteção colocado numa posição fixa, próxima à posição de alcance do feixe, permite recuperar, com boa precisão, esta mesma posição. Sendo assim, não se torna necessário fazer várias medições simultâneas em diferentes posições. O protótipo desenvolvido permitiu atingir uma precisão de 1 mm de desvio padrão para verificação de alcance absoluto e 0.4 mm para verificação relativa.

Hueso-González *et al.* [49] desenvolveram um protótipo clínico, composto por oito cristais cintiladores $LaBr_3$ e um colimador de tungsténio. Este sistema foi usado num teste experimental, onde um fantoma de água foi irradiado com um feixe de prótons com uma energia de 230 MeV. Um modelo, baseado em simulações de Monte Carlo, foi criado para prever a resposta do detetor. Este modelo foi posteriormente comparado com as medições e o alcance do feixe foi determinado, minimizando a discrepância entre ambos. O protótipo foi capaz de determinar a posição do alcance do feixe com uma precisão de 1,1 mm com um grau de confiança de 95% e desvio padrão de 0,5 mm, utilizando uma entrega de dose de 0,9 Gy e uma corrente de feixe de 2 nA.

O grupo pretende estender o estudo a um fantoma de cabeça antropomórfico, antes de prosseguir com os ensaios clínicos em doentes com tumores cerebrais.

3.5 PGI: Câmaras de Compton

As câmaras de Compton foram inicialmente desenvolvidas para aplicações em astronomia, onde eram usadas para detetar fluxos de raios gama, na gama de energias do 1-10 MeV [50]. Everett *et al.* [51] viram o potencial deste instrumento para rastrear o percurso de partículas, propondo-o para imagiologia médica.

Esse tipo de câmaras utiliza duas ou três camadas de detetores, que nos dão informações sobre a energia depositada, a posição de interação e a cinemática de Compton. Juntando todas estas informações, torna-se assim possível determinar a posição da fonte de raios gama.

Se considerarmos o modelo com dois detetores [52], os raios gama emitidos pela fonte interagem com os eletrões do primeiro detetor, sofrendo dispersão de Compton. O fóton disperso, que sai do primeiro detetor, interage uma segunda vez com o segundo detetor, onde pode ser absorvido ou disperso novamente.

Ao usar estes eventos de coincidência para recuperar a fonte raios gama, independentemente do modelo que estejamos a considerar, a energia do fóton gama incidente precisa de ser estimada. No modelo com dois planos, tal pode ser feito se a energia do fóton gama for previamente conhecida, se o fóton dispersado for absorvido no segundo detetor, ou usando algoritmos de reconstrução espectral. Conhecendo a energia inicial do fóton gama e a energia depositada nos detetores, é possível determinar o ângulo de dispersão de Compton, dado pela seguinte equação:

$$\cos \theta = 1 - \frac{m_e c^2 E_1}{E_0(E_0 - E_1)} \quad (3.1)$$

onde E_1 corresponde à energia depositada na primeira interação, e E_0 à energia inicial do fóton gama.

Com as informações relativas ao ângulo de dispersão de Compton e à posição de interação, dada pelo detetor, é possível restringir a posição da fonte de raios gama à superfície de um cone. A posição exata pode, então, ser determinada usando a interseção de diferentes superfícies, que resulta de diferentes interações [43]. No entanto, quando são emitidos raios gama mais energéticos, existe uma maior probabilidade de estes sofrerem dispersão no segundo detetor, em vez de serem absorvidos. Este problema pode ser superado com o uso de câmaras de Compton compostas por três camadas de detetores [53].

Informações relativas a uma terceira interação, permitem que a energia inicial do fóton gama seja determinada usando a seguinte equação:

$$E_0 = E_1 + \frac{1}{2} \left(E_2 - \sqrt{E_2^2 + \frac{4m_e E_2^2}{1 - \cos \theta_2}} \right) \quad (3.2)$$

onde E_2 corresponde à energia depositada no segundo detetor, e θ_2 ao ângulo de dispersão de Compton da segunda interação.

A posição da fonte de raios gama pode então ser determinada usando o método descrito anteriormente. Uma ilustração do processo de reconstrução da imagem pode ser vista na figura 3.7, para ambas as configurações.

Os resultados de um estudo experimental de uma câmara de Compton, realizado por Muñoz *et al.* [54], revelaram que: quanto menor a distância entre a fonte e a primeira camada de detetor, melhor é a resolução da posição da fonte e, quanto maior a distância entre as duas camadas, menor é a incerteza nas imagens reconstruídas. O facto de ser necessária uma pequena distância entre a fonte e o primeiro detetor para se ter a melhor resolução possível, implica uma diminuição da eficiência de deteção. Podemos então concluir que, um equilíbrio entre resolução e eficiência de deteção precisa de ser estabelecido, de acordo com a aplicação pretendida.

A configuração da câmara de Compton composta por duas camadas de detetores apresenta melhor eficiência, devendo ser utilizada em aplicações onde a energia inicial dos raios gama é conhecida ou se a faixa de energia dos fótons dispersados for

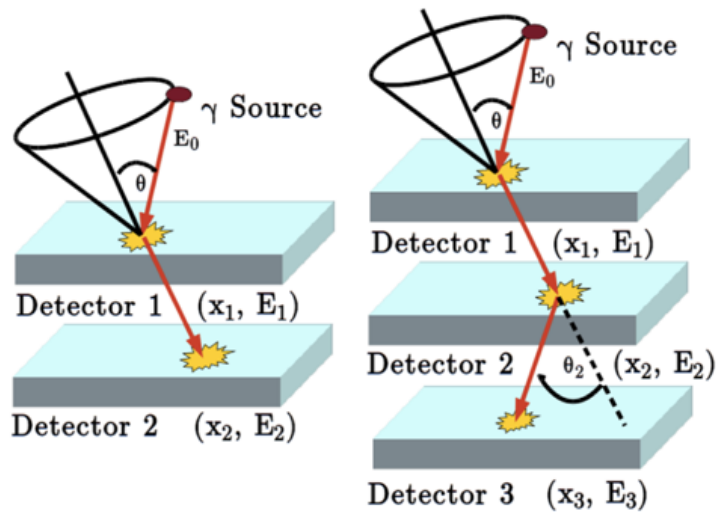


Figura 3.7: Diagrama das interações detetadas em ambas as configurações de câmaras de Compton. Esquerda: modelo de dois planos, um fóton gama incidente é disperso no primeiro plano e absorvido no segundo. Direita: modelo de três planos, o fóton gama incidente sofre dispersão de Compton nos dois primeiros planos sendo detetado no terceiro. A superfície do cone decorrente do evento de coincidência é representada em ambos os casos [54].

baixa, para que haja absorção total no segundo detetor. Em aplicações onde estas condições não se verifiquem, devem ser usadas câmaras de Compton com três camadas de detetores. Esta configuração permite uma melhor resolução. Contudo, tal é alcançado à custa da redução, de uma ordem de grandeza, da eficiência de deteção, quando comparada com a configuração de duas camadas [53].

Barrientos *et al.* [55] realizaram um estudo experimental onde analisaram o desempenho de uma câmara de Compton multi-camada na reconstrução de fontes radioativas. Este estudo foi realizado usando uma câmara de Compton com duas e três camadas de detetores. Os resultados mostraram uma precisão de 3,49 mm FWHM⁸ para a configuração de duas camadas e 4,81 mm FWHM para a configuração de três camadas, para raios gama de 1275 keV. A precisão obtida foi melhor do que estudos anteriores [54]. Embora exista uma evolução do desempenho destas câmaras, que mostra que é possível utilizá-las para monitorização do tratamento em hadroterapia, os resultados, até ao momento, são insuficientes para aplicações clínicas.

⁸FWHM, do inglês, *full width half maximum*.

3.6 PGI: colimação física

O princípio de funcionamento deste tipo de sistemas de monitorização é baseado no uso de colimadores e detetores sensíveis à posição. O colimador direciona as partículas que escapam do corpo humano, nomeadamente raios gama espontâneos, para os detetores, permitindo a reconstrução do percurso do feixe com base na sua distribuição espacial. As informações de tempo e energia são usadas para reduzir o ruído de raios gama, permitindo uma melhor seleção do sinal de interesse [11].

Min *et al.* [19] apresentaram, pela primeira vez, uma solução baseada no uso de um colimador multi-camadas, para monitorizar o feixe de partículas na matéria. O sistema foi estudado, numa primeira fase, por meio de simulações de Monte Carlo, utilizando a ferramenta de simulação MCNPX⁹. Na segunda fase, foi implementado um teste experimental do sistema, utilizando feixes de energia de 100 – 200 MeV. A estrutura do sistema de deteção desenvolvida pode ser vista na figura 3.8.

O uso do colimador visa limitar o número de neutrões e raios gama indesejados que atingem os cintilantes, aceitando apenas partículas emitidas numa direção específica.

Mais tarde, outras geometrias de detetores foram desenvolvidas, nomeadamente colimadores *pin-hole* [56], colimadores *knife-edge* ou aplicando imagiologia ortogonal com colimadores de fenda única, multi-fatia ou multi-orifício.

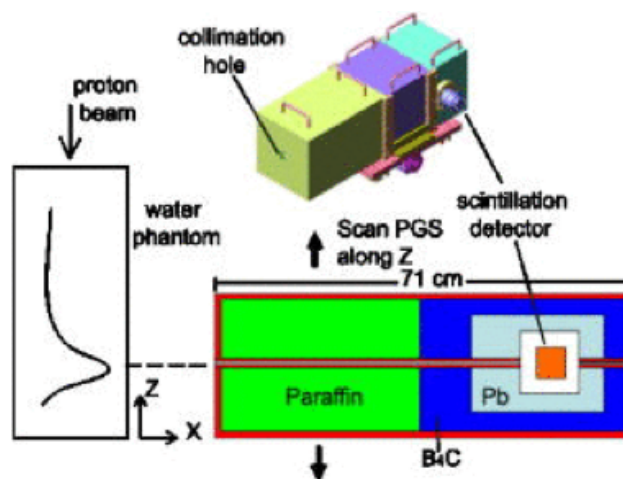


Figura 3.8: Representação esquemática de um colimador multi-camadas. O orifício de colimação está localizado próximo da posição do pico de Bragg para detetar a sua borda distal [19].

⁹Acrónimo para *Monte Carlo N-Particle eXtended*.

3. Sistemas de monitorização do feixe de partículas

Bom *et al.* [57] desenvolveram estudos de simulação de Monte Carlo, com o objetivo de avaliar a capacidade de determinar o alcance das partículas usando sistemas baseados num colimador *knife-edge*, combinado com um detetor sensível à posição. Um exemplo de um colimador com este tipo de geometria pode ser visto na figura 3.9.

Os resultados obtidos mostraram que é possível obter precisões de 1σ , inferiores a 1 mm, na determinação da posição do pico de Bragg com este tipo de sistema. Os colimadores *knife-edge* têm a grande vantagem de permitirem o acesso unilateral ao doente, ao contrário dos sistemas PET, para além de permitirem obter uma melhor eficiência na deteção de fótons do que os colimadores *pin-hole* [57].

Richter *et al.* realizaram, pela primeira vez, e com sucesso, um ensaio clínico de tratamento de cancro usando feixes de prótons e um sistema de deteção baseado numa câmara *knife-edge* [58]. O sistema de deteção utilizado foi um protótipo não comercial, desenvolvido pela IBA¹⁰, composto por um colimador *knife-edge* e um conjunto de 40 cintiladores individuais, otimizados para detetar raios gama com energias de 3 a 6 MeV. O protótipo desenvolvido pode ser visto na figura 3.10.

Outras abordagens foram propostas, onde a imagiologia ortogonal é aplicada usando colimadores de fenda única, multi-fatia ou multi-orifício. Neste tipo de abordagem, o colimador é colocado num plano paralelo à direção do feixe, permitindo que apenas as partículas emitidas perpendicularmente à direção do feixe sejam detetadas pelos cristais cintiladores.

Um estudo do desempenho de uma câmara de fenda única, na determinação do alcance do feixe de prótons num fantoma de PMMA (polimetilmetacrilato), usando energias de 160 MeV, foi desenvolvido por Roellinghoff *et al.* [59]. O uso de colimadores com este tipo de geometria permite estender o campo de visão do detetor

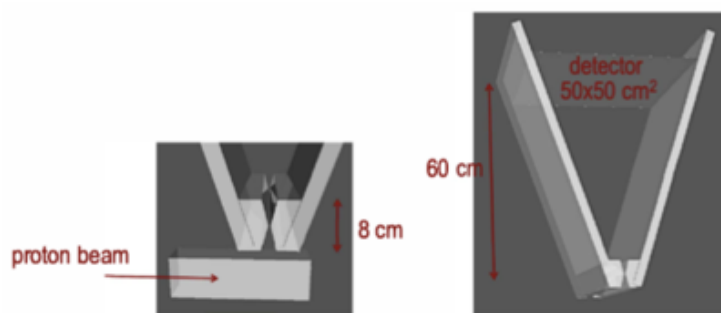


Figura 3.9: Exemplo da geometria de um colimador *knife-edge* [60].

¹⁰Ion Beam Applications.

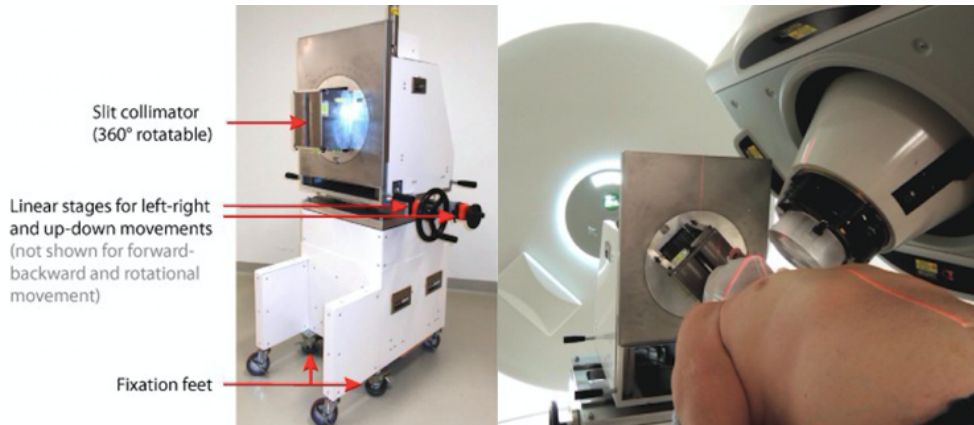


Figura 3.10: *Trolley* da câmara *knife-edge* (esquerda) e a sua aplicação durante o tratamento do doente (direita) [58].

sem distorcer a imagem. Podemos, assim, ter acesso a todo o perfil de dose depositada no tecido, sem ter que ajustar a posição do colimador durante o tratamento, de forma a alinhá-lo com a posição do pico de Bragg. Esta é uma grande vantagem em comparação com os colimadores *knife-edge* [59].

Min *et al.* [61] realizaram um estudo com o objetivo de criar uma câmara multi-fatia para deteção de raios gama espontâneos (ver figura 3.11). Simulações de Monte Carlo, usando a ferramenta de simulação MCNPX, foram realizadas com o objetivo de otimizar o sistema de deteção e de reduzir o ruído de raios gama. O protótipo, composto pelo colimador, também colocado paralelamente ao plano do feixe, e por um único cristal cintilador CsI(Tl), foi desenvolvido e testado, utilizando um fantoma de água irradiado por feixes de prótons com energias de 80-220 MeV.

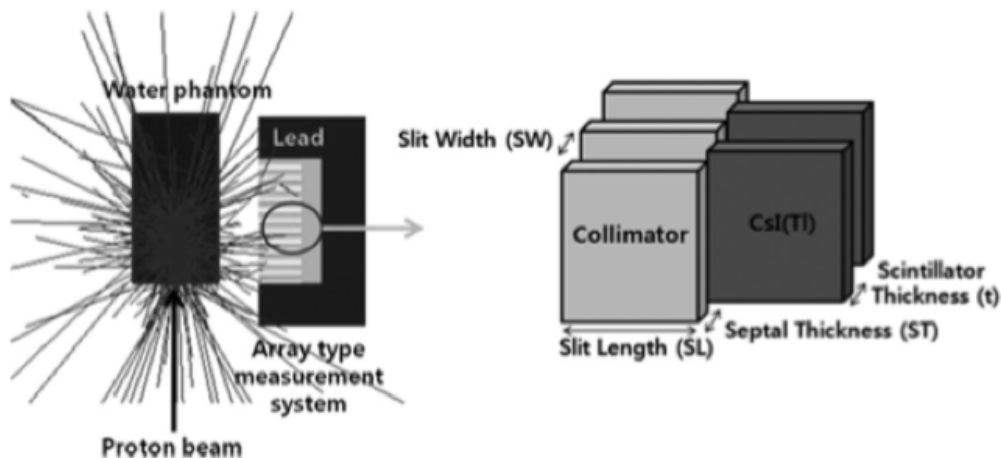


Figura 3.11: Simulação do sistema de deteção usando um colimador multi-fatia, com incorporação de cristais cintiladores CsI(Tl) [61].

Smeets *et al.* [62] desenvolveram um estudo experimental, onde compararam o desempenho de dois modelos de câmaras, um usando um colimador multi-fatia e o outro, um colimador *knife-edge*, de forma a avaliar qual dos modelos apresenta as melhores vantagens em aplicações clínicas.

Os resultados mostraram que o colimador *knife-edge* permite recuperar, com melhor precisão, a posição do pico de Bragg do que o colimador multi-fatia. Sendo assim, o colimador *knife-edge* deve ser o escolhido para o desenvolvimento de câmaras, onde o objetivo final seja, apenas, obter informações sobre a posição do pico de Bragg. Em relação à entrada do feixe no fantoma, os resultados mostraram que o colimador multi-fatia permite a recuperação da trajetória inicial do feixe com melhor precisão do que o colimador *knife-edge*. Esta vantagem revelada pelo colimador multi-fatia é de especial importância uma vez que, informações sobre o percurso inicial do feixe permitem tirar conclusões sobre possíveis discrepâncias entre a posição do pico de Bragg observado e o previsto no plano de tratamento.

O desempenho demonstrado pelo colimador multi-fatia, auxiliado pelo facto de o seu campo de visão poder ser estendido para obter uma imagem de todo o percurso do feixe, sem comprometer a uniformidade, fazem deste tipo de colimador o ideal para ser aplicado em câmaras que visam obter imagens de todo o trajeto do feixe no corpo do doente. No entanto, o desenvolvimento deste tipo de câmaras implica um maior custo, peso e o desenvolvimento de colimadores de maiores dimensões.

O desenvolvimento de um estudo de simulação, utilizando um sistema de deteção composto por um colimador multi-orifício para verificação do alcance do feixe, foi realizado por Lee *et al.* [63]. Neste estudo, um fantoma composto por água, foi irradiado por feixes de prótons mono-energéticos, com energias de 80, 150 e 200 MeV. A geometria do sistema de deteção pode ser vista na figura 3.12.

Os resultados mostraram que, para os feixes com energias de 80 e 150 MeV, a posição do pico de Bragg é claramente identificada pelo sistema de deteção, enquanto que, para os feixes com energias de 200 MeV, o sistema não consegue detetá-la. Isto deve-se ao elevado ruído de raios gama, especialmente resultantes de interações dos neutrões e à maior dispersão do feixe de prótons no final do seu percurso.

Além do uso de colimadores, técnicas de discriminação, baseadas no tempo de voo das partículas, também podem ser utilizadas para reduzir o elevado ruído de neutrões e, assim, melhorar a precisão deste tipo de câmaras. Biegun *et al.* [64] demonstraram que esta técnica permite obter uma redução significativa do ruído de

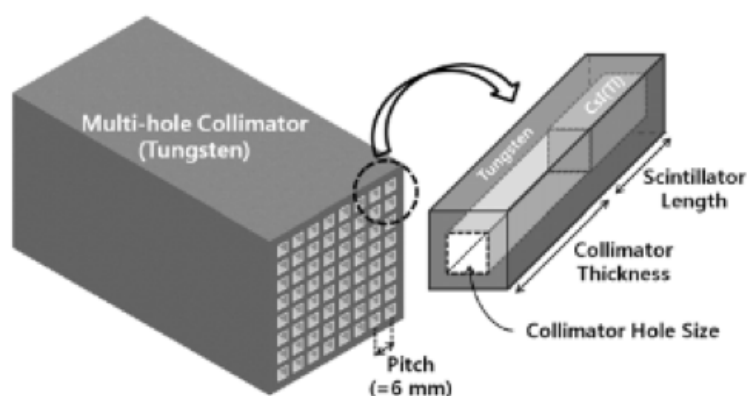


Figura 3.12: Representação do sistema multi-orifício para medição de PGs [63].

neutrões, mesmo em casos onde energias mais elevadas são usadas (e.g., 200 MeV), onde a produção de neutrões é maior.

Cambraia Lopes et al. [9] comprovaram a eficiência desta técnica através do desenvolvimento de um estudo de simulação utilizando colimadores multi-fatia e feixes de prótons com energias de 130 MeV e 200 MeV. A discriminação de tempo de voo mostrou ser de fundamental importância na verificação do alcance de feixes de prótons com energias de 200 MeV, como era esperado.

3.7 Imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais

A técnica para monitorização *in vivo* do alcance do feixe de prótons durante um tratamento, abordada neste projeto de tese, é a chamada imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais (O-PGI). Esta insere-se no grupo das técnicas de PGI que fazem uso de colimação mecânica.

O princípio de funcionamento deste método, baseia-se no uso de PGs, emitidos perpendicularmente à direção do feixe, e detetados através um sistema de deteção composto por um colimador multi-fatia de tungsténio (ver figura 3.13).

A escolha da geometria do colimador está relacionada com o facto de esta permitir obter uma melhor resolução espacial e um maior campo de visão do que as restantes geometrias [65]. Os raios gama, ao atravessarem o colimador e interagirem com os cristais cintiladores, emitem fótons óticos que são detetados por sensores de luz. A distribuição espacial destes fótons permite a reconstrução do percurso do feixe dentro do corpo humano, e conseqüentemente, a determinação da posição do pico de Bragg. Discriminação TOF é também usada para melhorar a relação sinal-ruído, que é afetada pela produção de raios gama secundários.

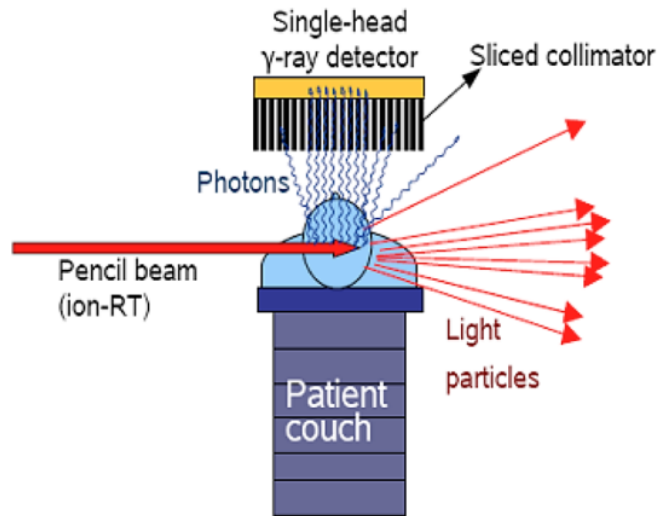


Figura 3.13: Diagrama esquemático do princípio de operação do sistema O-PGI.

O trabalho desenvolvido nesta tese surge como continuação de estudos, baseados em simulações de Monte Carlo, que têm como objetivo avaliar a viabilidade da técnica O-PGI para monitorização *in vivo* da deposição de dose no corpo humano. Cambraia Lopes *et al.* [9], reportaram os primeiros resultados de estudos de simulação, que tinham como objetivo otimizar as dimensões do colimador em situações de irradiação de cabeça (130 MeV) e pélvica (200 MeV). Foi também avaliada a capacidade do sistema de detetar desvios no alcance do feixe, provocados por alterações fisiológicas/morfológicas, usando um fantoma antropomórfico. Desvios de ± 2 mm no alcance do feixe de prótons foram detetados, para o caso de irradiação com 130 MeV. Contudo, este estudo foi realizado considerando detetores perfeitos, colocados atrás do colimador. Mais tarde, foram implementadas simulações mais realistas, considerando cristais cintiladores como detetores de partículas, num caso de irradiação de um fantoma homogéneo, com um feixe de prótons de 130 MeV [12]. O objetivo deste estudo foi analisar a precisão que é possível obter, com o sistema O-PGI, na determinação da posição da borda distal do pico de Bragg. Foram obtidas precisões de 2,1 mm FWHM na posição da borda distal.

O objetivo deste projeto de tese é estender este último estudo, usando feixes com energias de 200 MeV. O facto de serem usados feixes de prótons mais energéticos, levará à produção de um maior número de neutrões. Estes neutrões, ao interagirem com o colimador, um material muito denso, levarão à produção de raios gama secundários, que tornam a deteção de sinais de PG um desafio difícil.

4

Métodos

Neste capítulo são apresentados os métodos implementados neste estudo, começando pela apresentação do caso de estudo (secção 4.1), em seguida, a estrutura da simulação (secção 4.2) e processo de otimização (secção 4.3), e por fim, o processamento de dados usado para recuperar a posição da borda distal do pico de Bragg (secção 4.4).

4.1 Caso de estudo

O caso de estudo investigado neste trabalho consistiu na irradiação de um fantoma de PMMA com um feixe de prótons com energia de 200 MeV. Este caso corresponde a um pior cenário, quando comparado com um caso real, uma vez que se considera um fantoma homogéneo com uma densidade superior à do tecido humano ($\rho_{pmma} = 1,18 \text{ g/cm}^3$, $\rho_{tecido humano} = 0,97 \text{ g/cm}^3$). O facto de se considerar um material mais denso, faz com que o ruído de raios gama seja maior (ver equação 2.1), afetando o desempenho do sistema de deteção. Neste estudo foi feita a otimização da geometria do colimador e a avaliação da capacidade do sistema O-PGI, em extrair a posição da borda distal do pico de Bragg.

4.2 Estrutura da simulação

1. Ferramenta de simulação

Para a implementação das simulações de Monte Carlo, foi usada a ferramenta de simulação GEANT4, versão 10.7.0 [66–68]. Foi utilizada a lista de física QGSP_BIC_HP,

que engloba os modelos de alta precisão para ambos os processos eletromagnéticos e transporte de neutrões. A escolha da lista de física está relacionada com o facto de esta ser a que permite uma melhor concordância entre o espectro de PG simulado e o obtido através de experiências [69]. O corte de produção foi definido a 0,5 mm, para a região fantoma, e a 0,05 mm, para o restante da configuração.

2. Estrutura do feixe

O feixe de prótons foi simulado considerando um feixe único ideal (sem dispersão temporal e da estrutura lateral do feixe). A energia escolhida para o feixe foi de 200 MeV (energias típicas usadas na irradiação pélvica). Cada *dataset* foi simulado usando aproximadamente 10^8 prótons (322581 *bunches*¹, de 310 prótons, cada um com uma duração de 0 ns, e período de repetição de 10 ns), uma vez que este número corresponde a quantidades de dose usadas em tratamentos típicos [70].

3. Fantoma simulado

O fantoma escolhido foi um cilindro de PMMA, com 300 mm de comprimento e 200 mm de diâmetro. Este foi irradiado ao longo do seu eixo, com um feixe emitido a 1 mm da superfície.

4. Geometria do sistema de deteção

A câmara simulada foi composta por fatias de tungsténio intercaladas com linhas de cristais YAP² (ver figura 4.1-esquerda). Numa primeira abordagem, as dimensões escolhidas para os parâmetros do colimador foram: 200 mm de altura (h), 2,4 mm de espessura (s) e 5,1 mm de abertura (a), 450 mm de comprimento (direção x) e 500 mm de largura (direção y). Esta escolha foi feita com base no estudo de otimização, realizado por Cambraia Lopes *et al.*, para o caso de irradiação pélvica, usando detetores perfeitos. Foi considerada uma distância de 250 mm entre a superfície frontal do colimador e o eixo do feixe de prótons. Entre as lâminas do colimador, foi colocado um pacote de cristais cintiladores semelhante ao da figura 4.1-direita. As dimensões das fatias dos cristais cintiladores foram: 4,55 mm de comprimento (sl), 500 mm de largura (direção y) e 30 mm de altura (sh). Ao todo, foram consideradas 60 fatias de cristais cintiladores. Uma vez que não são comercializados cristais

¹O feixe de prótons entregue por um ciclotrão é dividido em conjuntos de prótons (i.e. *bunches*). O valor de 310 prótons por *bunch* foi determinado com base na literatura [70].

²Acrónimo para, *Yttrium aluminum perovskite*.

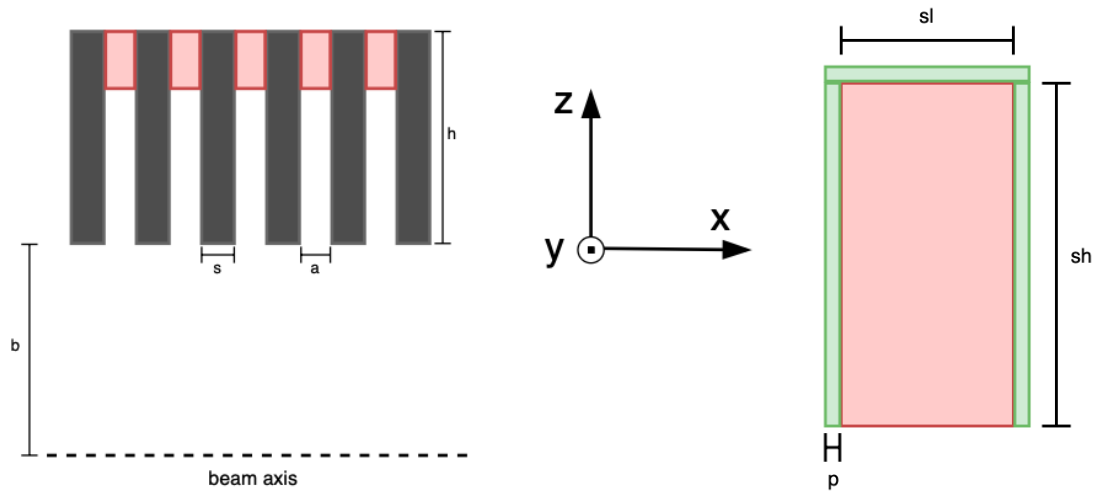


Figura 4.1: Representação esquemática da câmara O-PGI, vista na direção y (esquerda). Representação esquemática do pacote de cristais cintiladores, vista na direção x (direita). As estruturas a vermelho representam as fatias de cristais cintiladores, as estruturas a preto representam as lâminas do colimador e as estruturas a verde representam o revestimento de PTFE.

cintiladores com 500 mm de largura, cada uma das fatias foi dividida em 18 secções iguais, com 27,7 mm de largura. Cada um dos cristais cintiladores foi revestido por uma camada de politetrafluoretileno (PTFE, também conhecido pelo seu nome comercial Teflon), com 0,275 mm de espessura (p).

5. Abordagem à simulação

De forma a minimizar o tempo de computação, o procedimento de simulação foi dividido em duas etapas: primeiro foi simulada a interação do feixe de prótons com o fantoma (ver figura 4.2), posteriormente foi simulada a deposição de energia nos cristais cintiladores (ver figura 4.3). Esta divisão permite que os dados obtidos aquando da irradiação do fantoma, a qual tem uma duração de cerca de 12 horas, sejam utilizados como entrada à simulação da câmara de deteção, que tem uma duração consideravelmente menor (apenas cerca de 50 minutos de duração).

Na primeira fase, a informação relativa às partículas emitidas pelo fantoma, e que foram detetadas por um detetor perfeito (i.e., uma eficiência de deteção de 100%), colocado a 5 mm da superfície do fantoma, paralelamente ao plano do feixe, foi guardada num ficheiro binário. O detetor perfeito era composto por vácuo, e tinha 400 mm de comprimento, 400 mm de largura e 0,1 mm de altura. A informação relativa ao tipo de partícula, tempo, momento, energia e posição foi guardada num ficheiro binário.

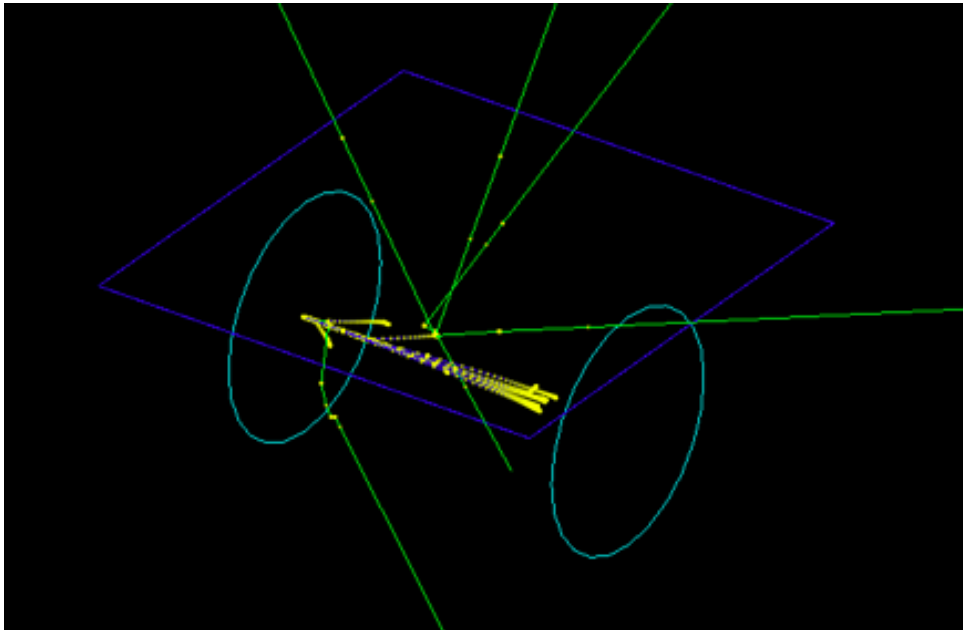


Figura 4.2: Simulação da 1^a fase, correspondente à irradiação do fantoma, por um feixe de 10 de prótons. A azul encontra-se representado o detetor perfeito, e a azul ciano, o fantoma.

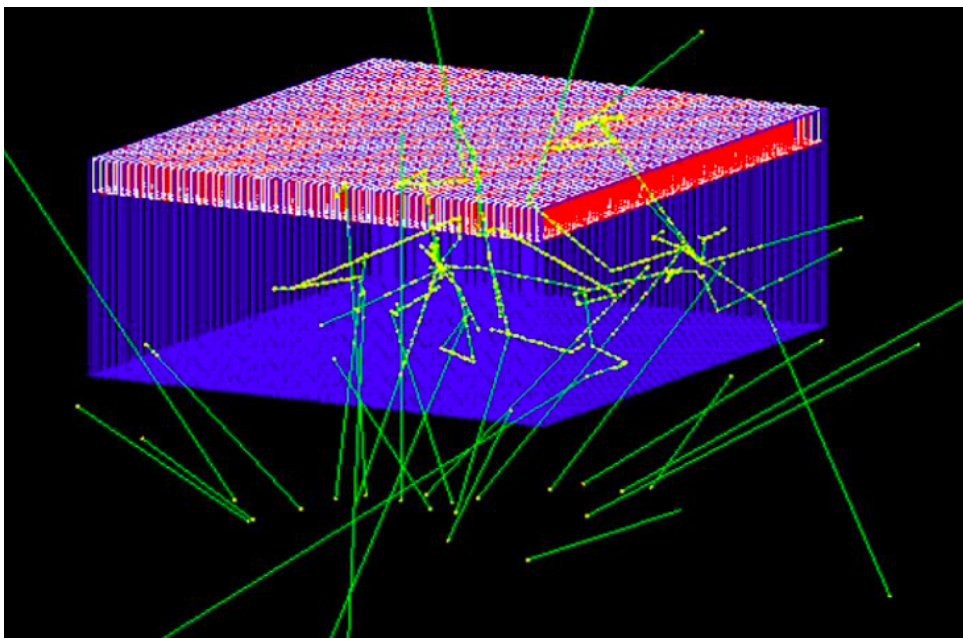


Figura 4.3: Simulação da 2^a fase, correspondente à deposição de energia nos cristais cintiladores. As partículas que anteriormente chegaram ao detetor perfeito são agora usadas na interação com o colimador. A azul encontra-se representado o colimador e a vermelho os pacotes de cristais cintiladores.

O ficheiro binário resultante da primeira fase foi usado como entrada para a simulação da geometria da câmara. Novamente, a informação relativa ao tipo de partícula, tempo, posição e energia depositada no cristal cintilador, foi guardada num ficheiro binário.

4.3 Otimização da geometria do colimador

A otimização da geometria da câmara foi realizada com recurso a métodos de força bruta. Foram, então, otimizados três parâmetros do colimador: espessura e altura da fatia e espaçamento entre fatias (i.e., abertura do colimador). A largura das fatias manteve-se constante nos 500 mm. O número de fatias de colimador/cintilador foi ajustado para que o sistema tivesse sempre 450 mm na direção do feixe (i.e., direção x na figura 4.1). A distância entre a superfície frontal do colimador e o eixo do feixe de prótons (b, na mesma figura) manteve-se constante nos 250 mm. Restringiu-se o valor da espessura da fatia (s, na figura 4.1) ao intervalo de 1,6–4,8 mm, com andamento de 0,4 mm; o valor da abertura (a) ao intervalo de 2,2–5,8 mm, com andamento de 0,4 mm; e da altura (h) ao intervalo de 160–240 mm, com andamento de 20 mm. No total, foram avaliadas 450 configurações geométricas diferentes.

Considerando que são obtidos 120 *datasets* para cada configuração, e assumindo uma distribuição gaussiana das posições da borda distal do pico de Bragg extraídas, o erro padrão obtido será de $\approx 9\%$ do desvio padrão:

$$SE = \frac{\sigma}{\sqrt{N}}. \quad (4.1)$$

A geometria considerada ótima, será aquela que apresentar menor valor de sigma. Toda a análise de dados foi feita no MATLAB [71].

4.4 Extração da borda distal do pico de Bragg

A abordagem aqui apresentada, para extração da borda distal do pico de Bragg³ faz uso da informação relativa à deposição de energia, tempo e posição de cada nodo de interação. Uma vez que parte desta informação é acessível apenas em situações de simulação, este método não pode ser usado com dados experimentais.

³O termo borda distal do pico de Bragg será, doravante, denominado de *edge*.

Os resultados relativos à segunda fase da simulação permitem obter perfis espaciais de deposição de energia nos cristais cintiladores, semelhantes ao perfil representado à esquerda na figura 4.4. A este perfil foi aplicado um filtro mediana⁴, para eliminar os *outliers*, e discriminação temporal e em energia, com as seguintes janelas de aceitação: 1,5–3,5 ns e 1–200 MeV, respetivamente. Este tipo de discriminação permite minimizar a contribuição dos eventos que não correspondam a PGs ortogonais.

Uma vez feita esta discriminação de eventos, torna-se possível extrair a posição da *edge* a partir do perfil O-PGI (ver figura 4.4–direita). Primeiro é determinada a posição correspondente ao valor máximo do perfil. De seguida, avança-se desde esta posição em direção a maiores posições de cristais cintiladores, até ser ultrapassado um determinado limite, o qual corresponde a uma dada fração do pico do perfil⁵.

A partir dos pontos vizinhos (i.e., o ponto que fica imediatamente abaixo e o ponto imediatamente acima deste limite, representados a vermelho e verde, respetivamente, na figura 4.4), é feito um ajuste linear. A posição da *edge* (círculo a azul da mesma figura) é determinada a partir da posição, na reta, correspondente ao valor de *threshold*.

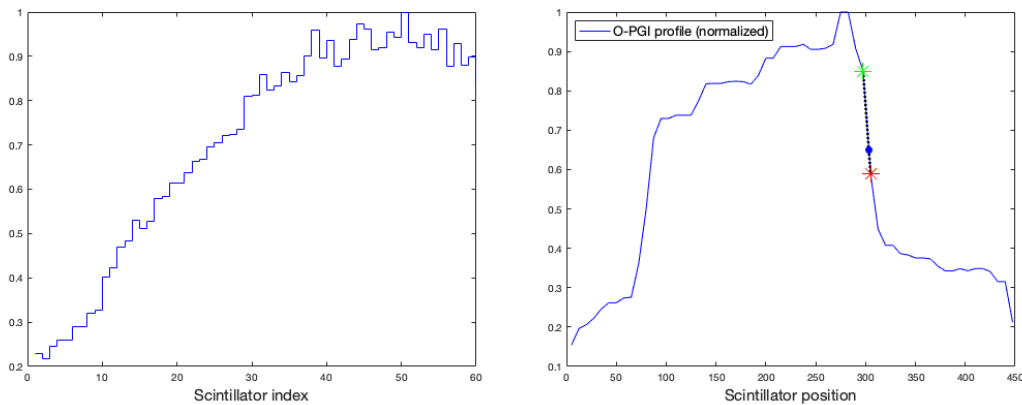


Figura 4.4: Energia depositada durante a irradiação do fantoma em função do índice do cintilador: dados em bruto (esquerda) e com discriminação em tempo e energia, e após a aplicação de um filtro mediana (direita). Os pontos representados a vermelho e verde correspondem ao limite inferior e superior, respetivamente, do ajuste linear. A azul está representada a posição extraída da *edge*.

⁴É um filtro não-linear, particularmente eficaz na eliminação do ruído "sal e pimenta". O valor de um pixel é substituído pela mediana dos valores de pixels de uma vizinhança predefinida [72].

⁵A fração do pico do perfil será, doravante, denominada de *threshold*.

Discussão de resultados

Ao longo deste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados obtidos no âmbito do estudo realizado neste trabalho.

5.1 Interação do feixe com o fantoma

De forma a ter uma quantidade de dados que permita uma correta avaliação da capacidade da câmera O-PGI em determinar a posição da borda distal do pico de Bragg, foram implementadas um total de 30 simulações da primeira fase, usando 6 posições diferentes do fantoma ao longo da direção X (direção do feixe), dos 0 aos 5 mm, com andamento de 1 mm. Este deslocamento do fantoma permite simular situações em que o plano de tratameto esteja comprometido devido a possíveis movimentações do paciente durante o tratamento.

Na tabela 5.1 é apresentada uma comparação da estatística das partículas secundárias que emergem do fantoma, em direção ao colimador e perpendicularmente à direção do feixe, para uma irradiação de 130 MeV [12] e 200 MeV (este estudo). Na figura 5.1 são apresentados os espectros de energia das partículas secundárias resultantes da irradiação com um feixe de 200 MeV. Estes dados correspondem à simulação de um *dataset* (10^8 prótons), que demorou 12 horas a ser concluída num processador Intel(R) Core(TM) i9-10940X CPU @ 3.30GHz.

Entre as diversas partículas que emergem do fantoma, os prótons e elétrons são os que apresentam um menor rendimento, pelo que a sua contribuição para a deposição de energia nos cristais cintiladores é insignificante. Os raios gama e neutrões são as partículas mais abundantes, as quais apresentam uma maior contribuição no sinal

Tabela 5.1: Rendimento e energia média das partículas secundárias que escapam o fantoma na direção perpendicular à do feixe, bem como o rácio entre raios gama (γ) e neutrões (n), para irradiação de 130 [12] e 200 MeV (este estudo).

	Partícula	Número (por partícula primária)	Energia média (MeV)	Rácio γ/n
130 MeV	Raios gama	$2,46 \times 10^{-2}$	2,7	1,56
	Neutrões	$1,58 \times 10^{-2}$	13,7	
	Eletrões	$4,30 \times 10^{-4}$	2,3	
	Protões	$5,0 \times 10^{-5}$	2,7	
	Outros	$4,0 \times 10^{-5}$	-	
200 MeV	Raios gama	$6,25 \times 10^{-2}$	2,4	1,21
	Neutrões	$5,18 \times 10^{-2}$	23,2	
	Eletrões	$9,78 \times 10^{-4}$	2,19	
	Protões	$6,63 \times 10^{-4}$	39,2	
	Outros	$8,08 \times 10^{-5}$	-	

medido. Os resultados mostram, como esperado, um menor rácio entre raios gama e neutrões para a irradiação com 200 MeV, comparativamente aos 130 MeV. O uso de feixes de maior energia significa uma maior produção de raios gama mas, ao mesmo tempo, de neutrões. Os neutrões, ao interagirem com o fantoma, sofrem diversos processos de dispersão de onde resulta radiação secundária que não contém qualquer informação acerca do percurso do feixe no fantoma. A produção desta radiação secundária é ainda mais significativa na posterior interação com o colimador, uma vez que este é feito de tungsténio, um material com uma elevada densidade ($19,3 \text{ g/cm}^3$) (ver equação 2.5). A deteção destes raios gama secundários corresponde a uma componente de ruído do sinal de interesse, afetando a precisão do sistema de deteção na determinação da posição da *edge*.

No espectro de energia presente na figura 5.1 (em cima à esquerda) fica evidenciado o extenso espectro de neutrões que acaba por coincidir com o espectro total das partículas que emergem do fantoma, a partir dos $\approx 18 \text{ MeV}$. Na parte inferior da figura encontra-se representado o mesmo espectro, mas numa escala de energia inferior. Aqui é possível verificar as linhas espectrais correspondentes à desexcitação de átomos específicos, tais como O^{16} a $6,2 \text{ MeV}$ e C^{14} a $4,4 \text{ MeV}$.

5.2 Deposição de energia nos cristais cintiladores

Para uma primeira análise dos resultados relativos à segunda fase de simulação, foi utilizada uma geometria de colimador considerada ótima em irradiações pélvicas [9]¹.

¹De realçar que este estudo foi realizado considerando detetores de radiação perfeitos, tendo a geometria ótima sido obtida a partir de equações matemáticas.

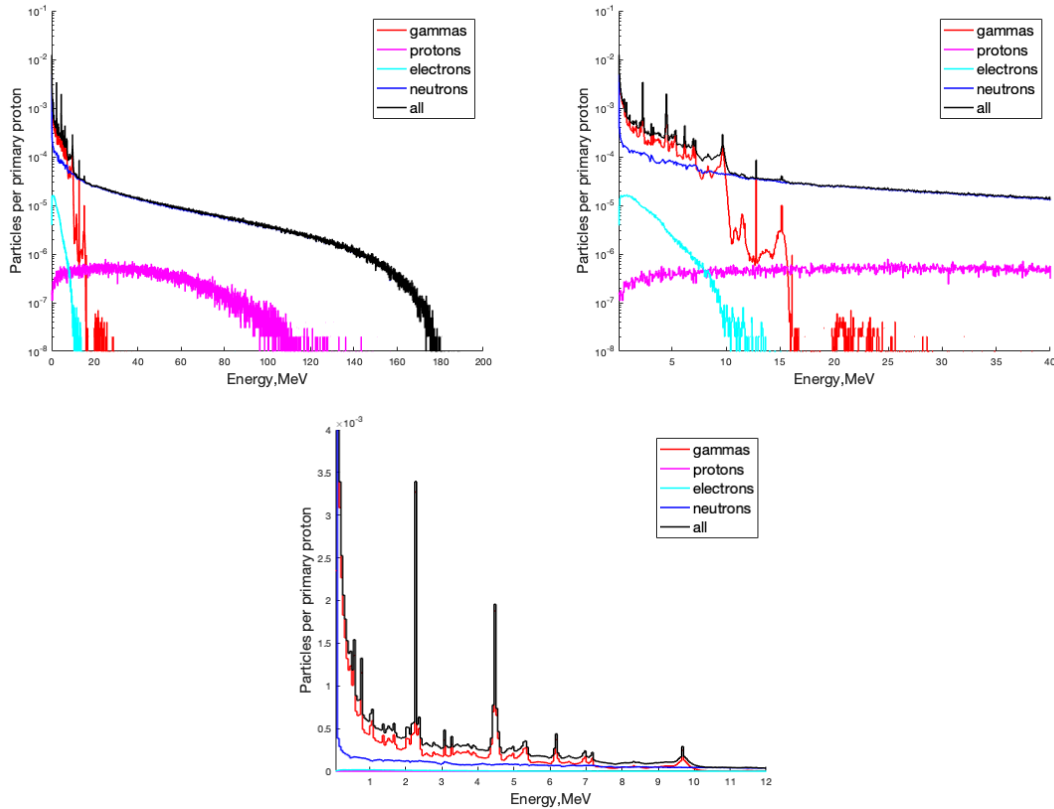


Figura 5.1: Espectro de energia das partículas que emergem do fantoma em direção ao colimador, para irradiação com feixe de 200 MeV. Em cima à esquerda encontra-se representado o espectro total de energia (0-200 MeV) (escala logarítmica), e à direita, o mesmo espectro no intervalo de 0 a 40 MeV. Em baixo está representado o espectro de energia (escala linear) no intervalo de 0 a 12 MeV. A escala de energia está dividida em *bins* de 0,05 MeV.

Na figura 5.2 está representado o mapa de cores da energia depositada em cada cristal cintilador ao longo do período do *bunch*, correspondente a um *dataset*. Podemos aqui identificar a componente relativa os PGs ($\approx 1,5$ – $3,5$ ns) e o largo espectro que resulta da interação dos neutrões com o colimador (a partir de $\approx 3,5$ ns).

Os primeiros PGs a serem detetados apresentam um atraso de 1,5 ns. Verifica-se que este atraso é tanto maior quanto maior é o índice do cristal cintilador. A razão para que isto aconteça está relacionada com a geometria do colimador, uma vez que os PGs detetados nos cristais de maior índice são gerados por prótons com tempos de voo (dentro do fantoma) mais longos.

Para uma melhor análise deste mapa de cores, na figura 5.3 estão representadas a projeção do mesmo ao longo do índice dos cristais cintiladores (esquerda) e ao longo do tempo (direita). Os neutrões, sendo partículas com massa, apresentam tempos

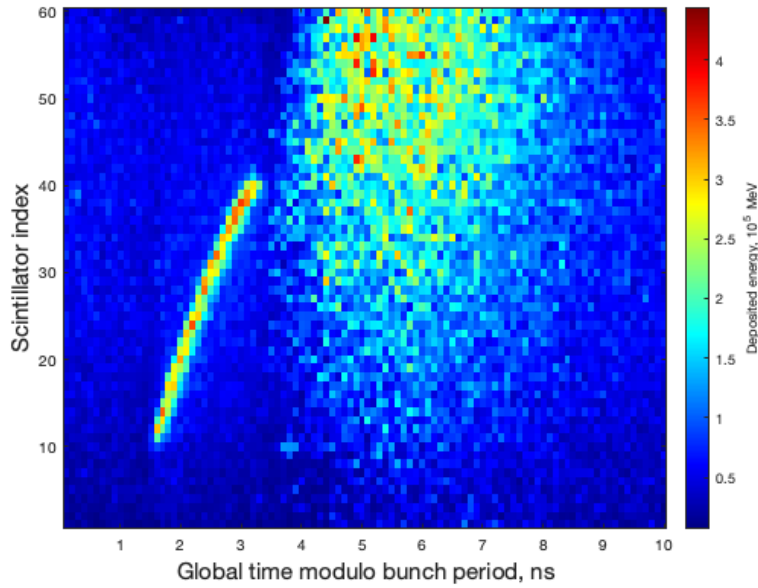


Figura 5.2: Energia depositada durante a irradiação do fantoma em função do tempo (decorrido desde o início do *bunch*) e do índice do cristal cintilador.

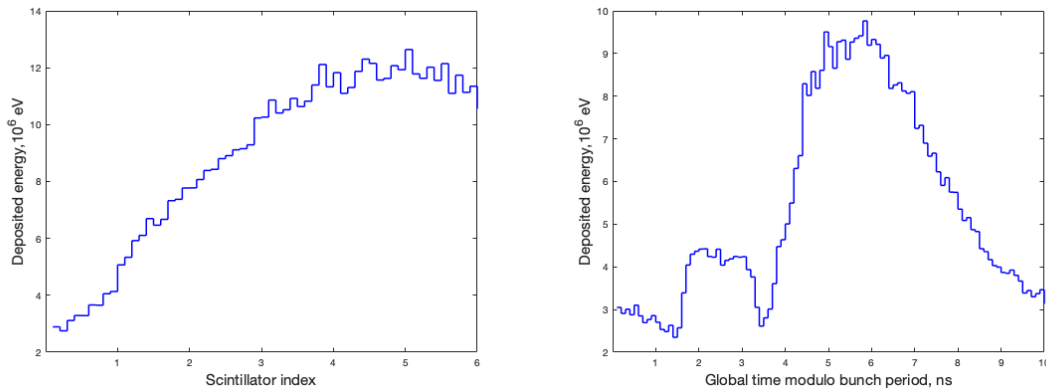


Figura 5.3: Energia depositada durante a irradiação do fantoma em função do índice do cristal cintilador (esquerda) e do tempo desde o início do *bunch* (direita).

de voo mais longos do que os raios gama. Estes tempos de voo mais longos fazem com que os produtos da interação dos neutrões, com o fantoma e o colimador, sejam detetados mais tardiamente, constituindo um largo espetro temporal de deposição de energia. De facto, este espetro pode mesmo estender-se ao *bunch* seguinte, como é sugerido pela figura 5.3 - direita. O perfil inicial do espetro temporal revela ser uma continuação do perfil final do *bunch* anterior. O largo espetro provocado pelos neutrões corresponde a uma forte componente de ruído que se sobrepõe à componente de PGs ($\approx 2,2$ vezes superior). Esta sobreposição reflete-se negativamente no perfil espacial de deposição de energia, já que este não apresenta, em algum mo-

mento, uma tendência linear decrescente reveladora da existência do pico de Bragg².

A componente de ruído, presente no perfil espacial, pode ser reduzida através de dois métodos: discriminação temporal e discriminação em energia.

O perfil temporal de deposição de energia indica que aplicando uma janela temporal em volta do intervalo 1,5–3,5 ns é possível eliminar a componente relativa aos neutrões³, aceitando apenas a componente de PGs. A aplicação deste tipo de filtragem torna-se possível devido aos tempos de resposta dos cristais YAP, que são de uma ordem de grandeza muito inferior à do intervalo considerado (tempos de subida de 0.38 ns e tempos de descida de 40 ns (89%) ns e 140 ns (11%) [73]). Os curtos tempos de decaimento são essenciais para que se possa evitar o chamado *pileup* (i.e., empilhamento) de eventos.

De forma a avaliar qual o intervalo que permite uma melhor seleção da componente de PGs, foram estudadas diferentes janelas temporais na discriminação temporal. Os resultados deste estudo encontram-se representados na figura 5.4. Podemos verificar que este tipo de filtragem permite reduzir em cerca de 55% a componente de ruído presente no perfil espacial de deposição de energia, realçando a presença da *edge* (localizada a ≈ 280 mm de profundidade). A janela temporal dos 1,6 aos 3,3 ns revela ser a que permite uma maior redução do nível de *background* (ver figura 5.4 - direita). Contudo, este mesmo intervalo implica uma maior redução da amplitude do perfil espacial de deposição de energia (ver figura 5.4 - esquerda). Sendo assim, a janela temporal considerada ótima para a seleção da componente de PGs encontra-se entre os 1,5 e os 3,5 ns, uma vez que permite um melhor equilíbrio entre a redução da amplitude do perfil espacial de deposição de energia e a redução do nível de *background*. Esta janela temporal foi testada para diferentes perfis, os quais estão representados figura 5.5. Os resultados mostram que a janela temporal escolhida é eficaz na redução do nível de *background*, independentemente do perfil considerado.

O segundo método de filtragem envolve a discriminação de eventos com base na energia depositada nos cristais cintiladores. Uma vez que o GEANT4 funciona à base de *tracking*, uma mesma partícula pode ter diferentes nodos de interação onde deposita energia. Por forma a proceder à discriminação em energia, foi desenvolvida uma rotina de processamento que permite fazer o agrupamento dos diferentes nodos

²De notar que o fantoma é homogéneo. Assim, o aparecimento de uma queda relevante na energia depositada corresponderá necessariamente à região do pico de Bragg.

³Doravante, esta componente será denominada de *background*.

5. Discussão de resultados

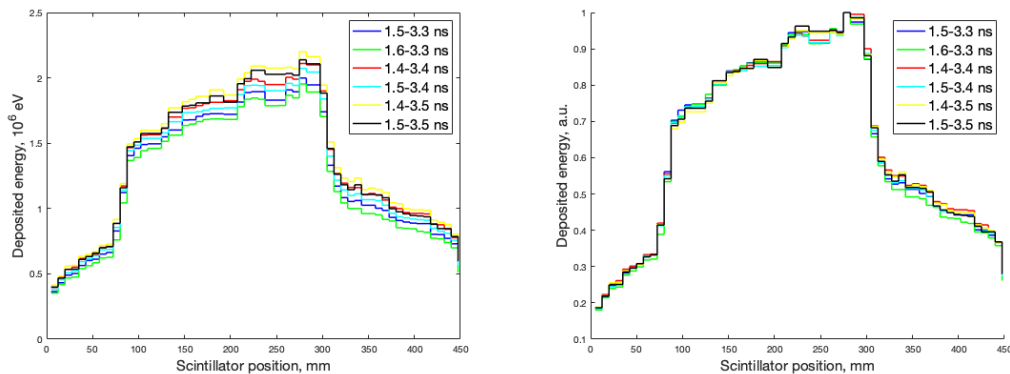


Figura 5.4: Perfil espacial de deposição de energia, após aplicação da discriminação temporal, usando diferentes janelas temporais, e do filtro mediana (intervalo de 3 píxeis, à esquerda). Direita: o mesmo perfil, normalizado, após a aplicação do mesmo tipo de filtragem.

de interação. Todos os nodos que se encontrem num mesmo cristal e que tenham uma diferença temporal entre si inferior a 0,1 ns são considerados como sendo pertencentes a um mesmo evento. Por fim, todos os eventos que contêm uma energia que não se encontre dentro da janela de energia considerada são rejeitados.

Numa primeira análise foi avaliado o impacto da aplicação de diferentes limites inferiores da janela de energia na redução do nível de *background* do perfil espacial de deposição de energia. Os resultados desta análise encontram-se na figura 5.6. A aplicação deste tipo de filtragem implica uma redução da amplitude do perfil espacial de deposição de energia, sendo esta redução tanto maior quanto maior o limite inferior da janela de energia (ver tabela 5.2). Contudo, uma maior redução da amplitude do perfil não implica uma igual redução do nível de *background*.

De forma a entender qual a influência da aplicação de diferentes janelas de energia na redução do nível de *background* do perfil espacial de deposição de energia, na figura 5.7 são comparados cada um dos perfis presentes na figura 5.6 normalizados com o perfil espacial de deposição de energia sem aplicação do filtro de energia, também ele normalizado. Podemos verificar que, quanto maior o limite inferior da janela de energia, maior é a redução do nível de *background* (ver tabela 5.2) e maior a deterioração do perfil espacial de deposição de energia.

A escolha do limite inferior da janela de energia tem de ser feita de forma a permitir uma redução significativa do nível de *background*, mas que ao mesmo tempo não tenha um grande impacto na redução da amplitude do perfil espacial de deposição

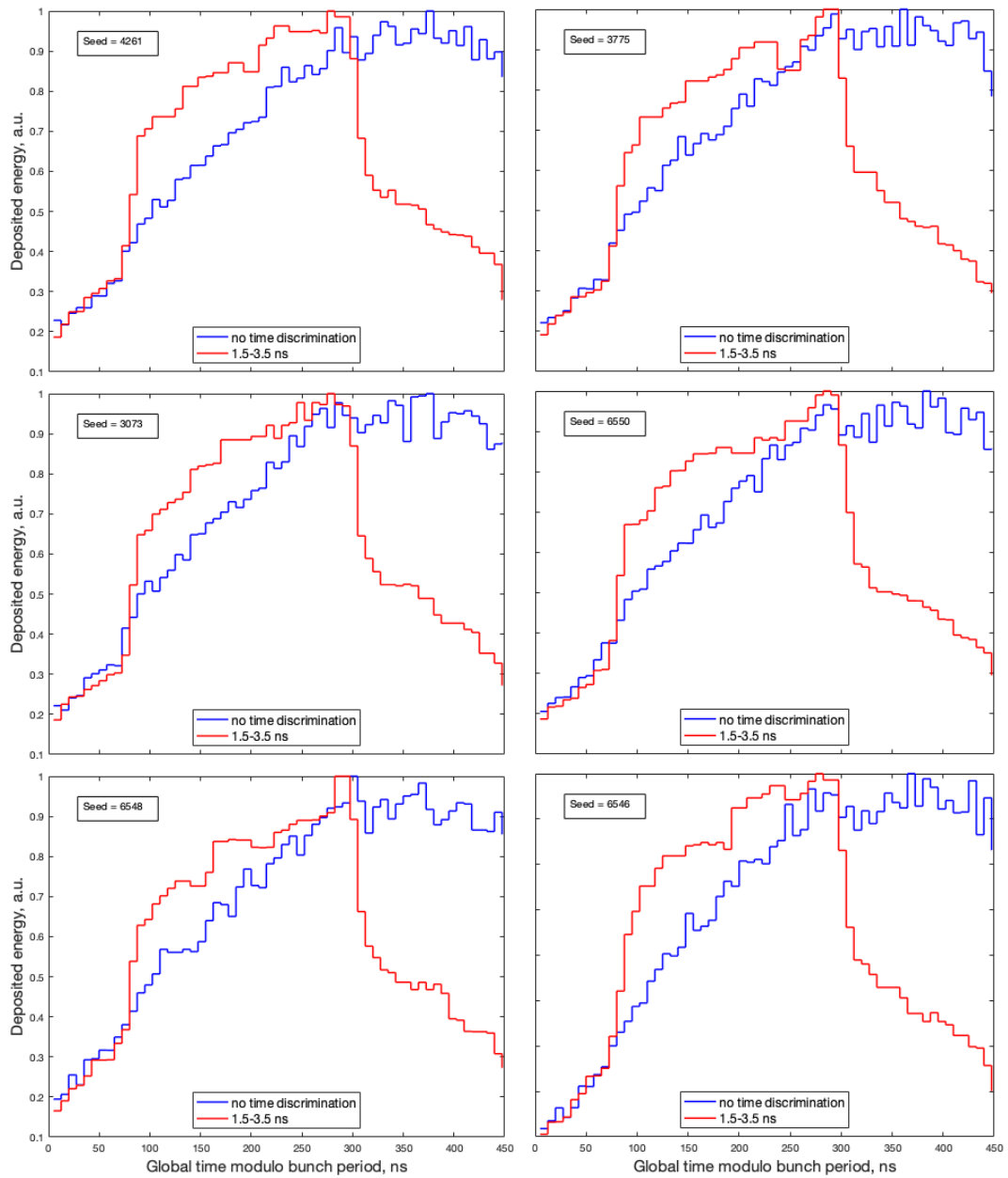


Figura 5.5: Comparação entre os perfis espaciais de deposição de energia normalizados, com (linha a vermelho) e sem (linha a azul) discriminação temporal (em unidades arbitrárias). Cada gráfico corresponde a uma *seed* diferente.

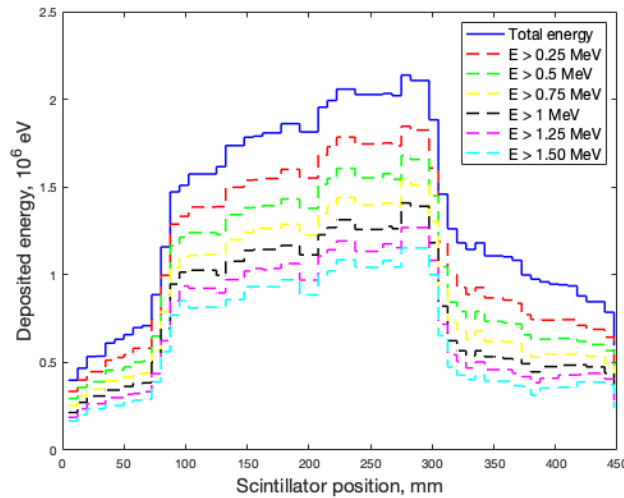


Figura 5.6: Perfil espacial de deposição de energia, após aplicação do filtro de energia, usando diferentes janelas de discriminação. A todos os perfis foi ainda aplicada a discriminação temporal e um filtro mediana.

Tabela 5.2: Valor máximo de amplitude, redução de amplitude e rácio *pico-background*, para cada um dos perfis presentes na figura 5.6.

Janela de energia (MeV)	Amplitude máxima (MeV)	Redução de amplitude (%)	Rácio <i>pico-background</i>
energia total	2,11	-	-
E > 0,25	1,82	13,7	1,79
E > 0,50	1,65	21,8	1,96
E > 0,75	1,50	28,9	2,04
E > 1,00	1,38	34,6	2,17
E > 1,25	1,27	39,8	2,33
E > 1,50	1,16	45,0	2,44

de energia. Sendo assim, foi escolhido o 1 MeV como limite inferior da janela de energia, uma vez que permite um equilíbrio entre a redução da amplitude do perfil e a redução do nível de *background*.

Uma vez definido o limite inferior da janela de energia, foi avaliado o impacto da aplicação de um limite superior na discriminação em energia. Na figura 5.8 estão representados diferentes perfis relativos à distribuição espacial de energia, aos quais foi aplicada discriminação temporal e em energia, usando diferentes janelas de energia⁴. A partir do limite superior de 10 MeV, a redução da amplitude do perfil espacial de deposição de energia é semelhante ao caso em que apenas se consideram eventos com energias superiores a 1 MeV (ver tabela 5.3).

⁴De acordo com a figura 5.1, o espectro de energia de PGs estende-se até ≈ 30 MeV, razão pela qual foram testados tetos superiores da janela de energia até este valor.

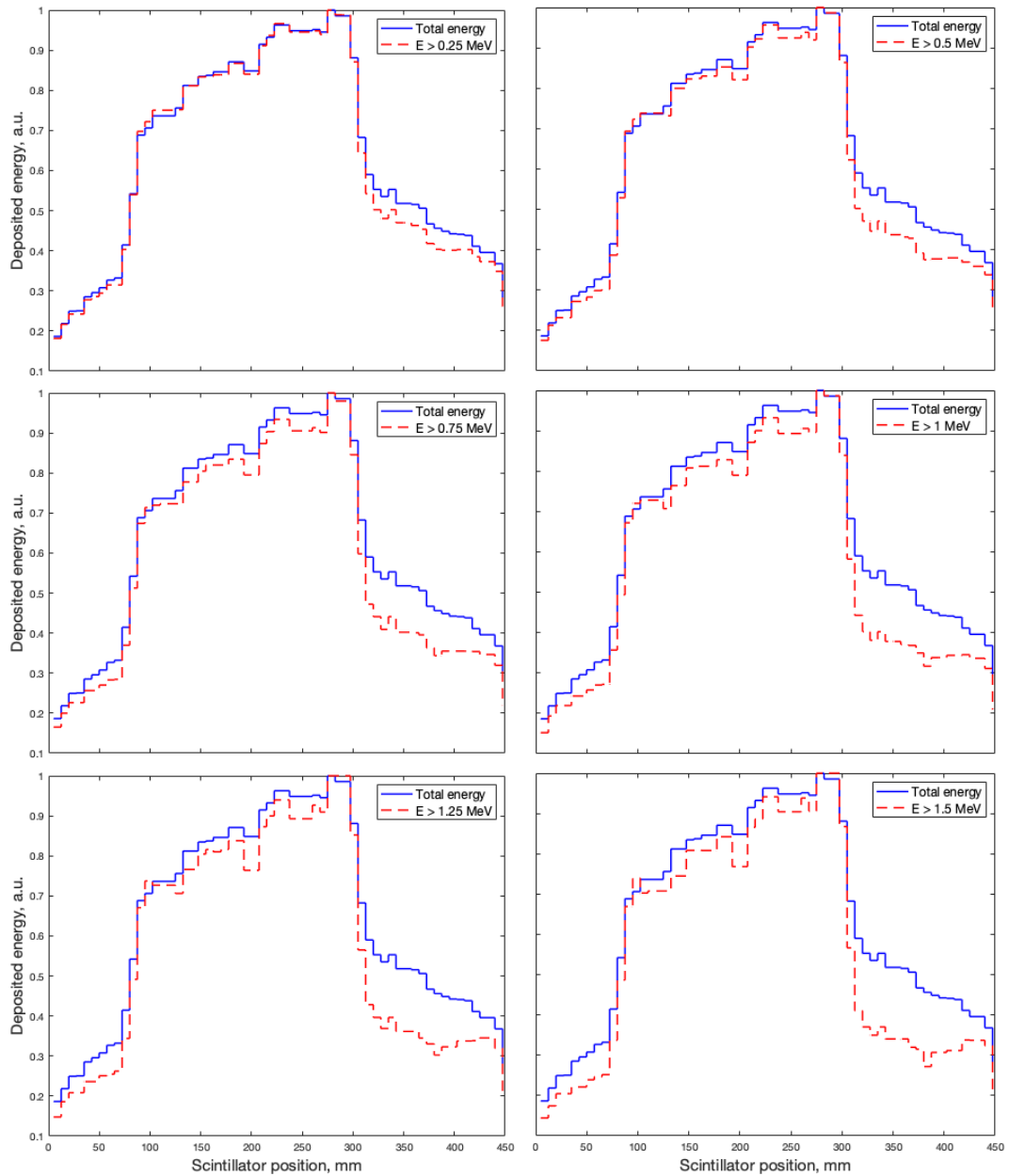


Figura 5.7: Perfis presentes na figura 5.6 sobrepostos ao perfil espacial de deposição de energia sem discriminação em energia. Todos os perfis estão normalizados.

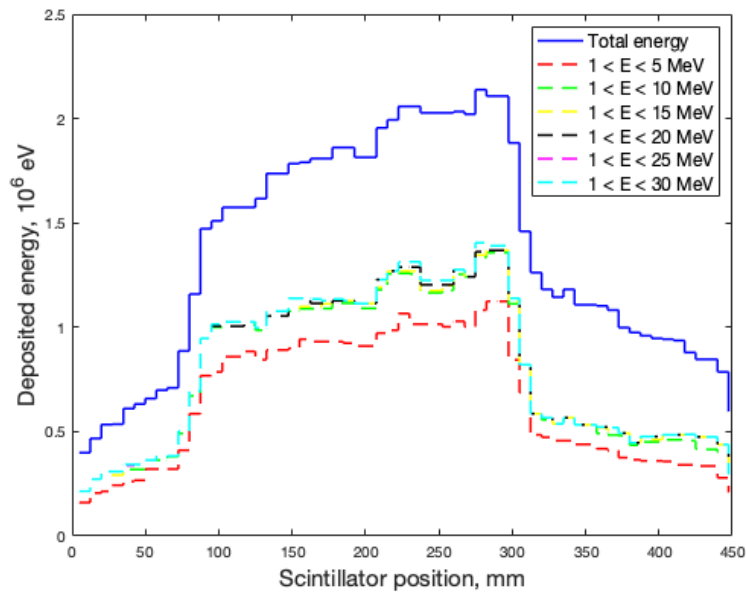


Figura 5.8: Perfil espacial de deposição de energia após aplicação do filtro de energia, usando diferentes janelas de discriminação. A todos os perfis foi aplicada discriminação temporal e um filtro mediana.

Tabela 5.3: Valor máximo de amplitude, redução de amplitude, e rácio *pico-background*, para cada um dos perfis presentes na figura 5.8.

Janela de energia (MeV)	Amplitude máxima (MeV)	Redução de amplitude (%)	Rácio pico-background
energia total	2,11	-	-
$E > 1$	1,38	34,6	2,17
$1 < E < 5$	1,12	46,9	2,33
$1 < E < 10$	1,36	35,6	2,33
$1 < E < 15$	1,37	35,1	2,33
$1 < E < 20$	1,37	35,1	2,33
$1 < E < 25$	1,41	33,2	2,27
$1 < E < 30$	1,41	33,2	2,27

Novamente, a redução que se verifica na amplitude do perfil não implica uma igual redução no nível de *background*. Por esta razão, são apresentados na figura 5.9 os perfis presentes na figura 5.8 sobrepostos ao perfil da distribuição espacial de energia, apenas com discriminação temporal (ambos os perfis encontram-se normalizados). De acordo com os dados da tabela 5.3, a aplicação de um limite superior na janela de energia traduz-se numa insignificante redução do nível de *background*. Por esta razão, foi estabelecida a seguinte janela de energia: 1–200 MeV.

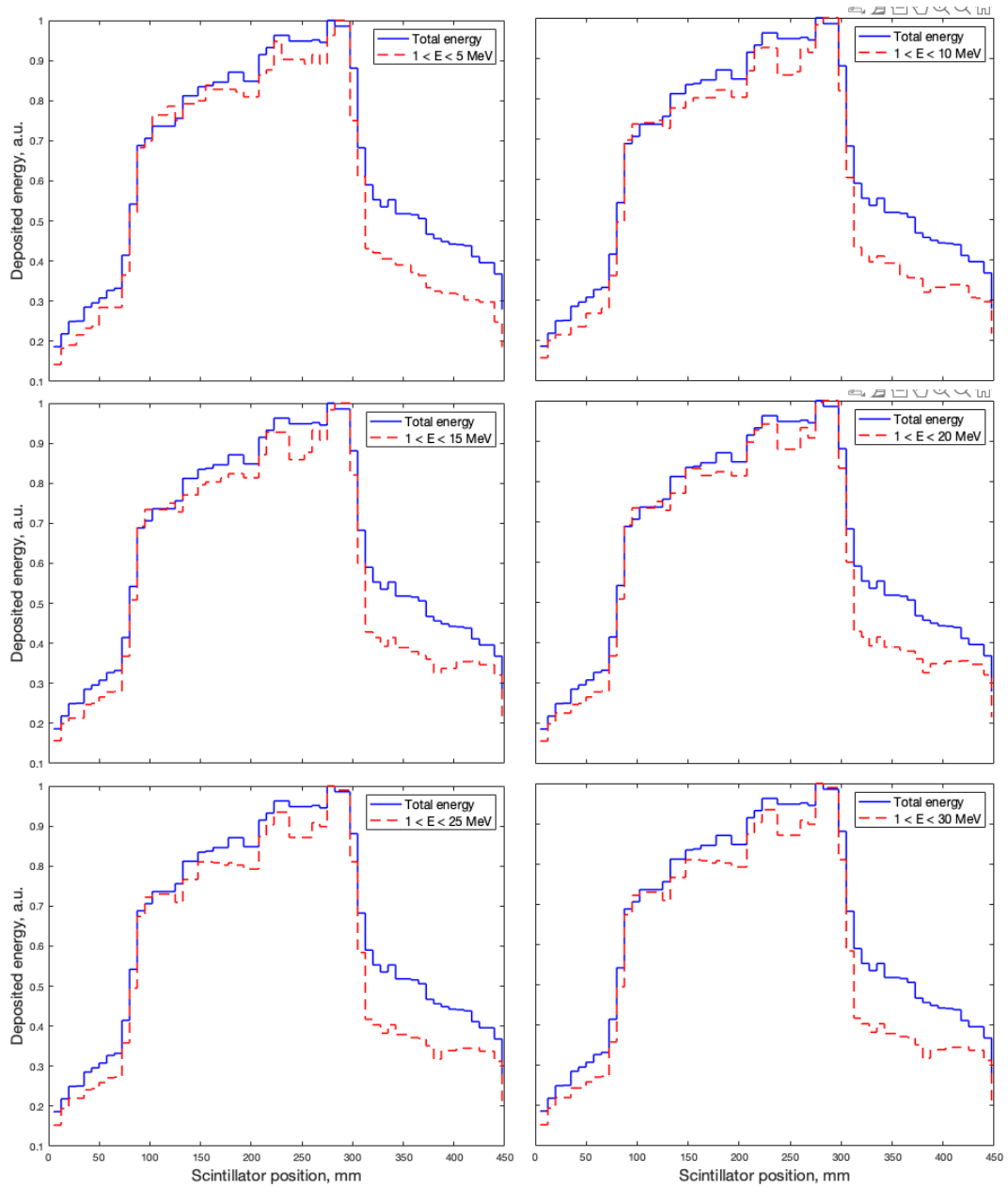


Figura 5.9: Perfis presentes na figura 5.8, normalizados, sobrepostos ao perfil espacial de deposição de energia, normalizado, sem discriminação em energia.

Na figura 5.10 é apresentado o perfil O-PGI após a aplicação dos filtros anteriormente discutidos e do filtro mediana, sobreposto ao perfil de deposição de energia no fantoma. Nesta imagem fica evidente a elevada correlação existente entre o perfil de emissão de PGs e o perfil de deposição de energia no fantoma. Torna-se assim possível determinar o alcance do feixe de prótons no fantoma a partir do perfil O-PGI. Os feixes de prótons caracterizam-se por não apresentarem cauda de dose, contudo, o perfil O-PGI apresenta uma componente de *background* a partir de ≈ 320 mm. Tal componente corresponde à energia depositada por parte de partículas secundárias com maiores tempos de voo dentro do fantoma (e.g., neutrões).

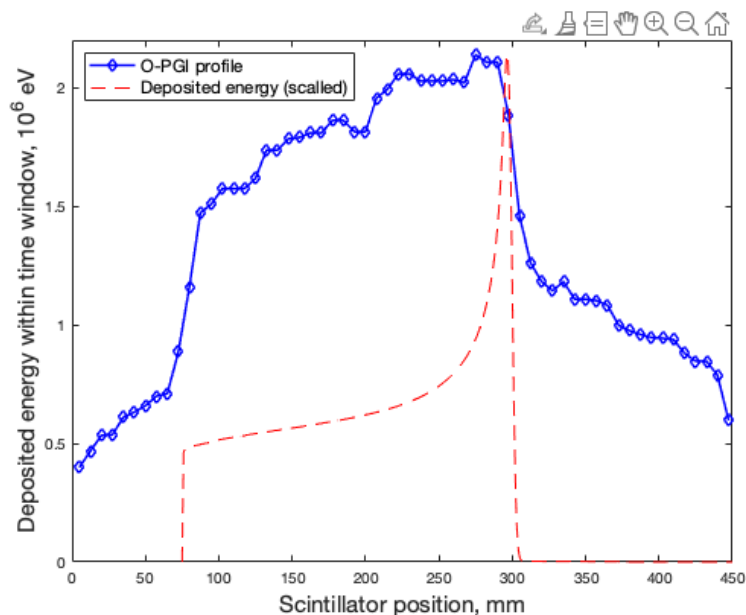


Figura 5.10: Perfil O-PGI, após discriminação em tempo e energia e a aplicação de um filtro mediana, sobreposto à deposição de energia no fantoma.

5.3 Otimização

Uma vez obtido o perfil O-PGI, foi feito o estudo de otimização da geometria do colimador usando o método da força bruta, descrito na secção 4.3. Neste estudo foram avaliados 3 parâmetros: abertura, espessura e altura do colimador, perfazendo um total de 450 configurações.

Mesmo fazendo a divisão da simulação em duas fases distintas, a simulação de 120 *datasets* por configuração, como inicialmente previsto, implicaria um total de ≈ 2700000 horas de computação. Devido à limitação dos recursos computacionais e

de tempo, não foi possível obter esta quantidade de estatística. Como alternativa, foram realizadas 12 simulações da primeira fase considerando 6 diferentes posições do fantoma na direção X, desde os 0 aos 5 mm, com andamento de 1 mm. Para cada posição do fantoma foram realizadas 2 simulações com *seeds* diferentes. Cada ficheiro da primeira fase foi usado uma vez como parâmetro de entrada para a segunda fase de simulação. No total foram considerados 12 *datasets* por configuração.

Nas figuras 5.11 a 5.13 são apresentados os mapas de cores do valor do desvio padrão (*std*) da posição extraída da *edge*, corrigida para cada deslocamento do fantoma, em função da abertura e da espessura do colimador, para cada uma das alturas consideradas: 160, 180, 200, 220 e 240 mm. O valor do desvio padrão corresponde à dispersão da amostra, não considerando que esta segue uma distribuição gaussiana. A amostra é composta apenas por 12 valores, o que não é suficiente para obter um perfil gaussiano. Por esta razão não é usado o desvio padrão de uma distribuição gaussiana na análise aqui apresentada. O valor do desvio padrão foi determinado usando o comando *std*, do MATLAB [74]. A posição da *edge* foi determinada usando o método descrito na secção 4.4, tendo sido usado, para cada uma das alturas, diferentes valores de *threshold*.

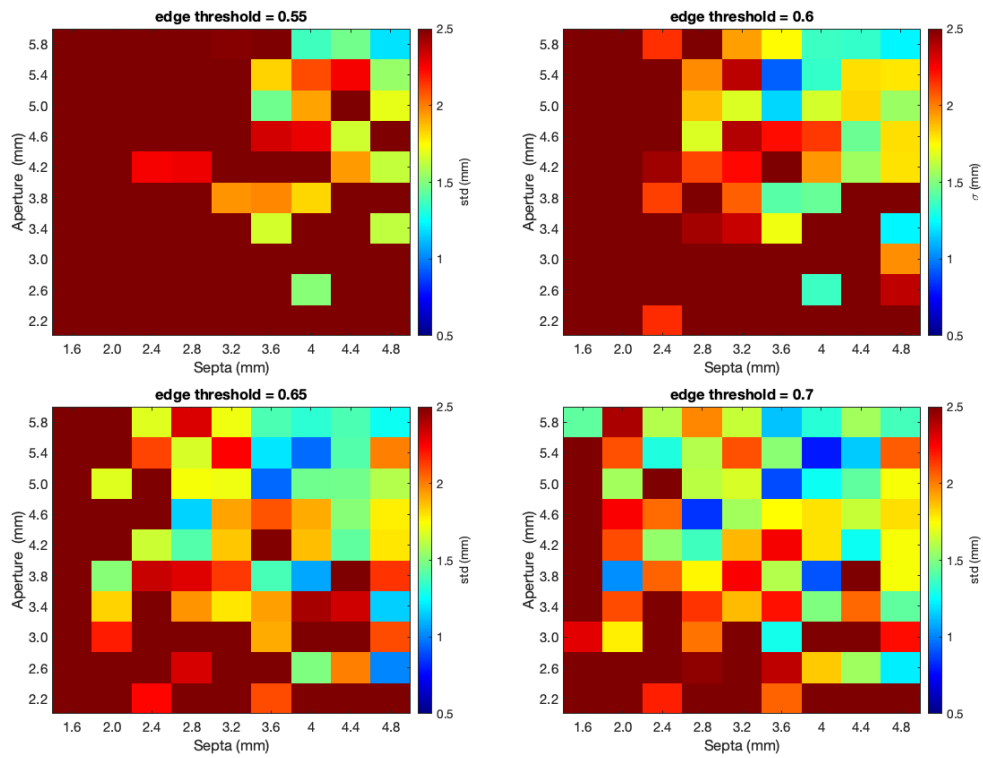
As conclusões que se seguem, relativas às imagens aqui apresentadas, resultam de uma análise puramente visual dos resultados. Para todas as alturas, o valor de *threshold* que permite uma menor incidência de cores quentes (i.e. maiores valores de desvio padrão) no mapa de cores é o 0,65.

Analisando, para as diferentes alturas, o mapa de cores com *threshold* de 0,65; verificamos que para as alturas de 160 e 180 mm existe uma elevada incidência de cores quentes quando comparado com as restantes alturas. Para estas mesmas alturas, a região relativa às cores frias (i.e. região de menores valores de desvio padrão) é menos homogénea, apresentando valores mais elevados quando comparada à mesma região das restantes alturas. Por estas razões, as alturas de 160 e 180 mm não são consideradas ótimas.

O mapa de cores relativo à altura de 240 mm (com *threshold* de 0,65) mostra que, embora exista uma menor incidência de cores quentes do que nos respetivos mapas das alturas de 200 e 220 mm, a região correspondente às cores frias apresenta valores de desvio padrão superiores aos que se encontram nas respetivas zonas destas alturas. Por esta razão, a altura de 240 mm também não é considerada ótima.

5. Discussão de resultados

(a) 160 mm



(b) 180 mm

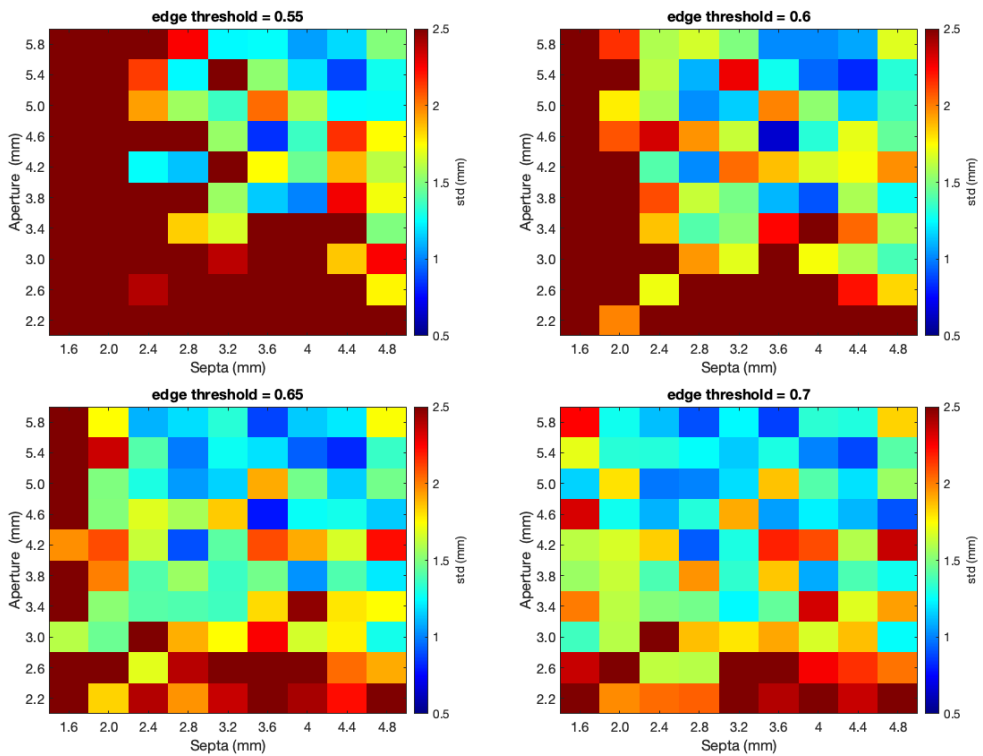
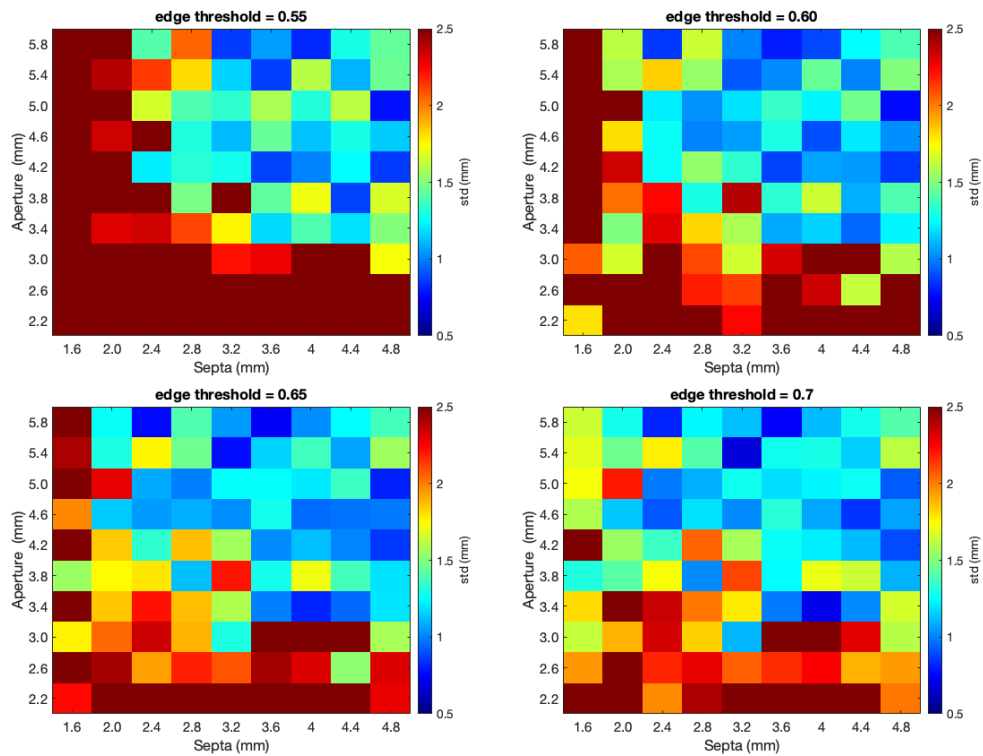


Figura 5.11: Mapa de cores do desvio padrão (std) relativo à posição da borda distal do pico de Bragg, em função da espessura e abertura do colimador, para uma altura de 160 mm (a) e 180 mm (b).

(a) 200 mm



(b) 220 mm

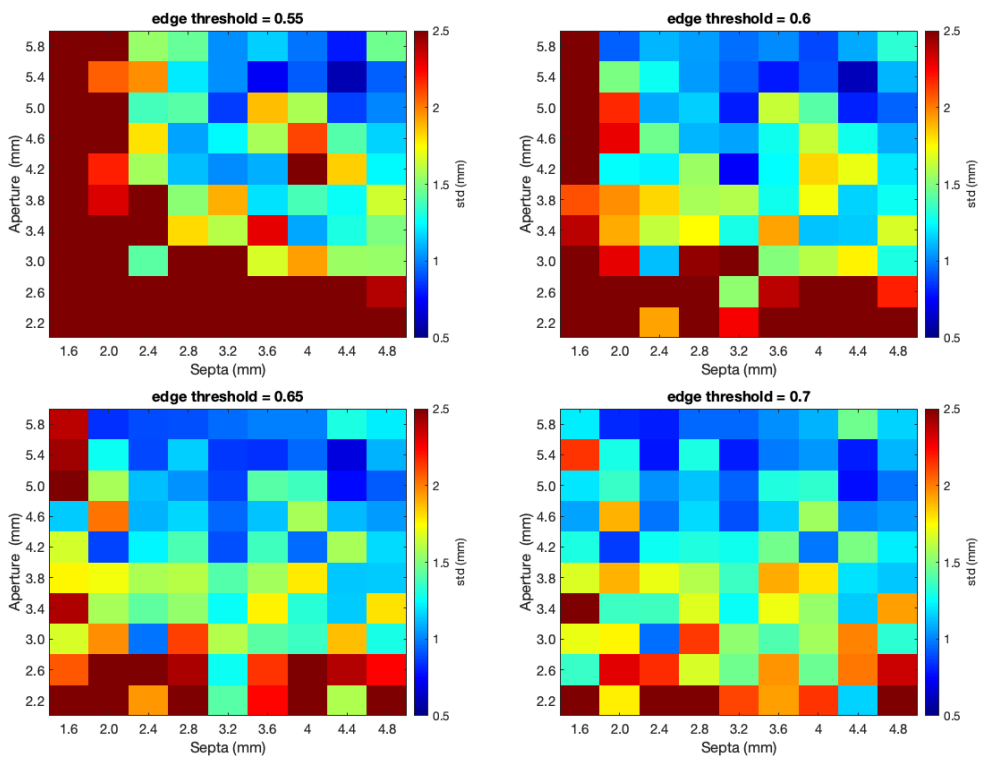


Figura 5.12: Mapa de cores do desvio padrão (std) relativo à posição da borda distal do pico de Bragg, em função da espessura e abertura do colimador, para uma altura de 200 mm (a) e 220 mm (b).

(a) 240 mm

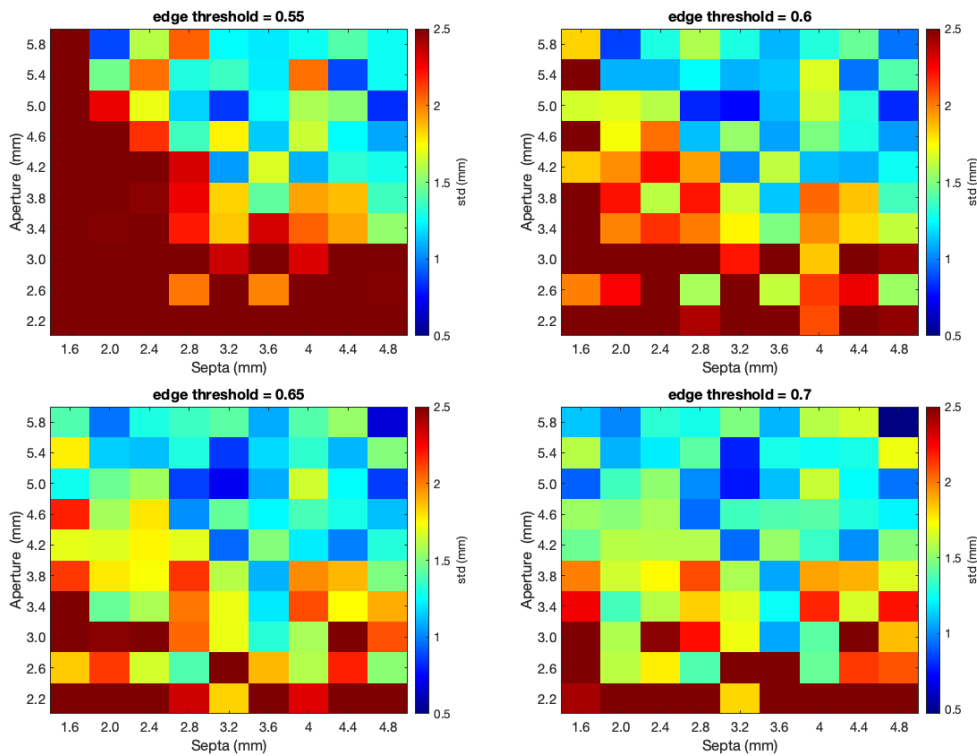


Figura 5.13: Mapa de cores do desvio padrão (std) relativo à posição da borda distal do pico de Bragg, em função da espessura e abertura do colimador, para uma altura de 240 mm.

Comparando os mapas de cores relativos às alturas de 200 mm e 220 mm, com $threshold$ de 0,65, ambos apresentam uma região de cores frias homogênea, com valores de desvio padrão reduzidos. Contudo, esta homogeneidade é maior para a altura de 220 mm.

Ambas as alturas podem ser consideradas ótimas, pelo que é necessário um estudo com uma amostra maior que permita retirar melhores conclusões. Devido aos elevados tempos de computação, não foi possível fazer um estudo mais pormenorizado para as duas alturas, tendo sido feito apenas para a altura de 200 mm. A razão pela qual se optou por esta altura está relacionada com as conclusões apresentadas por Cambraia Lopes em [9], que considera os 200 mm como altura ótima.

Para este novo estudo foram realizadas 30 simulações da primeira fase, considerando as mesmas 6 diferentes posições do estudo anterior. Para cada posição do fantoma foram realizadas 5 simulações com $seeds$ diferentes. Cada um dos ficheiros da primeira fase foi usado três vezes como parâmetro de entrada para a segunda fase de simulação. No total foram considerados 90 $datasets$ por configuração, o que

corresponde a um erro padrão de $\approx 10\%$ do desvio padrão.

Uma vez que uma amostra com 90 valores permite obter um perfil gaussiano, a escolha da geometria ótima foi feita com base no valor do desvio padrão da distribuição gaussiana. O ajuste gaussiano foi feito usando o comando *fit* do MATLAB [75].

Na figura 5.14 é apresentado o mapa de cores do valor do desvio padrão (σ) da posição extraída da *edge*, corrigida para cada deslocamento do fantoma, em função da abertura e da espessura do colimador. O valor de *threshold* usado foi de 0,65.

Podemos identificar a região ótima, destacada a roxo, que contém menores valores de sigma. Esta região sugere que a posição da borda distal do pico de Bragg pode ser determinada com uma precisão de 1,53 mm FWHM.

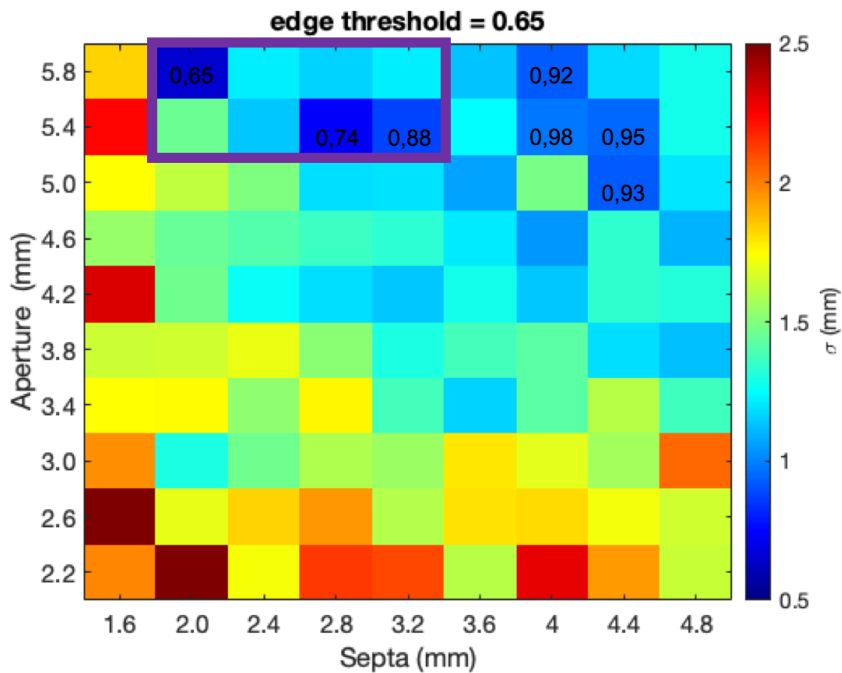


Figura 5.14: Mapa de cores do desvio padrão (σ) relativo à posição da borda distal do pico de Bragg, em função da espessura e abertura do colimador. A roxo encontra-se destacada a região ótima.

6

Considerações finais

Neste capítulo final são sumarizadas as principais conclusões deste trabalho. São também enumeradas algumas tarefas a realizar futuramente.

O conceito de imagiologia por raios gama espontâneos ortogonais (O-PGI) tem vindo a ser desenvolvido pelo LIP, com o objetivo de auxiliar a monitorização, *in vivo*, do alcance do feixe de prótons durante o tratamento. Este baseia-se na deteção de raios gama espontâneos (PGs) emitidos perpendicularmente à direção do feixe, através de um colimador multi-fatia.

Neste trabalho, foram apresentados os resultados de um estudo de simulação realizado em GEANT4, onde foi avaliada a capacidade da câmara O-PGI em detetar a posição da borda distal do pico de Bragg usando feixes de prótons de 200 MeV (energias tipicamente usadas na irradiação pélvica).

No primeiro estudo, onde foi analisada a interação do feixe com o fantoma (secção 5.1), os resultados corresponderam às expectativas, na medida em que o rácio gama/neutrão para este estudo (1,21), foi inferior ao rácio obtido para o estudo onde foram usados feixes de 130 MeV [12] (1,51). O facto de serem usados feixes de prótons de maiores energias faz com que, tanto o número de fótons gama como o número de neutrões, seja maior. Contudo, este aumento do número de neutrões leva a um aumento da produção de raios gama secundários, aquando da interação dos neutrões com o colimador, os quais não contêm qualquer informação acerca do percurso do feixe dentro do fantoma, aumentando o ruído do sinal medido.

De forma a eliminar a componente de *background*, foram aplicados dois tipos de discriminação: temporal e em energia (secção 5.2). Ambos os filtros mostraram ser cruciais na eliminação de ruído, sendo que a discriminação TOF foi a que teve maior preponderância, permitindo uma redução de $\approx 55\%$ da componente de ruído.

Relativamente ao estudo de otimização, o estudo preliminar (usando apenas 12 *datasets*) mostrou ser importante na exclusão das alturas de 160 mm, 180 mm e 240 mm, como possíveis alturas ótimas. Contudo, não foi capaz de identificar qual a altura ótima entre os 200 mm e os 220 mm. Devido aos elevados tempos de computação, só foi possível realizar o estudo com 90 *datasets* para uma altura de 200 mm. Os resultados relativos aos 200 mm de altura sugerem que é possível extrair a posição da borda distal do pico de Bragg com uma precisão de 1,53 mm FWHM. Para trabalho futuro, fica a extensão deste estudo para a altura de 220 mm.

A otimização da geometria do colimador permite o aumento da precisão do sistema de deteção. Contudo, a aplicação de um atenuador de neutrões entre o fantoma e o colimador, pode contribuir para este efeito. Um destes atenuadores pode ser a parafina, permitindo a atenuação do sinal de neutrões e, conseqüentemente, a diminuição do ruído de raios gama provocado pela interação dos neutrões com o colimador. O facto de os neutrões atravessarem um material com um número atómico reduzido faz com que sofram uma maior perda de energia em cada interação, acabando por ser absorvidos pela parafina, antes de interagirem com o colimador (ver equação 2.5). Para trabalho futuro, fica o estudo dos efeitos da aplicação da camada de parafina, uma vez determinada a geometria ótima do colimador.

Bibliografia

- [1] P. INE. (2022) Esperança de vida à nascença: total e por sexo. [Online]. Available: <https://www.pordata.pt/db/portugal/ambiente+de+consulta/tabela>
- [2] G. Danaei, S. V. Hoorn, A. D. Lopez, C. J. Murray, and M. Ezzati, “Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors,” *The Lancet*, vol. 366, pp. 1784 – 1793, 2005.
- [3] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram *et al.*, “Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 71, pp. 209–249, 5 2021.
- [4] D. T. Debela, S. G. Muzazu, K. D. Heraro, M. T. Ndalama, B. W. Mesele *et al.*, “New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives,” *SAGE open medicine*, vol. 9, p. 20503121211034366, 2021.
- [5] P. E. Goethals. (2022, july) Proton therapy 2021, world market report and directory. [Online]. Available: <https://www.linkedin.com/pulse/medraysintell-publishes-its-new-proton-therapy-world-report-goethals/>
- [6] M. Engelsman, M. Schwarz, and L. Dong, “Physics controversies in proton therapy,” *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 23, pp. 88–96, 2013.
- [7] B. Schaffner and E. Pedroni, “The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between ct-hu and proton stopping power,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 43, p. 1579, 1998.
- [8] T. Nishio, T. Ogino, K. Nomura, and H. Uchida, “Dose-volume delivery guided proton therapy using beam on-line pet system,” *Medical Physics*, vol. 33, pp. 4190–4197, 2006.

- [9] P. C. Lopes, P. Crespo, H. Simões, R. F. Marques, K. Parodi *et al.*, “Simulation of proton range monitoring in an anthropomorphic phantom using multi-slat collimators and time-of-flight detection of prompt-gamma quanta,” *Physica Medica*, vol. 54, pp. 1–14, 2018.
- [10] Varian. (2022, june) Vantagens da terapia de prótons de intensidade modulada. [Online]. Available: <https://www.varian.com/pt-pt/products/proton-therapy/benefits-intensity-modulated-proton-therapy>
- [11] J. Krimmer, D. Dauvergne, J. M. Létang, and Testa, “Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, pp. 58–73, 2018.
- [12] A. Morozov, H. Simões, and P. Crespo, “Distal edge determination precision for a multi-slat prompt-gamma camera: A comprehensive simulation and optimization of the detection system,” *Physica Medica*, vol. 84, pp. 85–100, 2021.
- [13] R. R. Wilson *et al.*, “Radiological use of fast protons,” *Radiology*, vol. 47, pp. 487–491, 1946.
- [14] S. Braccini, “Progress in hadrontherapy,” *Nuclear Physics B - Proceedings Supplements*, vol. 172, pp. 8–12, 2007.
- [15] U. Weber and G. Kraft, “Comparison of carbon ions versus protons,” *Cancer Journal*, vol. 15, pp. 325–332, 7 2009.
- [16] “The role of proton therapy in pediatric malignancies: Recent advances and future directions,” *Seminars in Oncology*, vol. 47, pp. 8–22, 2020.
- [17] CERN/COURIER. (2022, april) European hadron therapy facilities in operation or under construction in 2016. [Online]. Available: <https://cerncourier.com/a/the-changing-landscape-of-cancer-therapy/>
- [18] H. Suit, T. DeLaney, S. Goldberg, H. Paganetti, B. Clasie *et al.*, “Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 95, pp. 3–22, 2010.
- [19] C. H. Min, C. H. Kim, M. Y. Youn, and J. W. Kim, “Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy,” *Applied Physics Letters*, vol. 89, p. 183517, 2006.

-
- [20] G. Kraft, “Tumor therapy with heavy charged particles,” *Progress in Particle and Nuclear Physics*, vol. 45, pp. S473–S544, 2000.
- [21] J. T. Bushberg and J. M. Boone, *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [22] (2022, july) Excitation and ionization potential of an atom. [Online]. Available: <https://qsstudy.com/excitation-and-ionization-potential-of-an-atom/>
- [23] W. D. Newhauser and R. Zhang, “The physics of proton therapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, pp. R155–R209, 2015.
- [24] (2022, july) Interaction of radiation with matter. [Online]. Available: <https://radiologykey.com/interaction-of-radiation-with-matter/>
- [25] “Chapter 3 - radiation biology,” in *Fundamentals of Radiation Oncology (Third Edition)*, third edition ed., H. Murshed, Ed. Academic Press, 2019, pp. 57–87.
- [26] N. Bohr, *The penetration of atomic particles through matter*. Munksgaard Copenhagen, 1948.
- [27] S. P. Ahlen, “Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles,” *Reviews of Modern Physics*, vol. 52, p. 121, 1980.
- [28] PhysicsOpenLab. (2022, julho) Radiação bremsstrahlung. [Online]. Available: <https://physicsopenlab.org/2017/08/02/bremsstrahlung-radiation/>
- [29] P. Rinard, “Neutron interactions with matter,” *Passive nondestructive assay of nuclear materials*, no. 375-377, 1991.
- [30] D. D. Watson, “Radiation detection and measurement,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 21, pp. 298–299, 1980.
- [31] F. Gailand. (2022, julho) Efeito fotoelétrico. [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/photoelectric-effect>
- [32] R. Ganai, S. Mehta, M. Shiroya, M. Mondal, Z. Ahammed *et al.*, “A proof-of-principle for time of flight-positron emission tomography imaging,” vol. 203. Springer Science and Business Media, LLC, 2018, pp. 125–128.

- [33] H. D. Maccabee, U. Madhvanath, and M. R. Raju, “Tissue activation studies with alpha-particle beams,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 14, pp. 213–224, 1969.
- [34] K. Parodi, “Vision 20/20: Positron emission tomography in radiation therapy planning, delivery, and monitoring,” *Medical Physics*, vol. 42, pp. 7153–7168, 2015.
- [35] W. Enghardt, J. Debus, T. Haberer, B. G. Hasch, R. Hinz *et al.*, “The application of pet to quality assurance of heavy-ion tumor therapy,” *Strahlentherapie und Onkologie*, vol. 175, pp. 33–36, 1999.
- [36] W. Enghardt, K. Parodi, P. Crespo, F. Fiedler, J. Pawelke *et al.*, “Dose quantification from in-beam positron emission tomography,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 73, pp. S96–S98, 2004.
- [37] K. Parodi and W. Enghardt, “Potential application of pet in quality assurance of proton therapy,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 45, p. N151, 2000.
- [38] K. Parodi, F. Ponisch, and W. Enghardt, “Experimental study on the feasibility of in-beam pet for accurate monitoring of proton therapy,” *IEEE Transactions on nuclear science*, vol. 52, pp. 778–786, 2005.
- [39] M. Marafini, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, M. G. Bisogni *et al.*, “The inside project: Innovative solutions for in-beam dosimetry in hadrontherapy,” vol. 127. Polska Akademia Nauk, 5 2015, pp. 1465–1467.
- [40] M. G. Bisogni, A. Attili, G. Battistoni, N. Belcari, N. Camarlinghi *et al.*, “Inside in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy,” *Journal of Medical Imaging*, vol. 4, p. 011005, 2016.
- [41] V. Ferrero, E. Fiorina, M. Morrocchi, F. Pennazio, G. Baroni *et al.*, “Online proton therapy monitoring: Clinical test of a silicon-photodetector-based in-beam pet,” *Scientific Reports*, vol. 8, pp. 1–8, 2018.
- [42] C. Golnik, F. Hueso-González, A. Müller, P. Dendooven, W. Enghardt *et al.*, “Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, pp. 5399–5422, 2014.
- [43] A. Wrońska *et al.*, “Prompt gamma imaging in proton therapy-status, challenges and developments,” in *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1561, no. 1. IOP Publishing, 2020, p. 012021.

-
- [44] J. Krimmer, G. Angellier, L. Balleyguier, D. Dauvergne, N. Freud *et al.*, “A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration,” *Applied Physics Letters*, vol. 110, p. 154102, 2017.
- [45] F. Hueso-González, W. Enghardt, F. Fiedler, C. Golnik, G. Janssens *et al.*, “First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 60, pp. 6247–6272, 2015.
- [46] J. M. Verburg, K. Riley, T. Bortfeld, and J. Seco, “Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 58, p. L37, 2013.
- [47] R. Dal Bello, P. M. Martins, S. Brons, G. Hermann, T. Kihm *et al.*, “Prompt gamma spectroscopy for absolute range verification of ^{12}C ions at synchrotron-based facilities,” *Physics in Medicine & Biology*, vol. 65, p. 095010, 2020.
- [48] J. M. Verburg and J. Seco, “Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, pp. 7089–7106, 2014.
- [49] F. Hueso-González, M. Rabe, T. A. Ruggieri, T. Bortfeld, and J. M. Verburg, “A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 63, 2018.
- [50] V. Schönfelder, A. Hirner, and K. Schneider, “A telescope for soft gamma ray astronomy,” *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 107, pp. 385–394, 1973.
- [51] D. Everett, J. Fleming, R. Todd, and J. Nightingale, “Gamma-radiation imaging system based on the compton effect,” in *Proceedings of the Institution of Electrical Engineers*, vol. 124, no. 11. IET, 1977, pp. 995–1000.
- [52] L. Sinclair, D. Hanna, A. MacLeod, and P. Saull, “Simulations of a scintillator compton gamma imager for safety and security,” *Nuclear Science, IEEE Transactions on*, vol. 56, pp. 1262 – 1268, 2009.
- [53] G. Llosá, M. Trovato, J. Barrio, A. Etxebeste, E. Muñoz *et al.*, “First images of a three-layer compton telescope prototype for treatment monitoring in hadron therapy,” *Frontiers in Oncology*, vol. 6, p. 14, 2016.

- [54] E. Muñoz, J. Barrio, A. Etxebeste, P. G. Ortega, C. Lacasta *et al.*, “Performance evaluation of macaco: A multilayer compton camera,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 62, pp. 7321–7341, 2017.
- [55] L. Barrientos, M. Borja-Lloret, A. Etxebeste, E. Muñoz, J. F. Oliver *et al.*, “Performance evaluation of macaco ii compton camera,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 1014, p. 165702, 2021.
- [56] D. Kim, H. Yim, and J. W. Kim, “Pinhole camera measurements of prompt gamma-rays for detection of beam range variation in proton therapy,” *Journal of the Korean Physical Society*, vol. 55, pp. 1673–1676, 2009.
- [57] V. Bom, L. Joulaeizadeh, and F. Beekman, “Real-time prompt gamma monitoring in spot-scanning proton therapy using imaging through a knife-edge-shaped slit,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 297–308, 2012.
- [58] C. Richter, G. Pausch, S. Barczyk, M. Priegnitz, I. Keitz, J. Thiele *et al.*, “First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 118, pp. 232–237, 2016.
- [59] F. Roellinghoff, A. Benilov, D. Dauvergne, G. Dedes, N. Freud *et al.*, “Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, pp. 1327–1338, 2014.
- [60] P. C. Lopes, M. Pinto, H. Simões, A. Biegun, P. Dendooven *et al.*, “Optimization of collimator designs for real-time proton range verification by measuring prompt gamma rays,” in *2012 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Record (NSS/MIC)*. IEEE, 2012, pp. 3864–3870.
- [61] C. H. Min, H. R. Lee, C. H. Kim, and S. B. Lee, “Development of array-type prompt gamma measurement system for in vivo range verification in proton therapy,” *Medical Physics*, vol. 39, pp. 2100–2107, 2012.
- [62] J. Smeets, F. Roellinghoff, G. Janssens, I. Perali, A. Celani *et al.*, “Experimental comparison of knife-edge and multi-parallel slit collimators for prompt gamma imaging of proton pencil beams,” *Frontiers in Oncology*, vol. 6, p. 156, 2016.

-
- [63] H. R. Lee, J. H. Park, C. H. Kim, and C. H. Min, “Design optimization of a 2d prompt-gamma measurement system for proton dose verification,” *Journal of the Korean Physical Society*, vol. 61, pp. 239–242, 2012.
- [64] A. K. Biegun, E. Seravalli, P. C. Lopes, I. Rinaldi, M. Pinto *et al.*, “Time-of-flight neutron rejection to improve prompt gamma imaging for proton range verification: A simulation study,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 6429–6444, 2012.
- [65] H.-H. Lin, H.-T. Chang, T.-C. Chao, and K.-S. Chuang, “A comparison of two prompt gamma imaging techniques with collimator-based cameras for range verification in proton therapy,” *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 137, pp. 144–150, 2017.
- [66] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, P. Arce, M. Asai *et al.*, “Recent developments in geant4,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 835, pp. 186–225, 2016.
- [67] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo *et al.*, “Geant4—a simulation toolkit,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506(3), pp. 250–303, 2003.
- [68] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce Dubois *et al.*, “Geant4 developments and applications,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, pp. 270–278, 2006.
- [69] A. Wrońska, J. Kasper, A. A. Ahmed, A. Andres, P. Bednarczyk *et al.*, “Prompt-gamma emission in geant4 revisited and confronted with experiment,” *Physica Medica*, vol. 88, pp. 250–261, 2021.
- [70] J. Smeets, F. Roellinghoff, D. Prieels, F. Stichelbaut, A. Benilov *et al.*, “Prompt gamma imaging with a slit camera for real-time range control in proton therapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 3371–3405, 2012.
- [71] (2022) Matlab. [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>
- [72] R. Gonzalez and R. Woods, *Digital Image Processing*, ser. Digital Image Processing. Prentice Hall, 2002.

- [73] M. Moszyński, M. Kapusta, D. Wolski, W. Klamra, and B. Cederwall, “Properties of the yap : Ce scintillator,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 404, pp. 157–165, 1998.
- [74] (2022) Santard deviation. [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/help/matlab/ref/std.html>
- [75] (2022) Matlab. [Online]. Available: <https://www.mathworks.com/help/curvefit/fit.html>