



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

José Pedro Ferreira Teodoro

**MONITORIZAÇÃO DE TERAPIA COM PROTÕES COM
IMAGIOLOGIA POR RAIOS GAMA ORTOGONAIS:
ESTUDO DA IRRADIAÇÃO NA CABEÇA**

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia
Biomédica orientada pelo Professor Doutor Paulo Alexandre
Vieira Crespo e pelo Doutor Hugo Joel de Jesus Simões e
apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências
e Tecnologias da Universidade de Coimbra.

Setembro de 2022

Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra

Departamento de Física

Monitorização de terapia com prótons com imagiologia por raios gama ortogonais: estudo da irradiação na cabeça

José Pedro Ferreira Teodoro

Dissertação de Mestrado na área científica de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica orientada pelo Professor Doutor Paulo Alexandre Vieira Crespo e pelo Doutor Hugo Joel de Jesus Simões e apresentada ao Departamento de Física da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra.

Setembro 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Este trabalho foi desenvolvido em:



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

Não poderia começar estes agradecimentos, sem primeiro mencionar o Professor Dr. Paulo Crespo. Muito obrigado professor por me ter aceite na equipa do LIP Coimbra e por me ter dado a oportunidade de aprender e de evoluir neste meio que tanto desenvolve a comunidade científica.

Ao Dr. Hugo Simões, pela paciência que demonstrou comigo ao longo deste tempo, ajudando-me nas coisas mais simples, nas coisas mais complicadas, mas garantindo sempre que eu aprendia e garantindo sempre que o trabalho apresentado estava no limiar da perfeição.

O final deste percurso não seria possível sem o seu início, desta forma, um obrigado titânico aos meus pais que sempre garantiram que não me faltava nada, que sempre garantiram que não desistisse dos sonhos, que me puxaram para cima quando eu estava em baixo e que tanto lutaram e sacrificaram para que eu pudesse chegar a este momento, a um passo de ser Mestre. Obrigado por tudo Pai e Mãe.

Falando de família não posso deixar de agradecer a meu irmão, João Manuel, apesar das ocasionais picardias, sempre foste uma pessoa que eu “idolatrei”, a tua inteligência e perspicácia não têm limites, onde tu estás agora é onde eu quero estar daqui a 5 anos também, obrigado miúdo. Aos meus avós João Carlos e Gena que testemunharam todos estes passos do meu percurso académico, desde caloiro até doutor e desde doutor até mestre, e à Lina e ao Manuel que apesar de já não caminharem entre nós, nunca saíram da minha mente e coração.

Apesar de não serem do meu sangue, conhecem-me à tanto tempo como a minha família. João, Mendes e Gabri, nada disto faria sentido sem vocês, desde as vitórias às derrotas, das gargalhadas às lágrimas, esta montanha russa que é a vida que nós já partilhamos à 21 anos só faz sentido porque vocês estiveram lá, estiveram lá no início e agora vão estar no fim. Esta vitória não é minha. . . É nossa!

Zézé e Sampaio, a amizade pode não durar à 20 anos mas estes anos em que nós nos conhecemos já proporcionaram memórias que me vão durar uma vida. Sei que em vocês, tenho pessoas que num momento estamos a partilhar o conteúdo da Internet mais ridículo de sempre, como a seguir podemos estar a falar do estado geopolítico do mundo. Não podia mencionar os amigos que a Universidade me deu, sem falar da Daniela Metello, apesar dos quilómetros que nos separam, nunca senti num momento que a nossa amizade se desvaneceu, obrigado pela tua companhia, presença e acima de tudo amizade. O mundo está nos nossos pés agora.

Não podia concluir estes agradecimentos, sem falar das pessoas com quem partilhei o Country Board, agradecendo primeiramente à Rita e à Sophia, pelo companheirismo, pela excelência das vossas pessoas e, essencialmente pela amizade que cresceu ao longos anos e desabrochou ainda mais quando partilhámos aquele ano que foi verdadeiramente uma montanha russa de emoções. Ao Tiago, a tua amizade é um verdadeiro tesouro para mim, nunca pensei quando te vi pela primeira vez no ISEC que passado este tempo todo, serias uma pessoa tão essencial na minha vida, posso dizer que tornaste esta experiência que foi a Universidade, algo *worth-while*. Sofia, podia haver toda uma secção desta dissertação reservada à tua pessoa, a tua companhia, as tuas palavras, os momentos que partilhámos, trouxeram-me uma calma crucial para esta reta final, mal posso esperar pelo que a vida nos tem reservado, mas primeiro, tens toda uma Lisboa para me dar a conhecer. Fico-te eternamente grato por tudo e mais alguma coisa.

José Teodoro, 14/7/2022, Coimbra

“In the midst of chaos, there is also opportunity”

SUN TZU

Resumo

A prototerapia (PT) está a tornar-se cada vez mais uma ferramenta para tratamento de tumores não metastizados. Isto é devido à capacidade que a PT tem de depositar uma grande quantidade da energia do feixe no final do seu alcance, o pico de Bragg (BP¹). Apesar de demonstrar resultados clinicamente promissores, a PT pode ainda ser sujeita a diversas melhorias, pois existem diversos fatores que podem comprometer a posição do BP. Tendo isto em conta, vários procedimentos estão a ser desenvolvidos em prol da monitorização da deposição da energia da PT dentro da localização do BP prevista.

Neste trabalho, a técnica a ser avaliada é a O-PGI². Esta técnica é baseada na deteção das partículas consequentes das interações nucleares entre os prótons disparados no feixe e os núcleos atômicos presentes no doente a ser tratado. Neste trabalho, o foco será em analisar a habilidade que o O-PGI tem em detetar a posição da zona de queda distal do BP durante a irradiação de fantasmas heterogêneos (antropomórficos), utilizando cintiladores de YAP³ como detetores de partículas posicionados entre os colimadores de tungsténio. Foi desenvolvido um método para deteção do BP em função do perfil de contagens obtidos com a O-PGI. Obteve-se uma precisão na localização da zona de queda distal do BP de 2mm FWHM aquando da irradiação de um fantoma antropomórfico na zona da glândula hipófise com um feixe de prótons com 130 MeV de energia.

Palavras-Chave

Imagiologia de raios gama ortogonais, radioterapia com prótons, colimador multifatias, fantoma antropomórfico.

¹BP, do inglês, *Bragg's peak*

²O-PGI, do inglês, *orthogonal prompt gamma imaging*

³YAP, do inglês, *yttrium aluminum perovskite*

Abstract

Proton therapy (PT) is becoming more and more a means to handle non-metastatic tumours. This is due to the capability of PT to deposit most of the energy of the proton beam in an highly localized region at the end of its range, the Bragg peak (BP). Despite showing promising results, PT is a procedure that is still subject to further improvements since many factors may change the position of the Bragg peak. Due to this fact, several procedures are being developed worldwide, aiming at the monitoring of the PT energy deposition within the predicted Bragg peak location.

The technique being investigated within this work is the so-called orthogonal prompt-gamma imaging (O-PGI) concept. O-PGI is based in detecting the by-products of nuclear reactions occurring between the incoming proton projectiles and patient-nuclei. In the current work, we are focused on analyzing the ability of O-PGI to detect the distal edge position during the irradiation of heterogenous phantoms (anthropomorphic), using yttrium aluminum perovskite (YAP) scintillators as particle detectors positioned in between tungsten septa. A 2 mm FWHM precision of the location of the distal edge region of the BP was obtained when irradiating an anthropomorphic phantom in the hypophysis gland region, with a proton beam with 130 MeV of energy.

Keywords

Orthogonal prompt gamma imaging, proton therapy, multi-slat collimator, anthropomorphic phantom.

Índice

Lista de acrónimos e abreviaturas	xix
Lista de Tabelas	xxi
Lista de Figuras	xxiii
Introdução	1
1 Enquadramento deste trabalho	1
2 Objetivos	1
3 Organização desta dissertação	2
4 Contributo científico	2
1 Motivação para a imagiologia por raios ortogonais na verificação do alcance de prótons	5
1.1 Prototerapia versus Radioterapia com raios-X de megavoltagem	7
1.2 Interação dos prótons com a matéria	7
1.3 Fontes de incerteza de dose	10
1.4 Sistemas de verificação de alcance: estado da arte	13
1.4.1 Tomografia por emissão de positrões	14
1.4.2 Espectroscopia de raios- γ espontâneos	16
1.4.3 Raios- γ espontâneos temporizados	16
	xv

1.4.4	Monitorização do alcance via raios- γ ortogonais	17
1.4.4.1	Estatísticas sobre monitorização de terapia com protões por raios gama-ortogonais	20
1.4.4.2	Configuração do sistema de deteção	21
2	Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico	23
2.1	GEANT4	23
2.2	Fantoma antropomórfico	24
2.3	Procedimento de simulação	25
2.3.1	Irradiação do fantoma com um feixe de protões	25
2.3.1.1	Cenários morfológicos	25
2.3.1.2	Feixe de protões	26
2.3.1.3	Informação guardada nos ficheiros em modo lista	27
2.3.2	Simulação da câmara multi-fatia de raios gama espontâneos	27
2.4	Resultados: análise e discussão	30
2.4.1	Tempos de computação	30
2.4.2	Distribuições de dose simuladas	30
2.4.3	Determinação da janela temporal	31
2.4.4	Perfis de deposição de energia nos cintiladores	36
2.4.5	Análise automática da zona de queda distal do pico de Bragg	37
2.4.6	Obtenção de distribuições gaussianas a partir de histogramas dos pontos de queda distal	38
3	Construção de fantomas digitais a partir de tomogramas computo- rizados de doentes	41
3.1	Tomografia computadorizada	41
3.2	Conversão de informação morfológica para volumes em GEANT4	43
3.3	Redução do número de vóxeis do fantoma	45

3.3.1	Manipulação da dimensão do voxel	47
3.3.2	Fantoma adaptado para um volume cilíndrico	49
3.3.3	Supressão dos voxéis de ar em torno do fantoma	50
3.4	Irradiação do fantoma obtido a partir de tomografia computadorizada .	52
4	Conclusões e trabalho futuro	57
	Bibliografia	59

Lista de acrónimos e abreviaturas

BP: Pico de Bragg
CT: *Computed Tomography*
DNA: Ácido Desoxirribonucleico
DICOM: *Digital Imaging and COmmunications in Medicine*
FWHM: Largura a meia altura
GEANT4: *GEometry And Tracking 4*
HU: *Hounsfield Units*
MATLAB: *MATrix LABoratory*
MCS: *Multiple Coulomb Scattering*
MRI: *Magnetic Resonance Imaging*
NCAT: *NURBS-based cardiac-torso-phantom*
NURBS: *Non-uniform rational basis spline*
NS: *Nuclear Scattering*
O-PGI: *Orthogonal Prompt Gamma Imaging*
PET: *Positron Emission Tomography*
PG: *Prompt Gamma*
PGS: *Prompt Gamma Spectroscopy*
PGT: *Prompt Gamma-ray Timing*
PMMA: Polimetacrilato
PT: Prototerapia
RAM: *Random Access Memory*
RVS: *Range Verification System*
RT: Radioterapia
TOF: *Time-of-flight*
WEL: *Water Equivalent Length*
YAP: *Yttrium Aluminum Peroxide*

Lista de Tabelas

1.1	Resultados do sistema de detecção MSC vs KEC	22
2.1	Estequiometria dos tecidos e estruturas do fantoma NCAT	24
2.2	Parâmetros do colimador multifatia utilizado neste estudo	29
2.3	Parâmetros do ajuste gausseano obtido para cada cenário estudado	40
3.1	Conversão de HU para densidade	44
3.2	Estequiometria dos tecidos e estruturas da CT	45
3.3	Comparação do desempenho de simulação para cada configuração de fantoma	51

Lista de Figuras

1.1	Taxa de incidência e mortalidade de diversos tipos de cancro no mundo, na Europa e em Portugal.	6
1.2	Comparação do nível de profundidade de penetração de dose entre prototerapia e raios-x convencionais	8
1.3	Representação de diferentes heterogeneidades.	11
1.4	Zona de queda distal do pico de Bragg influenciada por diferentes geometrias.	11
1.5	Vista axial da distribuição de dose calculada.	12
1.6	Curvas da profundidade da dose na água para um feixe de prótons com 120 MeV de energia.	13
1.7	Exemplos de variações anatómicas que comprometem a PT.	14
1.8	Representação da PET incorporada na terapia com partículas através de iões de carbono.	15
1.9	Representação da dose fornecida, utilizando a PET incorporado na terapia com iões de carbono.	16
1.10	Esquemática da montagem de um PGS	17
1.11	Esquemática da montagem de um PGT	17
1.12	Representação esquemática da técnica O-PGI	18
1.13	Deposições de dose em três tipos de cérebro diferentes	19
1.14	Espectro temporal das partículas geradas pela interação dos prótons com os tecidos	21

1.15	Espectro de energia para emissões abaixo dos 10 MeV	21
1.16	Configuração dos colimadores multi-fatias e knife-edge.	22
2.1	Representação esquemática do procedimento de simulação utilizado neste estudo	25
2.2	A densidade da zona marcada a cinzento escuro foi alterada, de acordo com o cenário a ser estudado	26
2.3	Representação espacial do feixe utilizado.	28
2.4	Representação temporal do feixe.	28
2.5	Distribuições de dose simuladas	31
2.6	Perfis de dose obtidos para os diferentes casos morfológicos estudados	32
2.7	Mapa de deposição de energia	33
2.8	Análise TOF	34
2.9	Sobreposição de diversos perfis relativos a diferentes janelas temporais de interesse	35
2.10	Perfis O-PGI obtidos para os três cenários morfológicos estudados . .	36
2.11	Regressões lineares da zona de queda distal do pico de Bragg	37
2.12	Exemplo do ponto de queda distal determinado pelo algoritmo de extração automática	38
2.13	Histogramas e respetivas distribuições gaussianas obtidas para os diferentes cenários morfológicos estudados	39
3.1	Exemplos de imagens CT	42
3.2	Reconstrução tridimensional do doente	43
3.3	Curva de calibração de HU para densidade	44
3.4	Resumo do procedimento de conversão de imagens CT para volumes voxelizados no GEANT4	46
3.5	Resultado da conversão das imagens tomográficas em volumes de GEANT4	47

3.6	Exemplo do procedimento de redimensionamento do tamanho do vóxel	48
3.7	Efeito da manipulação do tamanho do vóxel na resolução da imagem	49
3.8	Cada fatia tomográfica foi manipulada para ter uma secção circular	50
3.9	Resultado da supressão de vóxeis de ar, na construção do fantoma voxelizado	51
3.10	Perfis de deposição de energia ao longo do fantoma para cada geometria considerada	52
3.11	Posição do feixe utilizado para irradiar o fantoma voxelizado	53
3.12	Perfis de energia depositada para os feixes de diferentes energias	54
3.13	Perfis de energia depositada para os feixes de diferentes energias	54

Introdução

1 Enquadramento deste trabalho

Este trabalho foi realizado no sentido de comprovar o método imagiológico orthogonal prompt-gamma imaging como uma ferramenta que permita monitorizar o alcance do feixe utilizado na terapia com protões (ou prototerapia, PT). Noutros estudos com o mesmo objetivo, anteriores a esta tese, as simulações efetuadas recorreram a aproximações, com feixes e sistemas de deteção que não representam fidedignamente aquilo que vai ser utilizado em cenários clínicos.

A PT apresenta um grande potencial para tratamento de tumores não metastizados, evitando danos nos tecidos saudáveis que os rodeiam. Existem, no entanto, ainda alguns obstáculos a ultrapassar para que a PT apresente o seu potencial máximo. Um dos maiores obstáculos inerentes à PT são as incertezas associadas à determinação do alcance do feixe de protões no corpo do doente. Com esta incerteza surge a necessidade do desenvolvimento de sistemas *in vivo* de verificação de alcance dos protões.

Os desenvolvimentos realizados neste trabalho permitem avançar a resolução espacial obtida com um sistema de *orthogonal prompt-gamma imaging*.

2 Objetivos

Com este trabalho pretendeu-se analisar o nível de precisão que o sistema O-PGI tem na deteção do alcance do feixe em irradiações de 130 MeV na zona da glândula pituitária. Esta análise foi feita através de simulações de Monte-Carlo efetuadas com o GEANT4 com um sistema de deteção com a configuração de multi-fatias com cintiladores de YAP.

3 Organização desta dissertação

Esta dissertação está dividida em 4 capítulos. No capítulo 1: *Motivação para a imagiologia por raios gama ortogonais* é feita uma pequena introdução ao projeto, onde são mencionadas as taxas de incidência de certos tipos de cancro em Portugal, na Europa e mundialmente. Posteriormente, é feita uma introdução da PT, comparando os efeitos que esta e a radioterapia com raios-X de megavoltagem têm nos tecidos do corpo humano. Em seguida temos uma secção que explica a interação que os prótons têm com a matéria. Aqui são apresentados os efeitos que a matéria tem na velocidade dos prótons e, conseqüentemente, na deposição de dose. Seguimos para o estado da arte, onde são apresentadas algumas das fontes de incerteza de dose, juntamente com a apresentação de sistemas que monitorizam o alcance da PT. Na mesma secção são apresentados os mecanismos básicos do sistema de monitorização por raios gama ortogonais.

Relativamente ao capítulo 2: *Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico*, nele encontramos uma introdução às fases em que o trabalho foi dividido, os materiais e métodos utilizados para o desenvolvimento deste projeto, como o GEANT4 e o fantoma antropomórfico NCAT utilizado para simular o doente. Posteriormente, são apresentados e discutidos os resultados referentes a cada fase em que o trabalho foi realizado.

O capítulo 3: *Construção de fantasmas digitais a partir de tomogramas computadorizados de doentes* retrata a irradiação na cabeça de um fantoma que é o resultado de uma conversão de fatias de tomogramas computadorizados para o GEANT4. Nesta parte é mencionado como é feita a conversão e uma explicação não exaustiva da irradiação neste tipo de fantasmas.

Finalmente, o capítulo 4: *Conclusões e trabalhos futuros*, tem como conteúdo as conclusões obtidas nesta tese bem como sugestões de trabalho futuro.

4 Contributo científico

Ao longo deste projeto, houve a oportunidade de apresentar resultados em diversas conferências e jornadas nacionais e internacionais. Assim, parte do trabalho desenvolvido durante este projeto foi apresentado na *LIP Mini School for Particle Therapy*, Lisboa, no *15th International Symposium on Radiation Physics* em Kuala-Lumpur, Malásia, no *2022 Monte Carlo techniques for Medical Applications*

na Antuérpia, Bélgica, e nas Jornadas do LIP 2022 em Coimbra. Serão ainda apresentados resultados em Novembro de 2022, na *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference* em Milão, Itália. Pelo motivo da maioria destes encontros científicos serem internacionais, algumas imagens e/ou tabelas serão apresentadas em inglês, ao longo deste relatório.

Motivação para a imagiologia por raios ortogonais na verificação do alcance de prótons

Ao longo dos anos, o cancro tem sido uma doença sujeita aos esforços da comunidade científica para o desenvolvimento de um procedimento que lide com esta doença. Na Figura 1.1, são representadas as taxas de incidência e as taxas de mortalidade de diversos tipos de cancro no mundo, Europa e Portugal [1].

Apesar de ser uma área de constante evolução, as metodologias mais utilizadas são a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia. A radioterapia (RT¹) depende da utilização de partículas altamente energéticas para a destruição de células cancerígenas. A radiação utilizada neste processo causa quebras nas cadeias de DNA das células cancerígenas, impedindo a sua divisão celular, erradicando-as tanto quanto possível [2]. Contudo, existe uma probabilidade de as mesmas recuperarem, retomando as suas funções. Este método possui como alguns dos efeitos secundários: queimaduras, fadiga, perda de cabelo, enjoos entre outros [3].

Todos estes métodos, apesar de reconhecidos e comumente utilizados têm em comum como efeito secundário, o comprometimento de tecidos saudáveis. Contrariamente, a prototerapia (PT²), devido à libertação altamente localizada de energia devido ao pico de Bragg (BP³), tem efeitos secundários menores nos tecidos vizinhos saudáveis quando comparado com as metodologias acima mencionadas.

Não obstante, a PT apresenta obstáculos do teor científico e financeiro. As cir-

¹RT, do inglês, *radiation therapy*

²PT, do inglês, *proton therapy*

³BP, do inglês, *Bragg peak*

1. Motivação para a O-PGI na verificação do alcance de protões

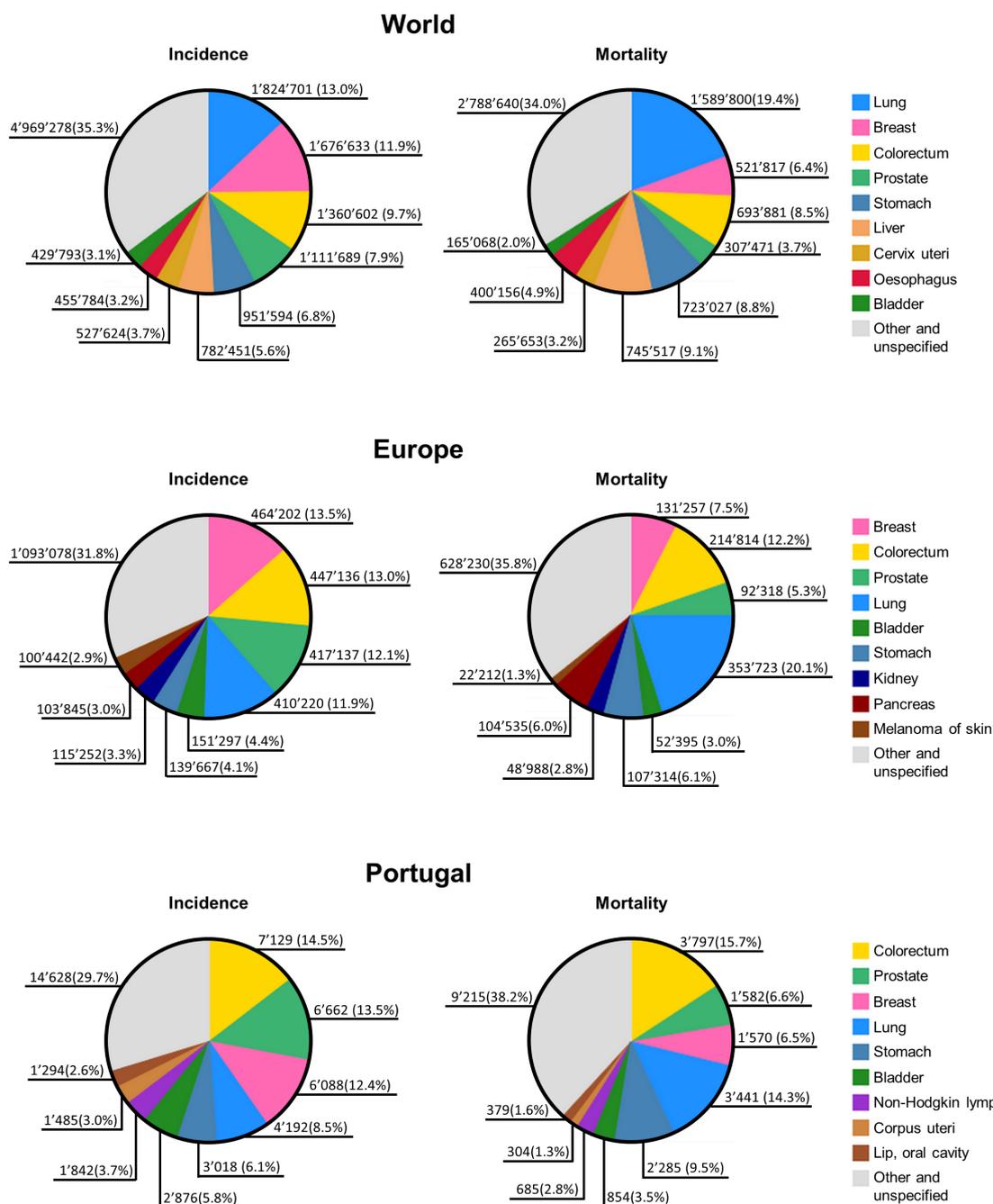


Figura 1.1: Taxa de incidência e mortalidade de diversos tipos de cancro no mundo, na Europa e em Portugal [1].

cunståncias no contexto financeiro baseiam-se no facto do preço de um tratamento de PT ser o dobro/triplo do preço de um tratamento de radioterapia (RT) normal [4]. Relativamente aos obstáculos do contexto científico, a PT, apesar de promissora tem como barreira, a monitorização do alcance do seu feixe. O único sistema de monitor-

ização de alcance (RVS⁴) utilizado no passado em cenários clínicos é a tomografia por emissão de pósitrons em feixe (PET⁵) [5], outros estão em desenvolvimento como poderemos ver posteriormente, no entanto, nesta dissertação, o RVS a ser apresentado é o O-PGI⁶.

1.1 Prototerapia versus Radioterapia com raios-X de megavoltagem

De acordo com MD Anderson Cancer Center *et al.* [6], a ideia de PT surgiu em 1946, como resultado do trabalho de Robert R. Wilson, que sugeriu pela primeira vez a utilização do pico de Bragg para tratamento de tumores profundos.

A prototerapia entrega altas doses de energia a tumores não-metastizados, que devido a razões radiobiológicas é feita de uma forma fraccionada. Como poderemos ver adiante, a PT necessita de melhorias ao evitar possíveis casos em que o sucesso do procedimento é comprometido por diversos fatores, inclusive biológicos devido a flutuações anatómicas/fisiológicas do doente, entre outros (secção 1.3).

A principal vantagem da PT relativamente aos métodos radioterapêuticos convencionais (raios-X de megavoltagem) é a capacidade que a PT tem de atuar sobre o tumor presente na zona-alvo, salvaguardando em muito grande parte os tecidos vizinhos saudáveis. Esta deposição de dose altamente localizada deve-se ao BP. Na Figura 1.2 é visível a profundidade de deposição de dose na prototerapia e a forma como esta tem efeito na zona alvo, deixando ilesos os tecidos vizinhos que se encontram posicionados distalmente relativamente ao pico de Bragg.

1.2 Interação dos prótons com a matéria

Para compreender o processo que é o O-PGI é necessário, primeiramente, compreender as interações entre as partículas e as consequências das mesmas nos resultados, sucesso e eficácia deste procedimento. Inicialmente, será importante referir que a energia dos feixes de prótons utilizados na PT varia entre os 50 e 230 MeV, dependendo da região corporal a ser irradiada, traduzindo este intervalo para WEL⁷ estaremos a falar de um intervalo aproximadamente entre os 2 e os 30 cm [8].

⁴RVS, do inglês, *range verification system*

⁵PET, do inglês, *positron emission tomography*

⁶O-PGI, do inglês, *orthogonal prompt gamma imaging*

⁷WEL, do inglês, *water equivalent length*

1. Motivação para a O-PGI na verificação do alcance de prótons

O corpo humano é uma estrutura heterogênea no que toca à diversidade atômica presente nos seus tecidos. Durante a PT, os prótons presentes no feixe a ser disparado interagem com os átomos presentes nos tecidos do paciente, sendo, desta forma, suscetíveis a interações de Coulomb e a reações nucleares. Das possíveis interações de Coulomb, as inelásticas são a fonte primária de perda de energia por parte dos prótons. A equação de Bethe-Bloch representa a taxa de perda de energia dos prótons em função do poder de paragem dos tecidos e da quantidade de energia libertada por x de comprimento num determinado meio (Eq. 1.1) [9].

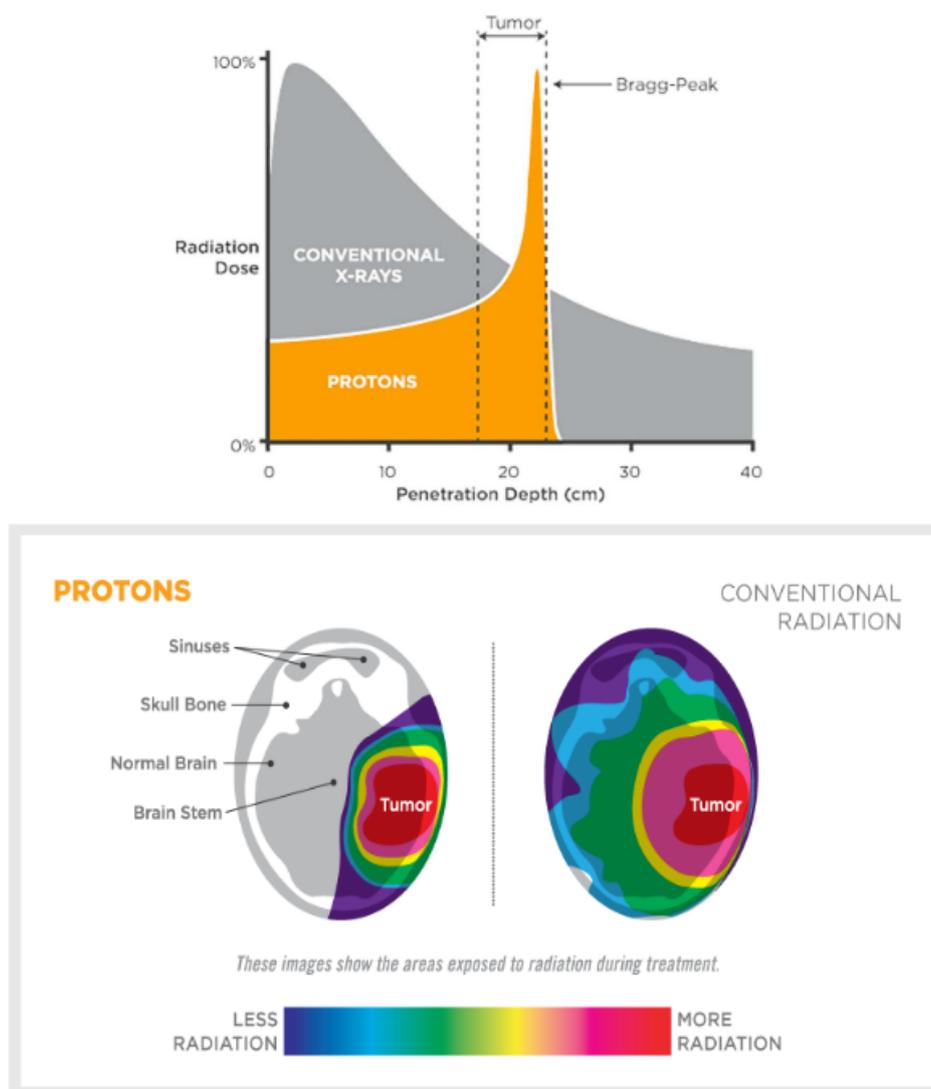


Figura 1.2: Cima: Comparação do nível de profundidade de penetração de dose entre prototerapia e raios-x convencionais. **Baixo:** Efeitos da radiação em tecidos vizinhos, recorrendo à PT (esquerda) e aos Raios-X convencionais (direita). Adaptado de [7].

$$D(x) = -\frac{dE}{\rho dx} \cdot \Phi(x) \quad (1.1)$$

Na Equação 1.1, D representa a dose depositada no meio, cuja densidade é representada através de ρ , usando um feixe com fluência Φ em que $-\frac{dE}{dx}$ é o poder de paragem dos tecidos presentes no meio. Durante este processo, quando a distância entre as partículas em colisão é menor que o raio dos átomos alvo e a energia dos protões é alta o suficiente para ultrapassar a barreira de Coulomb, existe uma probabilidade de o protão raspar num núcleo, deixando-o intacto, mas num estado excitado. O núcleo agora num estado excitado, decai numa escala de tempo na ordem dos poucos nanosegundos [9]. No processo de decaimento, raios gama espontâneos, neutrões entre outras partículas são emitidos do corpo do doente. Para a técnica a ser discutida nesta dissertação os PG são quem demonstra a maior importância na determinação do alcance do feixe.

Após esta breve explicação do efeito da densidade dos tecidos na velocidade do feixe, torna-se importante referir qual a definição de alcance de protões. O alcance é definido como a distância em que um protão perde a sua energia na totalidade, depois desta perda de energia, não há mais deposição de dose ao longo do feixe. Segundo J.M.Verburg *et al.* [10], considerando o alcance médio R de um protão disparado a energia E e x como o comprimento do material a ser atravessado obtemos a Equação 1.2.

$$R = \int_0^E \frac{1}{-\frac{dE}{dx}} dE \quad (1.2)$$

O alcance médio determinado nesta equação indica a profundidade em que 50% dos protões presentes no feixe param. Não obstante, devido a flutuações estatísticas e a todas as interações que ocorrem no processo, nem todas os protões disparados com o mesmo nível de energia têm o mesmo alcance, gerando incertezas na precisão de localização do pico de Bragg. Em cenários clínicos, o alcance de um feixe é definido relativamente a um determinado ponto na distribuição de dose, este ponto, normalmente, localiza-se na zona distal da dose máxima a 80% da mesma. Este ponto coincide com a média do alcance do feixe.

1.3 Fontes de incerteza de dose

O crescimento no interesse na prototerapia, baseia-se no facto do procedimento não comprometer tecidos saudáveis, afetando maioritariamente a zona alvo. Todavia, para conseguirmos aproveitar o máximo que esta metodologia tem para oferecer será importante referir quais as fontes de incerteza para podermos ter a noção dos desafios necessários a enfrentar para que a PT tenha o seu potencial maximizado. Este procedimento está sujeito a incertezas do carácter físico e biológico, algumas das quais vão ser descritas nesta secção.

O planeamento de tratamento de doses de prototerapia mais comercializados baseiam-se em métodos de cálculos de dose analíticos, com os sistemas de planeamento de tratamento baseados no método Monte-Carlo a tornarem-se cada vez mais populares e utilizados pela comunidade científica. Os cálculos de dose feitos via métodos analíticos têm o alcance do feixe representado através da água, e, segundo M. Uriet *et al.* [11] esta representação não tem em atenção as heterogeneidades presentes no corpo humano, a geometria dos tecidos/órgãos e as variações de densidade associadas às transições de tecidos, por exemplo, transição tecido mole para tecido esquelético.

Sawakuchi *et al.* [12] testaram o efeito que as heterogeneidades nas densidades têm na zona de queda distal do pico de Bragg. Para tal, foram contabilizadas as múltiplas dispersões de Coulomb (MCS⁸) e as dispersões nucleares (NS⁹). Na Figura 1.4 podemos ver as consequências que as irradiações de 220 MeV nas geometrias representadas na Figura 1.3 têm na deposição de dose, podendo observar-se um comportamento em que a largura correspondente à zona de queda distal do pico de Bragg aumenta à medida que a complexidade geométrica aumenta também. Este comportamento observado é mais destacado em estruturas regulares. Não obstante, quando estamos perante estruturas complexas como o crânio, o comportamento do feixe não é o mesmo. As interfaces de tecidos moles-duros causam algum desequilíbrio no alcance do feixe, o efeito destas no alcance do feixe é analisado em H. Paganetti *et al.* [13] em que a dispersão de Coulomb na interface tecido mole-tecido esquelético, na penumbra, gerou uma alteração no alcance do feixe, alterando uma pequena parte da zona de queda distal do pico de Bragg [14]. O cenário previamente referido é apresentado na Figura 1.5. Com estas observações é possível afirmar que os métodos analíticos têm dificuldade na capacidade de prever o efeito que as interações

⁸MCS, do inglês, *multiple Coulomb scattering*

⁹NS, do inglês, *nuclear scattering*

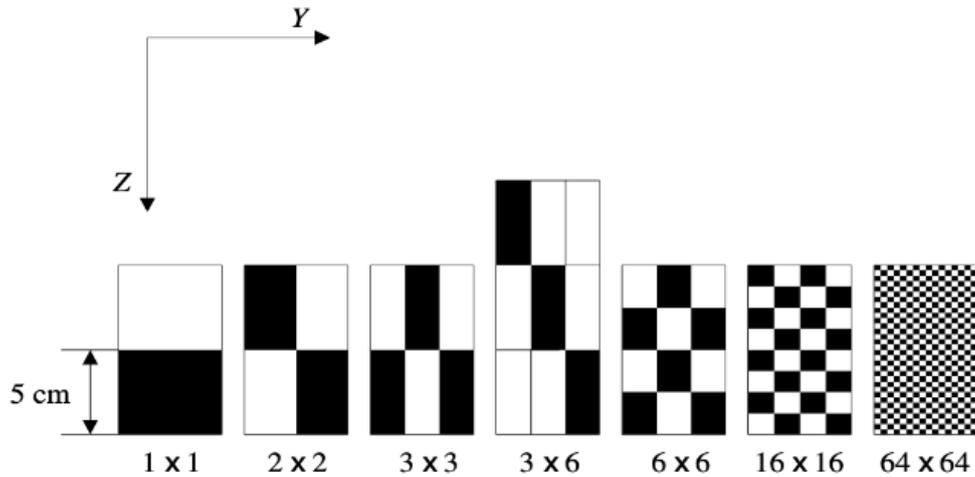


Figura 1.3: Representação das heterogeneidades estudadas em [12]. As regiões marcadas a preto representam osso, enquanto as zonas marcadas a branco, o ar. O eixo do feixe é na direção z [12].

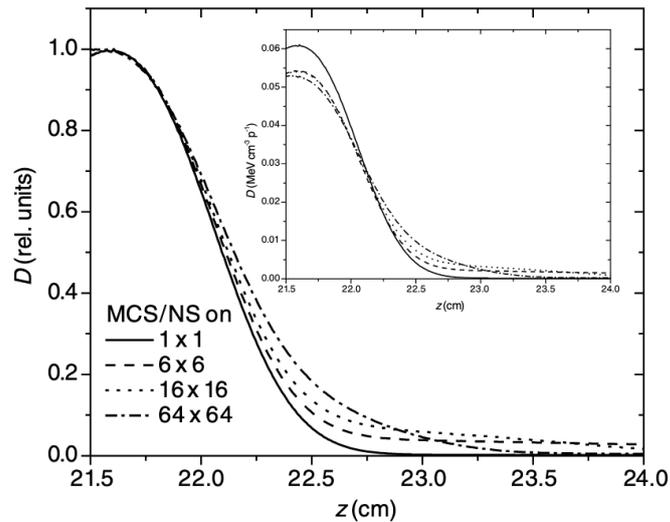


Figura 1.4: Zona de queda distal do pico de Bragg normalizada, resultante de uma irradiação de 220 MeV a ser disparada em diferentes geometrias. Para estas simulações, foram tidas em conta as múltiplas dispersões de Coulomb (MCS) e dispersões nucleares (NS). [12]

de Coulomb têm no alcance do feixe, pois não conseguem replicar na totalidade a complexidade geométrica de certas zonas do corpo.

Uma das fontes de incerteza associada à determinação do alcance do feixe utilizado em PT é relativo ao método Monte-Carlo, mais especificamente, à componente física envolvida no mesmo. É importante mencionar que este método foi desenvolvido para

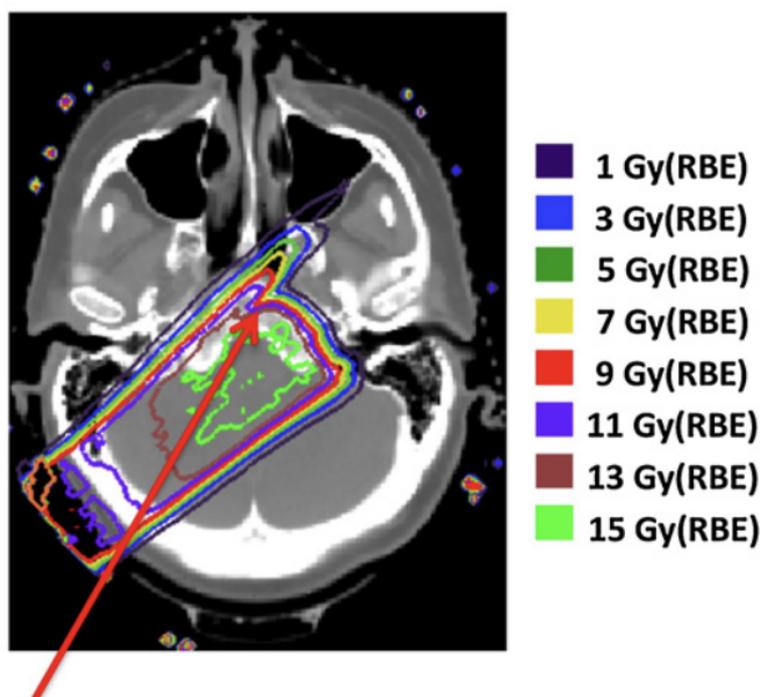


Figura 1.5: Vista axial da distribuição de dose calculada, recorrendo ao sistema Monte-Carlo, sendo que a seta vermelha representa a diferença no alcance gerada pela interface de densidades. Esta imagem foi adaptada de [13].

toda uma variedade de aplicações, culminando num grande leque de partículas e energias ao dispor do utilizador. Desta forma, torna-se importante os utilizadores reconhecerem a importância da utilização de modelos matemáticos e configurações físicas corretas, pois uma das incertezas no alcance da PT geradas através da utilização deste método podem ter origem na implementação errada de interações físicas via modelos teóricos e/ou interpolações de dados experimentais [14]. Por exemplo, a equação de Bethe-Bloch fornece informação bastante importante da deposição de dose da PT em função do meio onde a mesma está a atuar, sendo que uma das variáveis que apresenta uma grande importância é a energia de excitação do meio. Segundo ICRU *et al.* [15], a energia de excitação da água é de 75 ± 3 eV, em Janni *et al.* [16], a mesma energia para o mesmo meio é de 80 ± 2 eV. Estas discrepâncias ao determinar valores das variáveis geram incertezas significativas na determinação do alcance do feixe que podem ser observadas na Figura 1.6.

Do carácter biológico existem diversas fontes geradoras de incerteza. Estas baseiam-se em flutuações anatómicas ou flutuações fisiológicas. Alguns dos fatores biológicos

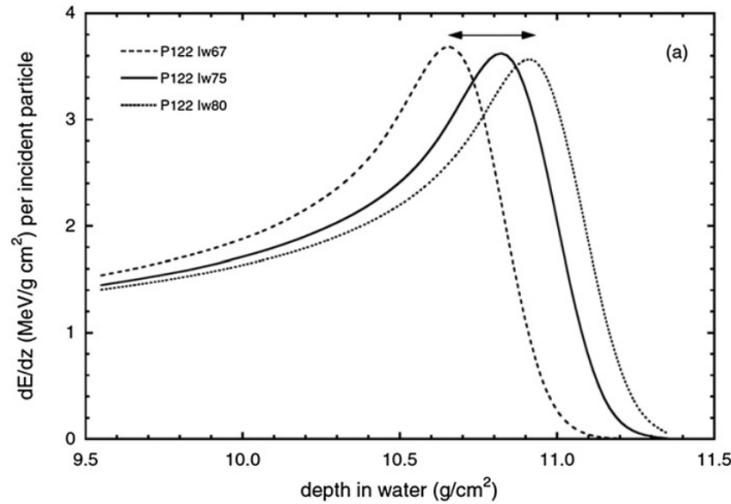


Figura 1.6: Curvas da profundidade da dose na água para um feixe de prótons com 120 MeV de energia, assumindo as energias de excitação do meio como 67, 75 e 80 eV. Retirado de [10]

que causam estas incertezas são: regressão/progressão do tumor, formação de edemas devido aos efeitos da radiação, falhas no posicionamento do paciente, esvaziamento/preenchimento de cavidades anatómicas [17–21].

Nos exemplos apresentados na Figura 1.7, estão representados casos em que as alterações anatómicas/fisiológicas influenciam a posição do órgão-alvo e a densidade do seu tecido, e, conseqüentemente, o alcance do feixe. As alterações anatómicas são mais frequentes em casos de flutuação de peso, ou mudanças no posicionamento da estrutura óssea. As alterações do caráter fisiológico exigem mudanças na energia do feixe utilizado, pois como poderemos ver mais à frente, a densidade dos tecidos tem influência na velocidade das partículas a serem disparadas, tendo influência, conseqüentemente, na dose depositada.

Todos os fatores previamente mencionados causam variações no alcance previsto, culminando em incertezas relativas à determinação do alcance do feixe utilizado na PT. Assim, surge a necessidade do desenvolvimento de métodos imagiológicos que permitam a monitorização deste alcance, ou mais conhecido por RVS.

1.4 Sistemas de verificação de alcance: estado da arte

Nesta secção será descrita a técnica O-PGI bem como outros métodos de RVS. Primeiramente, será importante referir quais as maiores restrições deste tipo de

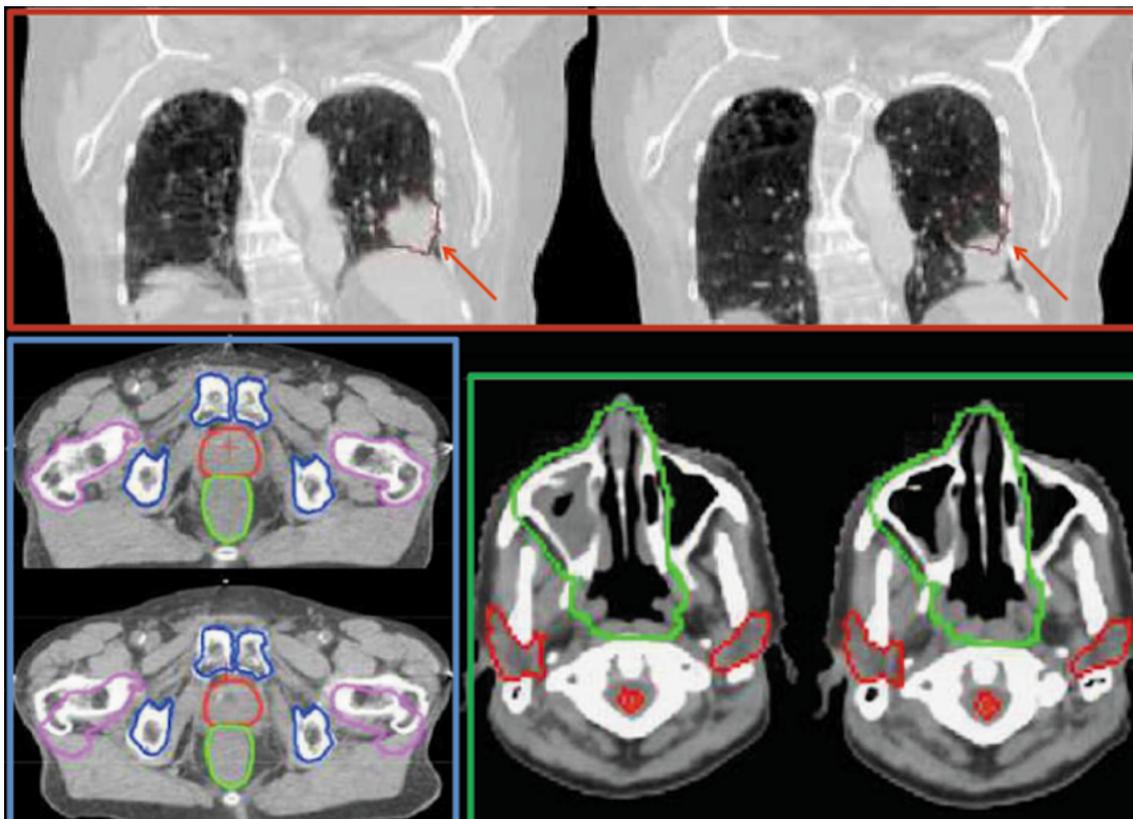


Figura 1.7: Exemplos de variações anatômicas que comprometem a PT. Cima: regressão/progressão de um tumor na região pulmonar. Canto inferior esquerdo: falha no posicionamento do paciente. Canto inferior direito: Preenchimento/esvaziamento de cavidades anatômicas [22].

sistemas: O processo de posicionamento do RVS e a recolha de dados deve ter a mesma duração da permanência do doente no decorrer do tratamento [23].

Em todo o tipo de terapias que recorrem ao uso de partículas carregadas, o feixe utilizado para dentro do corpo do doente. Desta forma, todas as técnicas RVS dependem de sinais secundários, sinais estes que são originados a partir do feixe inicial. Estes sinais são emitidos através corpo do doente, contendo informação crucial sobre a localização/alcance do feixe primário.

1.4.1 Tomografia por emissão de positrões

Um dos primeiros RVS in-vivo a ser desenvolvido e utilizado em cenários clínicos foi o PET, primeiramente utilizado em 1997. Em Enghardt *et al.* [5], a irradiação foi feita com iões estáveis (^{12}C). O feixe que interage com os átomos-alvo produz fragmentos radioativos de β^+ . O próprio projétil pode sofrer reações nucleares, tornando-se

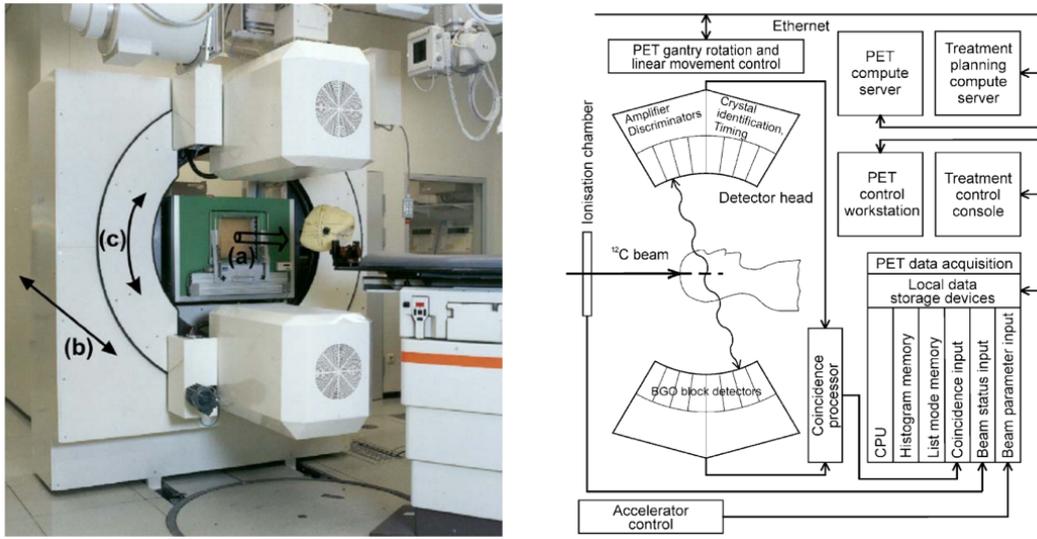


Figura 1.8: Representação da PET incorporada na terapia com iões de ^{12}C . [5]

radioativo, e decaindo através de radiação β^+ . A radioatividade resultante deste procedimento existe como consequência de cada irradiação, providenciando uma opção mais cara que o resto das opções disponíveis para a PET. Demonstrou-se também que os maiores emissores de positrões são ^{11}C com 20 minutos de meia-vida, ^{15}O com 2 minutos de meia-vida e, finalmente, ^{10}C com 19 segundos de meia-vida. Nos três casos, vemos pelo menos dois casos em que os tempos de meia-vida são relativamente curtos, traduzindo numa densidade de atividade baixa. Para colmatar este problema torna-se necessário a incorporação de um sistema PET adaptado à terapia com iões de ^{12}C (Figura 1.8). Para esta ser bem-sucedida, a PET teria de começar a funcionar no início do tratamento, acabando após o mesmo, melhorando, desta forma, a qualidade das imagens resultantes. Contudo, esta opção demonstra diversos obstáculos como a sua complexidade técnica e logística e baixo SNR¹⁰.

Na Figura 1.9 é visível o planeamento de uma irradiação na base de um crânio, na imagem mais à esquerda, os iões de carbono não devem alcançar a porção inicial do tronco cerebral, na imagem central é retratada a previsão da atividade de β^+ . Comparando esta a imagem à direita, conclui-se que existem poucas diferenças entre o comportamento previsto e o comportamento medido.

Como referido previamente, o O-PGI não é o único RVS que existe, neste secção, serão descritos os outros RVS desenvolvidos, importante referir que estes ainda não são utilizados em cenários clínicos.

¹⁰SNR, do inglês, *signal-to-noise ratio*

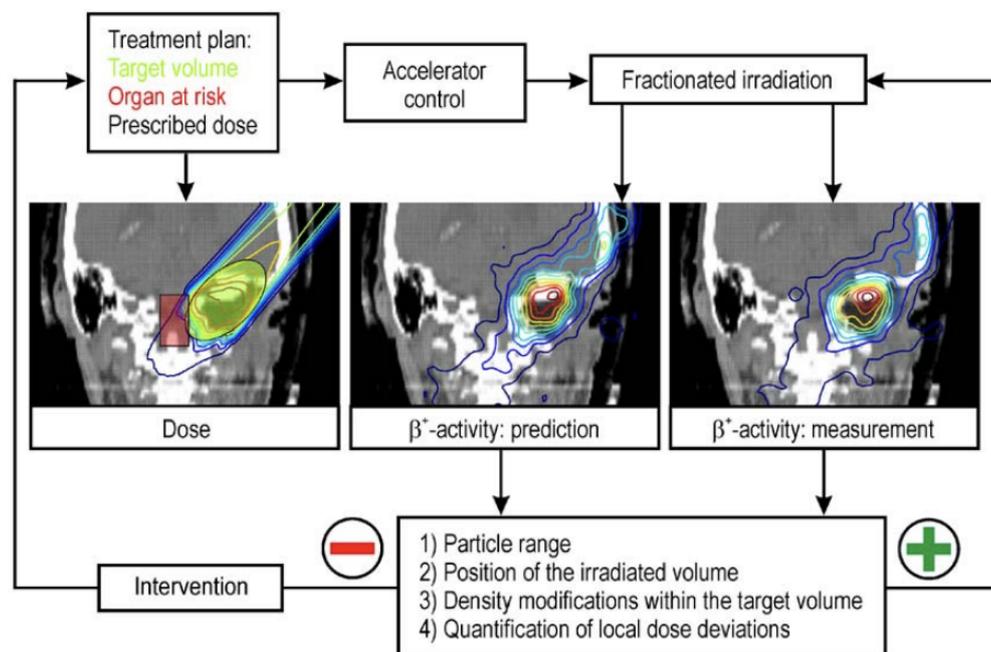


Figura 1.9: Esquerda: representação da dose fornecida. Centro: atividade prevista das partículas radiativas. Direita: atividade medida das partículas radioativas. Estas imagens foram obtidas por PET incorporado na terapia com iões de ^{12}C . [5]

1.4.2 Espectroscopia de raios- γ espontâneos

A espectroscopia de raios-gama espontâneos (PGS¹¹) monitoriza o alcance do feixe de prótons via linhas discretas de PG através das interações protónicas com os isótopos ^{12}C e ^{16}O . Este sistema, quando otimizado determina tanto o alcance dos prótons como a composição da matéria irradiada. O PGS consiste numa montagem algo complexa, sendo constituído por colimadores pesados (feitos de tungsténio), diversos detetores de $\text{LaBr}_3:\text{Ce}$ e um sistema de aquisição de dados (Figura 1.10);

1.4.3 Raios- γ espontâneos temporizados

O sistema raios- γ espontâneos temporizados (PGT¹²) determina o alcance do feixe através de perfis temporais resultantes dos raios PG. A esquemática deste RVS é apresentada na Figura 1.11. Este sistema em específico faz medidas do TOF¹³ (representa a diferença entre o instante em que uma partícula é detetada e o instante em que o próton é disparado) dos PG. Neste processo, a largura do pico temporal revela

¹¹PGS, do inglês, *prompt gamma spectroscopy*

¹²do inglês, *prompt gamma timing*

¹³TOF, do inglês, *time-of-flight*

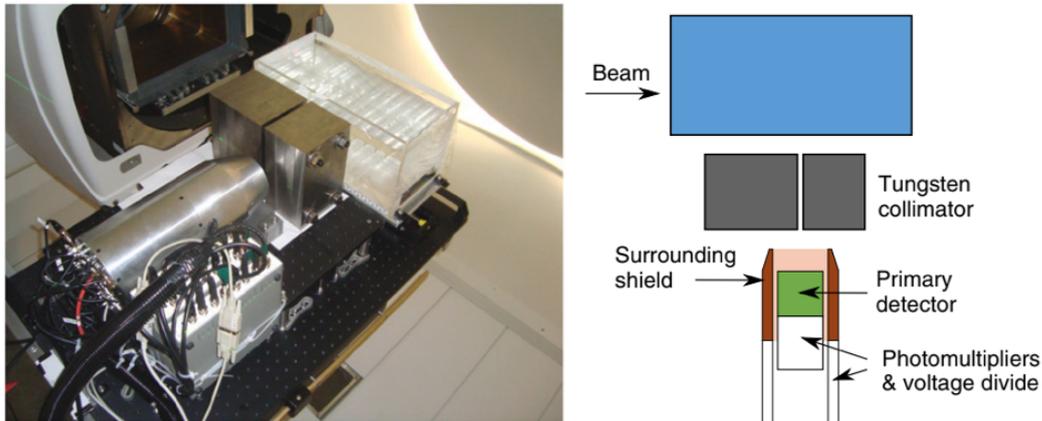


Figura 1.10: Esquemática da montagem de um PGS que contém um detetor de raios gama espontâneos, colimadores, e um fantoma que representa água na cama do doente. [24]

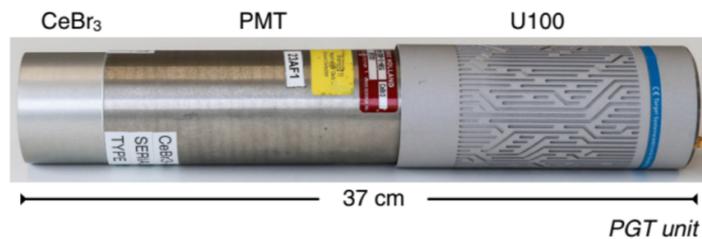


Figura 1.11: Dispositivo de deteção, contém cristais de $CeBr_3$ ligados a um tubo fotomultiplicador (PMT) e um espectrómetro digital U100, culminando numa unidade PGT com 37 cm de comprimento. [25]

alterações no espectro esperado do sistema PGT. Estas alterações são consequência de possíveis causas de erro como cavidades de ar no dispositivo representado na Figura 1.11. Estas alterações previamente referidas fornecem informações importantes para a determinação do alcance do feixe no corpo do doente através de cálculos da cinética das partículas.

As duas metodologias previamente referidas têm em comum o tipo de tecnologia de deteção utilizado. As diferenças baseiam-se: (1) na energia dos PG no método PGS e (2) no tempo de deteção em PGT.

1.4.4 Monitorização do alcance via raios- γ ortogonais

Durante a PT, os prótons presentes no feixe interagem com os núcleos atómicos dos tecidos do corpo do paciente. Esta interação deixa os núcleos num estado excitado,

1. Motivação para a O-PGI na verificação do alcance de protões

e como visto na secção 1.2, o decaimento deste núcleo num estado excitado resulta na emissão de várias partículas a partir do corpo do doente, entre estas, os raios- γ espontâneos, ou PG. A emissão destas partículas é isotrópica, todavia, para efeitos de monitorização de alcance, só aquelas que são emitidas perpendicularmente à direção do feixe é que são detetadas [26]. A esquemática desta técnica está representada na Figura 1.12.

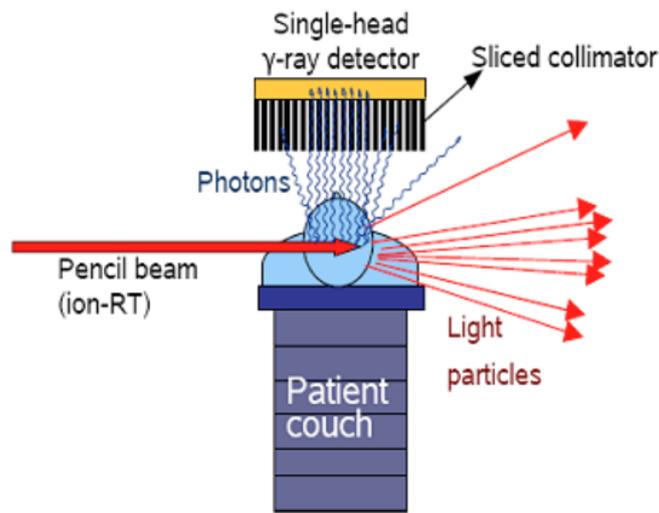


Figura 1.12: Representação esquemática da técnica O-PGI. [26]

Relativamente às fontes de incerteza, em [26] foi abordado mais diretamente o fator de alteração de densidade perante a formação de edemas devido aos efeitos da radiação. Para tal, foram irradiados 3 tipos de cérebros: um cuja densidade possui um valor considerado normal ($\rho = 1.040 \text{ g.cm}^{-3}$), outro com densidade baixa, hipodenso ($\rho = 1.000 \text{ g.cm}^{-3}$) e, finalmente um com densidade alta, hiperdenso ($\rho = 1.082 \text{ g.cm}^{-3}$). Após a simulação do tratamento, verificou-se uma diferença de $\pm 2 \text{ mm}$ no local de deposição do pico de Bragg entre os três tipos de cérebro (Figura 1.13).

A partir destes resultados podemos averiguar o efeito que a densidade dos tecidos tem na deposição de dose. Considerando a irradiação no cérebro cuja densidade é normal como a linha de base, podemos esperar que ao utilizar a mesma energia no feixe nos 3 casos, a dose no caso hiperdenso fique depositada relativamente atrás da baseline, isto pois é requerida mais energia para o feixe de protões alcançar o alcance da dose depositada relativa à irradiação em que o tecido alvo possui densidade normal. No caso do cérebro hipodenso, sendo a densidade menor, o alcance do feixe é superior àquilo que é esperado. A influência que os tecidos têm nas deposições de partículas

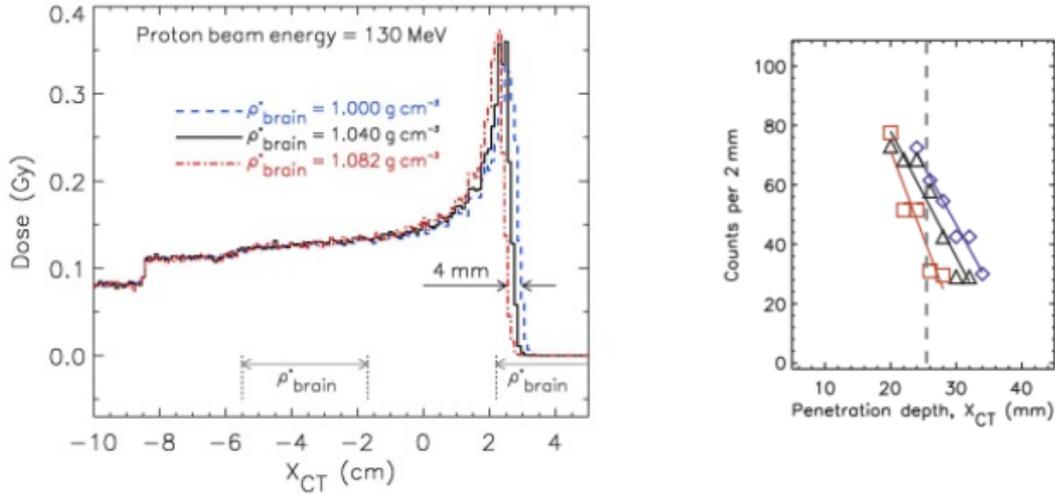


Figura 1.13: **Esquerda:** representação do BP para os três tipos de tecidos a serem estudados. **Direita:** *data points* da zona distal de queda para o tipo de cérebro a ser irradiado [26].

em feixes com partículas carregadas é representada na Equação 1.3 apresentada em Nikjoo *et al.* [27]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 z^2 n Z}{m_0 v^2} \times \ln \frac{2m_0 v^2}{I_{avg}}. \quad (1.3)$$

Nesta expressão, ez é a carga da partícula, v a velocidade para atingir um alvo cuja densidade eletrônica é representada por n , a massa do elétron no estado fundamental m_0 , Z o número atômico do material que está a desacelerar/travar o feixe e I_{avg} a média do potencial de excitação. Com a Equação 1.3 conseguimos relacionar a densidade dos tecidos com a capacidade que os mesmos têm em influenciar a travagem do feixe, com a mesma conseguimos estabelecer uma relação de proporcionalidade inversa entre a velocidade dos prótons e a deposição dos mesmos, assim, à medida que a velocidade diminui, a deposição aumenta. Em Nikjoo *et al.* [27] é apresentada também a Equação 1.4 que fornece informação sobre o efeito que a ionização tem nas partículas carregadas dos feixes.

$$\frac{dE}{dx} = 2\kappa \left\{ \ln \frac{E_{kin}^{max}}{I} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right\} \quad (1.4)$$

$$\kappa = 2N_A r_e^2 m_e c^2 Z^2 \frac{Z}{A} \cdot \frac{1}{\beta^2} \quad (1.5)$$

Nas Equações 1.4 e 1.5 são apresentadas diversas variáveis como z que representa a carga das partículas no feixe, Z representa a carga do material absorvente, A o número de massa do material absorvente, m_e massa do eletrão, c a velocidade da luz, N_A o número de Avogadro, r_e o raio clássico do eletrão, β a velocidade da partícula dividida por c , E_{kin}^{max} o máximo de energia transferível para um eletrão atómico, I a energia de excitação média do material alvo, e δ , o parâmetro de densidade. Recorrendo à equação 1.5 e considerando a carga do protão como 1, ou seja $z=1$, e a interação do mesmo ser feita com a água surge a equação 1.6

$$\frac{dE}{dX} = 0.16 \cdot \frac{1}{\beta^2} \ln \frac{E_{kin}^{max} [eV]}{100} \left[\frac{MeV}{cm} \right] \quad (1.6)$$

A Equação 1.6 permite-nos concluir que para um feixe de 200 MeV, a perda de energia através da ionização é de 4.2 MeV/cm na superfície do corpo do doente e 20 MeV/cm mais perto do final do seu alcance [28].

1.4.4.1 Estatísticas sobre monitorização de terapia com protões por raios gama-ortogonais

Não existem expressões que representem quantitativamente a proporção de PG emitidos para protões disparados. Todavia, existem representações que mostram o espectro de partículas emitidas como consequência da interação dos protões com os átomos presentes nos tecidos humanos. Através da Figura 1.14, concluímos que os PG não são o único resultado da interação protão-núcleos dos tecidos. Através da discriminação do TOF podemos distinguir as partículas detetadas, reduzindo o ruído, monitorizando com maior sucesso o alcance do feixe de protões. Para além disto, existe uma correlação entre as emissões PG e a desexcitação de isótopos, cujo estado excitado é resultante das interações inelásticas de Coulomb [29].

A Figura 1.15 contém picos que representam a desexcitação de várias espécies atómicas, 2,32 MeV relativo à desexcitação de ^{14}N , 4,44 MeV relativo à desexcitação de ^{12}C , 5,25 MeV para ^{15}O e 6,13 MeV para ^{16}O . A emissão PG relativa à desexcitação de ^{16}O é mais energética, pois este isótopo é o emissor PG que existe em maior abundância nos tecidos do corpo humano, para contextualizar, $1,64 \times 10^7$ PG são emitidos por grama de ^{16}O por Gy de dose depositada no tecido-alvo [31].

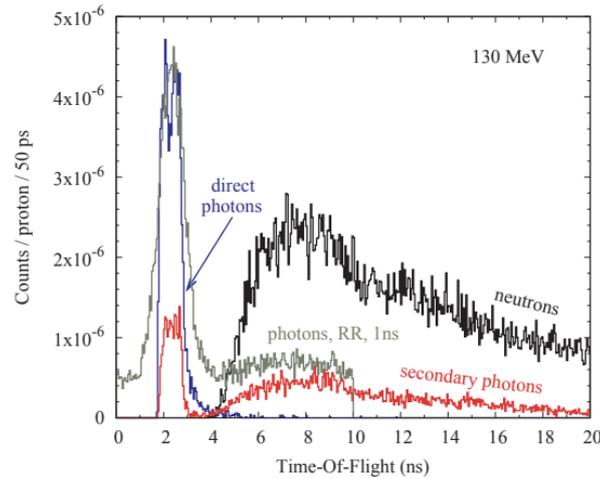


Figura 1.14: Simulação do espectro temporal das partículas criadas através das interações dos prótons com os tecidos localizados na cabeça. Em análise está a contagem de partículas por próton por 50 ps [26].

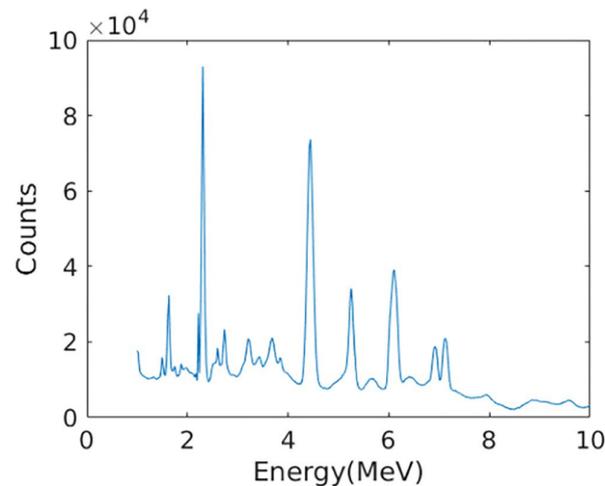


Figura 1.15: Espectro de energia para emissões abaixo dos 10 MeV [29].

1.4.4.2 Configuração do sistema de detecção

A escolha da geometria de detecção é um passo importante para a realização deste trabalho, a escolha do mesmo foi fundamentada por Lin *et al.* [30]. Nesta referência, duas diferentes geometrias foram testadas e, posteriormente, comparadas, utilizando o fantoma de polimetilacrilato (PMMA). As configurações comparadas foram o colimador multi-fatias e o colimador *knife-edge* representados na Figura 1.16.

Na Tabela 1.1 é feita a comparação entre os resultados obtidos para ambas as geometrias apresentadas na Figura 1.16, foram feitos testes para as irradiações de 50, 100 e 160 MeV exibindo resultados para diversas variáveis: o pico que é relativo à

1. Motivação para a O-PGI na verificação do alcance de protões

contagem de fótons, o delta que relaciona o nível de energia utilizado com o quão suscetível o sistema é para erros na determinação do alcance do feixe, a linha de base refere-se ao nível de ruído causado pela interação dos raios gama com o colimador, e a variação na determinação do alcance representado por $\Delta\text{Alcance}$ (as unidades para o pico e linha de base são: contagens $\times 10^{-7}/\text{protão}/\text{mm}$). Apesar das semelhanças nos resultados evidenciados na Tabela 1.1, o colimador *knife-edge* torna-se pouco viável em situações em que ocorrem alterações no alcance do feixe, enquanto que a configuração multi-fatias é mais suscetível à contaminação de neutrões nos resultados. Porém, a configuração de deteção utilizada para o trabalho apresentado nesta dissertação é a configuração correspondente ao colimador multi-fatias. As razões que levaram à escolha desta configuração baseiam-se no facto de a mesma permitir uma diferenciação através do TOF dos PG e dos neutrões, para além disso, a configuração em causa possibilita a observação e o registo de todo o campo de visão, podendo, assim, diferenciar os BP posicionados a várias distâncias entre si.

Tabela 1.1: Resultados obtidos para ambas as configurações. Dados de [30].

Configuração	Energia(MeV)	Pico	Delta(mm)	Baseline	$\Delta\text{Alcance}(\text{mm})$
Colimador multi-fatias	50	$1,62 \pm 0,17$	$12,00 \pm 1,41$	$0,28 \pm 0,01$	$-0,62 \pm 0,55$
	100	$1,33 \pm 0,15$	$11,20 \pm 3,63$	$2,46 \pm 0,08$	$0,22 \pm 1,82$
	160	$1,30 \pm 0,29$	$6,40 \pm 11,78$	$6,71 \pm 0,10$	$-0,47 \pm 1,58$
Colimador <i>knife-edge</i>	50	$4,25 \pm 0,10$	$32,80 \pm 2,28$	$0,46 \pm 0,02$	$5,38 \pm 1,52$
	100	$5,81 \pm 0,14$	$35,60 \pm 0,89$	$2,58 \pm 0,02$	$0,82 \pm 1,41$
	160	$4,95 \pm 0,09$	$35,60 \pm 0,89$	$7,37 \pm 0,01$	$-1,47 \pm 1,41$

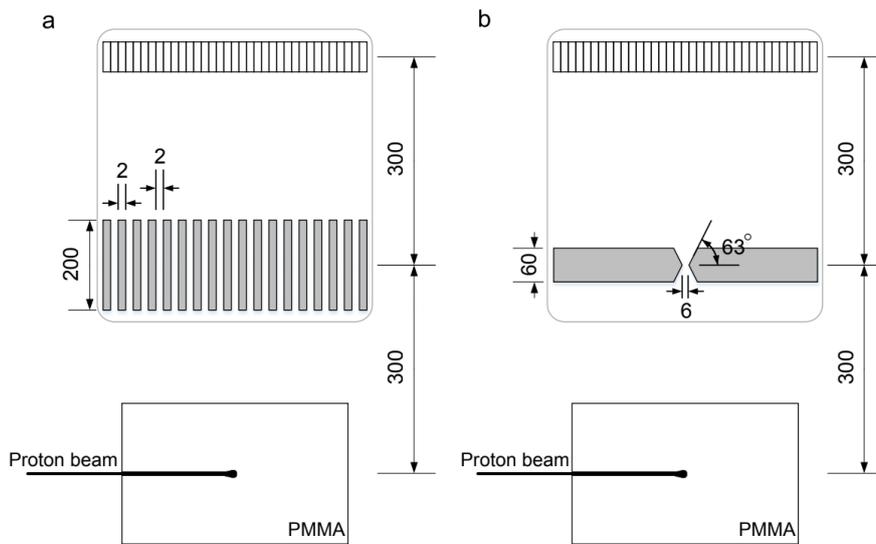


Figura 1.16: Esquerda: configuração do colimador multi-fatias. Direita: configuração do colimador *knife-edge*. Retirado de Lin *et al.* [30].

Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico

Ao longo deste capítulo irá ser discutido o trabalho de simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico, e consequente aquisição de perfis de raios ortogonais com uma câmara multifatía. Importa referir que o estudo aqui apresentado diz respeito à convergência de dois trabalhos reportados anteriormente: (1) Cambraia Lopes *et al.* [26] reportaram resultados de simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico, recorrendo a um detetor perfeito para a detecção dos raios gama ortogonais; (2) Morozov *et al.* [32] mostraram resultados de otimização da geometria de uma câmara multifatía usando cristais de cintilação como detetores, mas irradiando um fantoma homogénio de polimetil metacrilato (PMMA). Neste estudo, é combinada a irradiação do fantoma antropomórfico (que ira ser apresentado na secção 2.2) com a deteção da radiação efetuada através da deposição de energia em cristais de cintilação.

2.1 GEANT4

O GEANT4¹ é um software de simulação fornecido pelo CERN (European Organization for Nuclear Research) baseado, essencialmente, no método Monte Carlo [33–35]. Este software tem como principal função, a simulação de partículas a serem disparadas através da matéria e dentro deste domínio demonstra outro tipo de funcionalidades do carácter matemático e estatístico, como por exemplo: (1) materiais e geometria; (2) interações das partículas com a matéria; (3) gestão de *tracking* e de eventos; (4) visualização; e (5) interface para utilizadores [33].

As capacidades estatísticas, matemáticas e físicas do GEANT4 torna possível a

¹Acrónimo para *GEometry ANd Tracking*

2. Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico

obtenção de resultados fidedignos, através da simulação de cenários reais.

Para as simulações realizadas ao longo deste trabalho, foi utilizado o GEANT4, versão 10.7.0, recorrendo à lista de física (referência) QGSP_BIC_HP.

2.2 Fantoma antropomórfico

Para simular o doente, foi utilizado um fantoma antropomórfico, mais especificamente o NCAT² desenvolvido por Paul Segars em [36], adaptado ao GEANT4 [37]. Este fantoma representa a morfologia de um ser humano do sexo masculino com cerca de 1,90m de altura, o qual está dividido em vóxeis $4,68 \times 4,68 \times 4,68 \text{ mm}^3$ (cada fatia tomográfica composta por 128×128 píxeis). A sua constituição inclui uma grande variedade de tecidos moles e estruturas ósseas (cf. Tabela 2.1) com uma densidade e composição elementar próxima àquela dos tecidos humanos.

Tabela 2.1: Estequiometria dos tecidos e estruturas do fantoma NCAT.

Tecido	ρ (g/cm ³)	Composição elementar (em % de massa)											
		H	C	N	O	Fe	Na	P	S	Cl	Ca	K	Mg
Ar	0,00129	–	–	70	30	–	–	–	–	–	–	–	–
Pulmão	0,30	10,3	10,5	3,1	74,9	–	0,2	0,2	0,3	0,2	–	0,3	–
Reto	0,932	10,6	11,5	2,2	75,1	–	0,1	0,1	0,1	0,2	–	0,1	–
Intestino	0,93	10,6	11,5	2,2	75,1	–	0,1	0,1	0,1	0,2	–	0,1	–
Tecido adiposo	0,95	11,4	59,8	0,7	27,8	–	0,1	–	0,1	0,1	–	–	–
Água	1,018	11,2	–	–	88,8	–	–	–	–	–	–	–	–
Fantoma	1,018	11,2	–	–	88,8	–	–	–	–	–	–	–	–
Bexiga	1,014	10,5	9,6	2,6	76,1	0,2	0,2	0,2	0,3	0,3	–	–	–
Próstata	1,027	10,5	25,6	2,7	60,2	–	0,1	0,2	0,3	0,2	–	0,2	–
Nodos linfáticos	1,03	10,8	4,1	1,1	83,2	–	0,3	–	0,2	0,4	–	–	–
Pâncreas	1,04	10,7	14,5	2,2	71,2	–	0,2	0,4	0,2	0,3	–	0,3	–
Cérebro	1,04	10,7	14,5	2,2	71,2	–	0,2	0,4	0,2	0,3	–	0,3	–
Músculo	1,05	10,2	14,5	3,4	71,0	–	0,1	0,2	0,3	0,1	0,4	–	–
Rim	1,05	10,3	13,2	3,0	71,6	–	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,2	–
Coração	1,05	10,4	13,9	2,9	71,8	–	0,1	0,2	0,2	0,2	–	0,3	–
Fígado	1,06	10,2	13,9	3,0	71,6	–	0,2	0,3	0,3	0,2	–	0,3	–
Sangue	1,06	10,2	11,0	3,3	74,5	0,1	0,2	0,3	0,3	0,2	–	0,3	–
Baço	1,06	10,3	11,3	3,2	74,1	–	0,1	0,3	0,2	0,2	–	0,3	–
Cartilagem	1,10	9,6	9,9	2,2	74,4	–	0,5	2,2	0,9	0,3	–	–	–
Ossos trabecular	1,16	8,5	40,4	5,8	36,7	0,1	0,1	3,4	0,2	0,2	4,4	0,1	0,1
Vértebra	1,42	6,3	26,1	3,9	43,6	–	0,1	6,1	0,3	0,1	13,3	0,1	0,1
Ossos densos	1,57	5,6	23,5	5,0	43,4	–	0,1	7,2	0,3	0,1	14,6	–	0,1
Crânio	1,61	5,0	21,2	4,0	43,5	–	0,1	8,1	0,3	–	17,6	–	0,2
Costela	1,92	3,4	15,5	4,2	43,5	–	0,1	10,3	0,3	–	22,5	–	0,2

²Acrónimo do inglês *NURBS-based cardiac-torso-phantom*, sendo o acrónimo NURBS definido como *non-uniform rational basis spline*

2.3 Procedimento de simulação

Devido ao longo período de computação das simulações envolvendo o fantoma utilizado neste trabalho, estas foram feitas em duas fases: (1) o fantoma é irradiado com um feixe de prótons, e (2) a radiação resultante da interação dos prótons com o fantoma é propagada através de uma câmara multi-fatia de raios gama espontâneos (a qual inclui um colimador de tungstênio e cristais cintiladores).

A Figura 2.1 (que servirá de base às explicações descritas nas próximas seções) esquematiza o procedimento de simulação utilizado neste estudo.

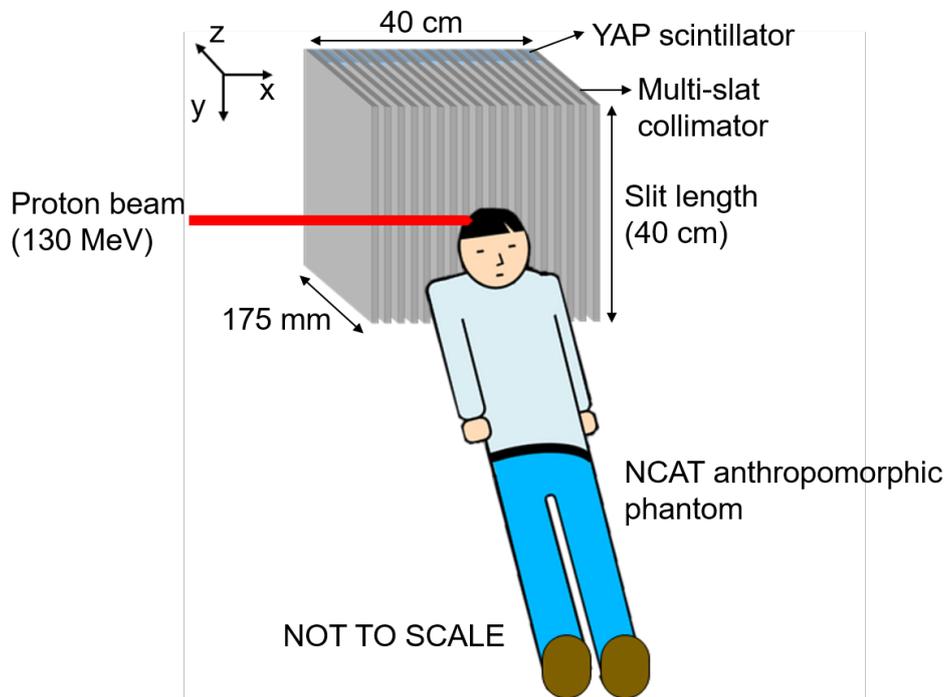


Figura 2.1: Representação esquemática do procedimento de simulação utilizado neste estudo.

2.3.1 Irradiação do fantoma com um feixe de prótons

2.3.1.1 Cenários morfológicos

Neste estudo, foram consideradas três morfologias diferentes do fantoma antropomórfico. Assim, foram consideradas 3 densidades diferentes para uma determinada região do cérebro, a qual está representada na Figura 2.2:

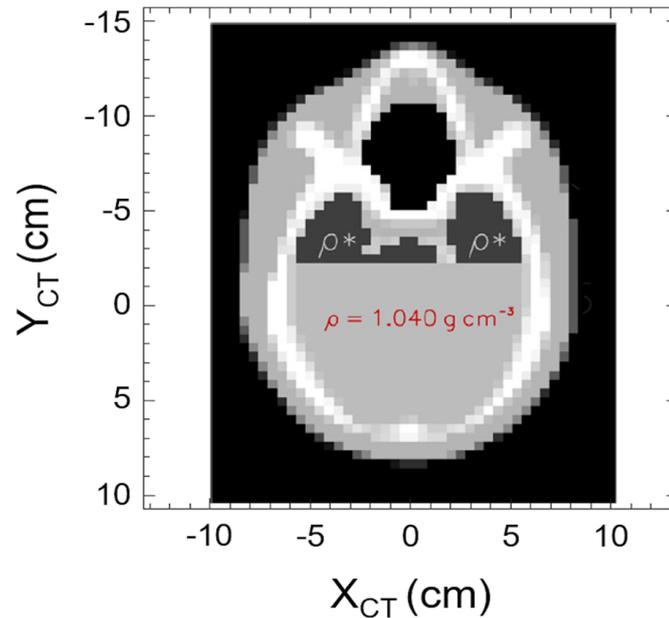


Figura 2.2: A densidade da zona marcada a cinzento escuro foi alterada, de acordo com o cenário a ser estudado. Adaptado de Cambraia Lopes *et al.* [26].

- Foi considerada uma densidade $\rho=1,04\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Este cenário é descrito como “cérebro normal”;
- Foi considerada uma diminuição de 4% na densidade do cérebro, i.e. $\rho=1,00\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Este cenário é descrito como “cérebro hipodenso”;
- Foi ainda considerado um aumento de 4% na densidade, ou seja, $\rho=1,08\text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$. Este cenário é descrito como “cérebro hiperdenso”.

2.3.1.2 Feixe de prótons

O feixe utilizado neste estudo consistiu de um feixe de prótons com uma energia de 130 MeV. De forma a mimicar a radiofrequência de um ciclotrão, foi considerado um feixe dividido em conjuntos de 310 prótons, emitidos com um período de 10 ns. Para cada um dos cenários referidos na secção 2.3.1.1, foram simulados cerca de 10^8 prótons (325 mil eventos de 310 prótons cada).

A posição do feixe foi ajustada com o objetivo de irradiar a zona da hipófise do fantoma. Assim, a origem do feixe foi (-120 mm; 35,5 mm; -823,5 mm), tendo este sido disparado na direção X (cf. Figura 2.1). Foi considerado feixe sem divergência.

De forma a considerar uma estrutura realista, o feixe foi simulado tendo em conta uma dispersão lateral com uma largura a meia altura (FWHM³) de 9 mm em ambas as direções X e Y . Também no que se refere à duração de cada *bunch*, este foi considerado como tendo uma dispersão temporal de 1 ns (FWHM). As Figuras 2.3 e 2.4 mostram uma representação espacial e temporal do feixe.

2.3.1.3 Informação guardada nos ficheiros em modo lista

Todas as partículas que escapam do fantoma em direção ao colimador são guardadas num ficheiro em modo de lista. Estes ficheiros, serão posteriormente utilizados como parâmetro de entrada à segunda fase da simulação. Assim, para cada partícula que chega à superfície do colimador, é guardada a seguinte informação:

- Número do evento (i.e., *bunch*) a que corresponde a partícula;
- Energia, em keV;
- Tempo decorrido desde que o protão originário foi disparado, em ns;
- Posição (x, y, z) , em mm;
- O momento (p_x, p_y, p_z) da partícula;
- Tipo de partícula.

2.3.2 Simulação da câmara multi-fatia de raios gama espontâneos

No trabalho realizado por Morozov *et al.* [32], foi feita uma otimização da geometria de um colimador multifatia para proceder à seleção dos raios gama espontâneos que escapam do doente na direção perpendicular à direção do feixe. Para o efeito, foi irradiado um fantoma homogêneo de polimetilacrilato (PMMA) com um feixe de protões de 130 MeV. A Tabela 2.2 sumariza a geometria do colimador utilizado neste estudo, a qual foi baseada no estudo reportado em Morozov *et al.* [32]. Assim, foram simuladas fatias de tungsténio com uma espessura de 3,2 mm e altura de 175 mm, posicionadas com um espaçamento de 4,35 mm entre si. Consequentemente, o andamento das fatias de colimador (i.e., a distância entre o centro de 2 fatias consecutivas) foi de 7,55 mm. A dimensão total do colimador, quer na direção do feixe, quer na direção perpendicular ao feixe, foi de 400 mm.

³FWHM, do inglês, *full width at half maximum*

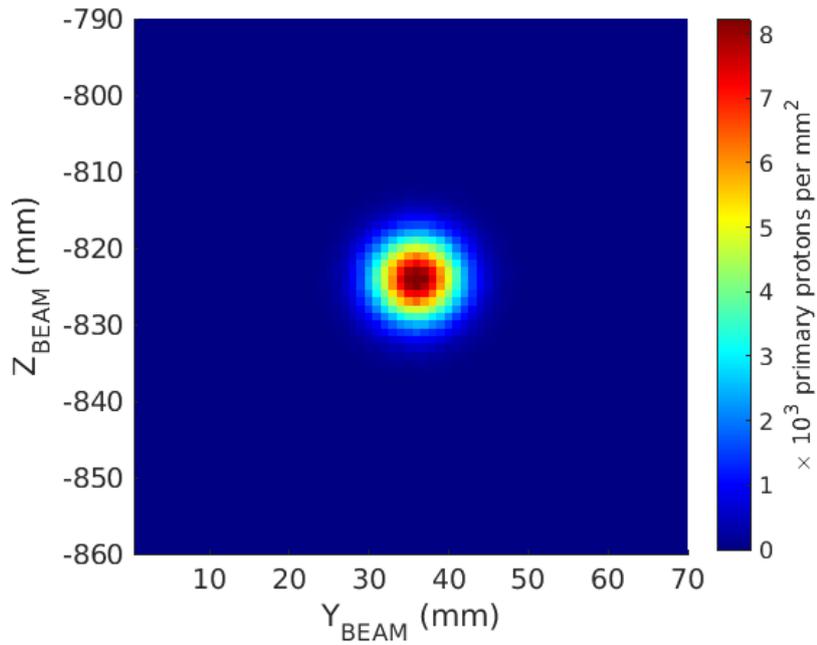


Figura 2.3: Representação espacial do feixe utilizado para este estudo.

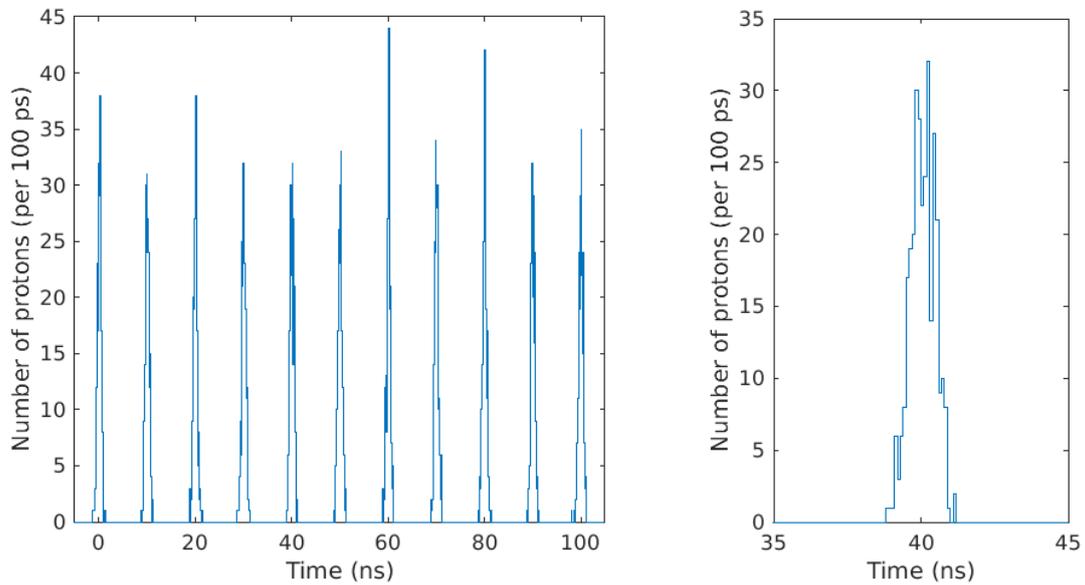


Figura 2.4: **Esquerda:** Representação temporal do feixe utilizado para este estudo. **Direita:** Representação temporal para um único pulso do feixe, com duração de 10 ns, constituído por 310 protões.

Tabela 2.2: Parâmetros do colimador multifatia utilizado neste estudo. A escolha destes parâmetros baseou-se no resultado de otimização desenvolvido por Morozov *et al.* [32].

Distância entre o feixe e a superfície frontal do colimador	250 mm
Altura do colimador	175 mm
Abertura entre fatias	4,35 mm
Espessura das fatias	3,2 mm
Peso estimado do colimador	250 kg

Neste trabalho, foi também contabilizada a existência de cristais cintiladores. Para o efeito, foram introduzidos cristais de YAP⁴ entre as fatias de colimador. A escolha deste tipo de cristais deveu-se às suas propriedades como por exemplo, bom rendimento de fótons (17 fótons por keV), tempos de subida e de decaimento rápidos (0,38 ns e 27/140 ns, respetivamente) e ausência de radioatividade intrínseca [38]. A altura e espessura (na direção do feixe) dos cristais foram 30 mm e 3,8 mm, respetivamente. Na direção transversal ao feixe, foram considerados 14 cintiladores por fatia com uma dimensão de 28,57 mm, perfazendo o total de 400 mm. Foi considerada tal configuração pelo facto de, do ponto de vista prático, ser difícil (e caro) construir fatias de cintilador com uma dimensão de 400 mm e altura 30 mm.

A simulação contemplou ainda uma camada com uma espessura de 0,27 mm de politetrafluoretileno (PTFE, vulgarmente conhecido pelo nome comercial Teflon) a envolver todas as faces do cristais de cintilação.

Como já foi referido, como partículas iniciais desta simulação foram usadas aquelas obtidas na etapa simulada anteriormente (com as propriedades descritas na Secção 2.3.1.3). Como parâmetro de saída desta segunda etapa de simulação, por cada deposição que ocorre no cristal, é guardada a seguinte informação:

- Número do cintilador onde ocorre a deposição;
- Energia depositada, em keV;
- Tempo decorrido desde que o próton originário foi disparado, em ns;
- Posição (x, y, z) , em mm;
- Tipo de partícula.

⁴YAP, do inglês, *yttrium aluminum perovskite*

2.4 Resultados: análise e discussão

Antes de avançar com a análise dos resultados, importa referir que o procedimento de simulação incluiu a obtenção de 11 conjuntos de dados para cada um dos cenários morfológicos mencionados anteriormente (todos obtidos com uma *seed* diferente). Por sua vez, cada conjunto destes foi usado como parâmetro de entrada à simulação da câmara multifatia (i.e., segunda etapa da simulação) por seis vezes (todas elas também com uma diferente *seed*). Assim, no total, foram obtidos 66 perfis de deposição de energia para cada cenário morfológico estudado.

A análise de resultados e imagens apresentadas ao longo das seguintes secções foram feitas com recurso rotinas de MATLAB⁵ especialmente criadas para esse efeito.

2.4.1 Tempos de computação

A principal razão para proceder à separação da simulação em diferentes fases, prendeu-se com o elevado tempo que é necessário para proceder à simulação da irradiação do fantoma antropomórfico, uma vez que se encontra dividido em voxéis (410 fatias com 128×128 píxeis, num total de cerca de $6,7 \times 10^6$ voxéis). Assim, o tempo de computação necessário para completar a simulação da irradiação do fantoma antropomórfico com um pequeno feixe de cerca de 10^8 protões, é de cerca de 285 horas. Já no que respeita à simulação do colimador multifatias, esta requer um tempo de computação total de cerca de 18 minutos. Os tempos de computação foram determinados com um processador Intel[®] Core[™] i9-10940X CPU @ 3.30GHz.

2.4.2 Distribuições de dose simuladas

A simulação referente ao fantoma antropomórfico foi ajustada por forma a criar a distribuição de dose correspondente. Na Figura 2.5 são mostradas as distribuições de dose superimpostas à imagem morfológica do fantoma antropomórfico obtidas para o cérebro normal (em cima), para o cérebro hipodenso (em baixo à esquerda) e para o cérebro hiperdenso (em baixo à direita). A linha representada a tracejado mostra a posição do pico máximo de deposição de dose no cenário normal. Ainda que de forma ténue, é visível uma variação do referido pico de deposição de dose. Tal variação é mais evidente nos perfis de dose representados na Figura 2.6, onde é claramente visível uma variação na posição do pico de Bragg que respeita o que

⁵Acrónimo de *MATrix LABoratory*; ferramenta desenvolvida pela MathWorks

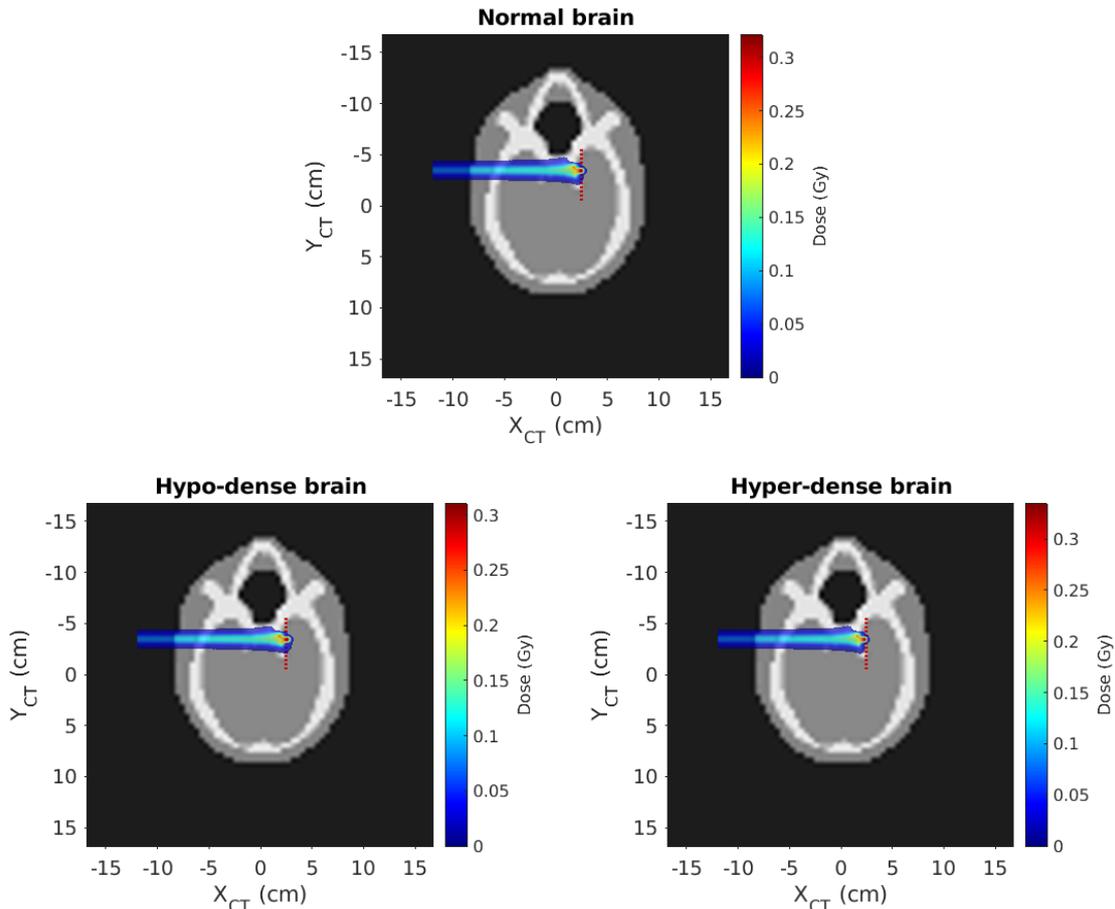


Figura 2.5: Distribuições de dose superimpostas à imagem morfológica do fantoma NCAT obtidas para o cérebro normal (**em cima**), para o cérebro hipodenso (**em baixo à esquerda**) e para o cérebro hiperdenso (**em baixo à direita**).

é esperado neste caso, a posição do pico de Bragg no caso hipodenso encontra-se à frente do pico de Bragg relativo ao caso em que a densidade é normal, a posição do pico de Bragg do caso hiperdenso encontra-se atrás do pico de Bragg relativo ao cérebro com densidade normal. Estas diferenças nas posições do BP respeitam o que é estudado e mencionado secção 1.4, ou seja, o aumento da densidade do tecido a ser irradiado, diminui a velocidade do feixe a ser disparado, diminuindo o alcance do mesmo. Após a análise destes perfis unidimensionais, foi verificada uma variação de ± 2 mm na posição do pico de Bragg.

2.4.3 Determinação da janela temporal

Uma das diferenças deste trabalho relativamente àquele descrito por Morozov *et al.* [32], refere-se ao facto de terem sido considerados eventos de prótons com incerteza temporal (cf. Secção 2.3.1.2), o que têm implicação na escolha da janela temporal

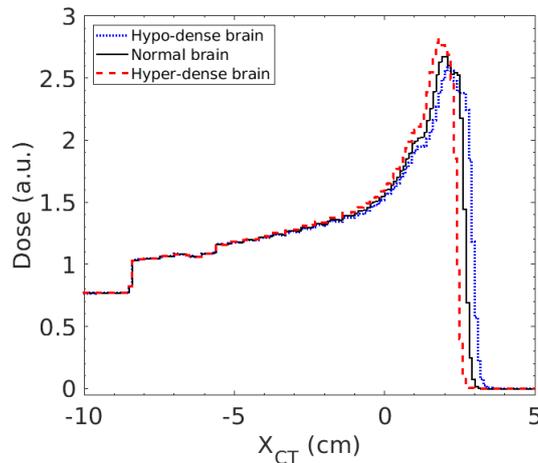


Figura 2.6: Perfis de dose obtidos para os diferentes casos morfológicos estudados.

para proceder à seleção dos raios gama de interesse.

Na Figura 2.7 é evidente a diferença no mapa bidimensional e perfil temporal de deposição induzido pela incerteza temporal do feixe. À esquerda são apresentados os dados obtidos com incerteza temporal (este trabalho), enquanto que à direita são mostrados os resultados obtidos sem a referida incerteza temporal (resultados obtidos por Morozov *et al.* [32]). Analisando os mapas de deposição de energia vs. tempo de cada ciclo (i.e., em intervalos de 10 ns) representados na parte superior da figura, é evidente o espalhamento que ocorre na região do pico de interesse quando considerada uma incerteza temporal de 1 ns FWHM. Transpondo esta análise para os perfis correspondentes representados na parte inferior da figura, é claro o alargamento do pico na região de interesse: este passa de cerca de 1,5 a 3,0 ns para cerca de 1,0 a 3,5 ns, quando é tida em conta a incerteza temporal do feixe. Em ambos os casos, é visível a ocorrência de uma radiação de fundo a partir dos 4 ns resultante de interações que envolvem os neutrões, e por isso, são detetados mais tarde, com o doente (fantoma), com o colimador e com os próprios cristais cintiladores. Em ambos os casos, é evidente a necessidade de utilizar a discriminação baseado no tempo de voo (TOF⁶).

Em [32], foi considerada uma janela temporal para a discriminação TOF entre 1,0 e 3,0 ns. No entanto, uma vez que o feixe aqui simulado apresentou incerteza temporal (cf. Figura 2.4) na duração dos eventos, esta poderá não ser a janela temporal mais adequada para obter os perfis ao longo deste estudo. Para tal, foi adotada uma

⁶TOF, do inglês, *time-of-flight*

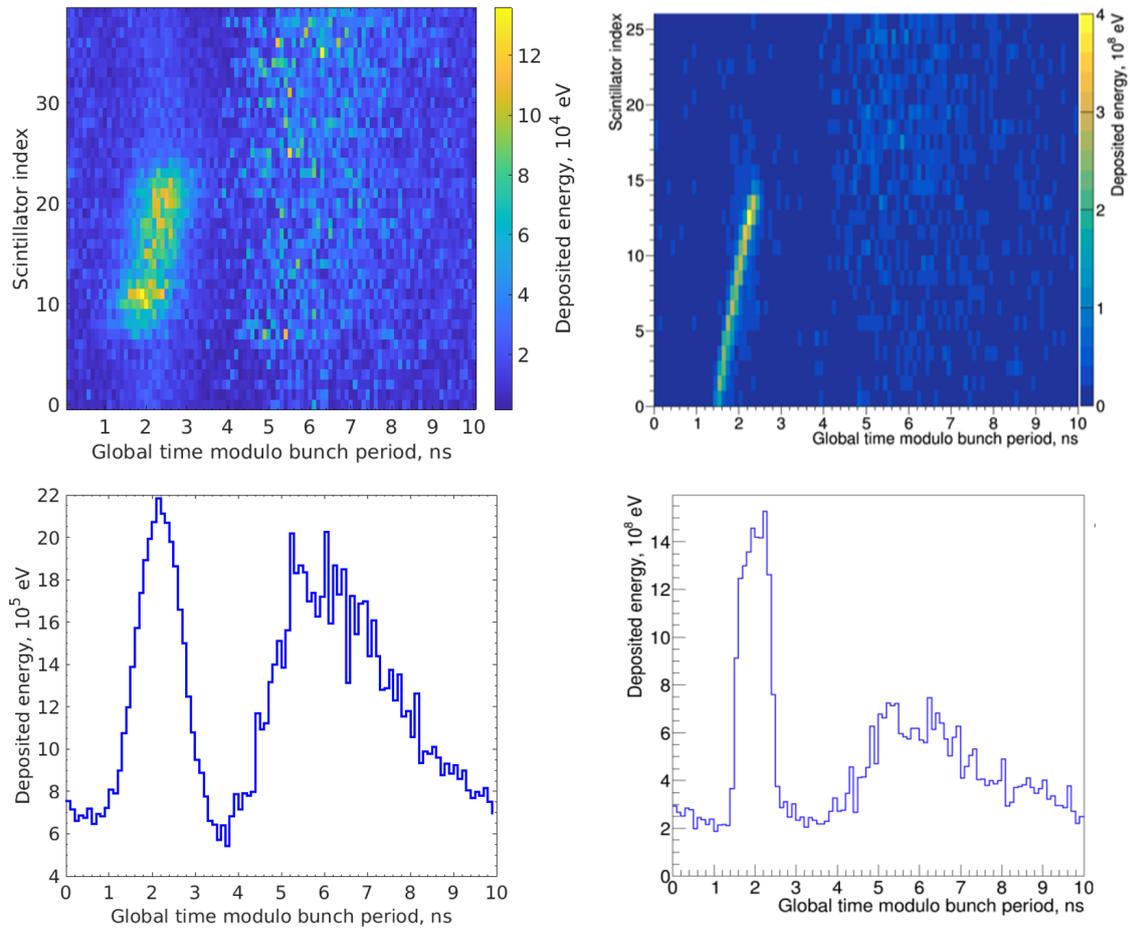


Figura 2.7: Mapa de deposição de energia durante um procedimento PT vs tempo dos eventos e índice dos cintiladores, obtido durante este trabalho (**em cima, à esquerda**). Mapa de deposição de energia durante um procedimento PT vs tempo dos eventos e índice dos cintiladores, obtido para o trabalho realizado em [32] (**em cima, à direita**). Mapa de deposição de energia vs tempo dos eventos, obtido durante este trabalho (**em baixo, à esquerda**). Mapa de deposição de energia vs tempo dos eventos, obtido para o trabalho realizado em [32] (**em baixo, à direita**).

abordagem de tentativa e erro, tendo sido testados diversos intervalos de TOF. As Figuras 2.8 e 2.9 resumem alguns dos resultados obtidos.

Na Figura 2.8 são apresentados os 66 perfis de deposição de energia nos cristais correspondentes a cada uma das janelas temporais analisadas. Como se pode verificar, para intervalos cuja a janela temporal tenha um início mais cedo, terão uma maior contribuição no parte inicial do perfil (i.e., à entrada do fantoma). No entanto, considerar intervalos com um início mais tardio levam a um decréscimo da amplitude do pico resultante da deposição de energia na região do pico de Bragg. Ainda assim,

2. Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico

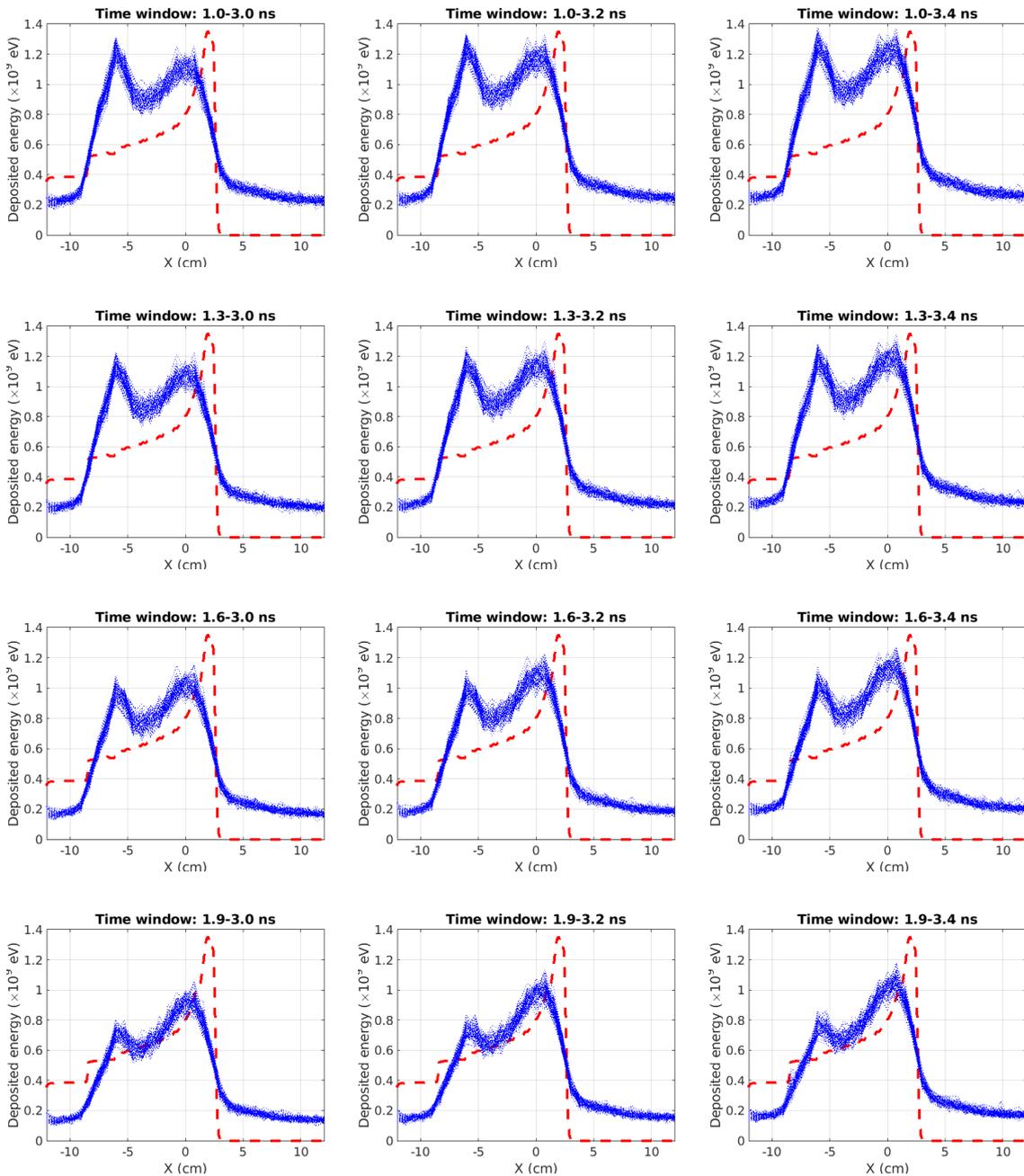


Figura 2.8: Análise de diversas janelas temporais para a determinação de melhor intervalo TOF correspondente à ocorrência do pico de Bragg.

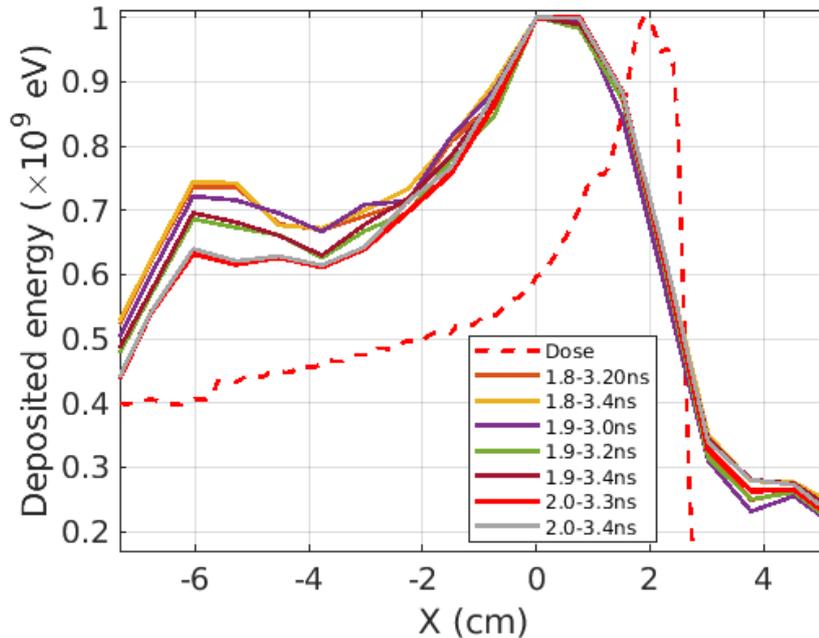


Figura 2.9: Sobreposição de diversos perfis relativos a diferentes janelas temporais de interesse.

para as janelas temporais a começar no instante 1,9 ns, é visível uma queda significativa no perfil, para um valor de cerca de 30% da amplitude do pico máximo (cf. Figura 2.9). Esta queda a cerca de 70% é superior quando comparada com a queda resultante das janelas temporais com início mais cedo. Tal comportamento é esperado uma vez que o pico de Bragg ocorrerá entre 1,9 e 3,5 ns, como se pode verificar pelos dados mostrados na Figura 2.7 (baixo, esquerda). Pela análise da Figura 2.9, verifica-se o perfil obtido para a janela 1,9 a 3,2 ns (representado a verde) apresenta uma queda ligeiramente maior do que a obtida para perfil com uma duração até 3,4 ns (linha a castanho-avermelhado). Por outro lado, a deposição de energia na região de entrada do fantoma é ligeiramente menor quando comparada com o perfil obtido para a janela temporal de 1,9 a 3,0 ns (curva a roxo). Analizando o perfil obtido para a janela temporal de 2,0 a 3,3 ns (curva representada a vermelho), este possui uma deposição de energia menor na entrada do fantoma quando comparada com todos os intervalos estudados. Além disso, possui uma queda semelhante as restantes representadas na Figura 2.9. Por este motivo, considerou-se a janela de 2,0-3,3 ns como sendo a ótima para proceder à discriminação de TOF durante o estudo aqui realizado.

2.4.4 Perfis de deposição de energia nos cintiladores

A Figura 2.10 mostra os perfis de deposição de energia nos cristais cintiladores obtidos para cada um dos cenários simulados neste trabalho, considerando uma discriminação de TOF com uma janela temporal de 2,0 a 3,3 ns. A linha representada a preto diz respeito ao perfil obtido para o cérebro dito normal, enquanto que a curva pontilhada a azul mostra o perfil obtido para o cérebro hipodenso. Já a curva tracejada a vermelho, representa o perfil correspondente ao cérebro hiperdenso. Em todos os perfis, o índice do cintilador foi convertido para a posição do centro correspondente ao respetivo cintilador. Analisando o andamento do perfil, são visíveis diversas picos relativos à interação que estas partículas têm com o meio até o alcançar o alvo. Neste caso em específico, como a irradiação a ser estudada é na cabeça, mais especificamente, na região da glândula pituitária, tais picos devem-se, por exemplo, da interação das partículas com o osso antes de chegar ao alvo desejado.

Pela análise dos perfis da Figura 2.10, ainda que se verifique uma ligeira variação na posição da queda do perfil, torna-se difícil de distinguir de forma inequívoca essa variação do pico de Bragg induzida pela alteração da densidade do cérebro. No entanto, utilizando uma regressão linear obtida entre 35 e 70% do pico máximo do perfil, obtêm-se as retas representadas na Figura 2.11, com os tipos de linhas/cores a corresponderem aos mesmos cenários representados na Figura 2.10. Como se pode verificar, é claramente visível o desvio do pico de Bragg para a esquerda (cérebro hiperdenso) ou para a direita (cérebro hipodenso), conforme o esperado.

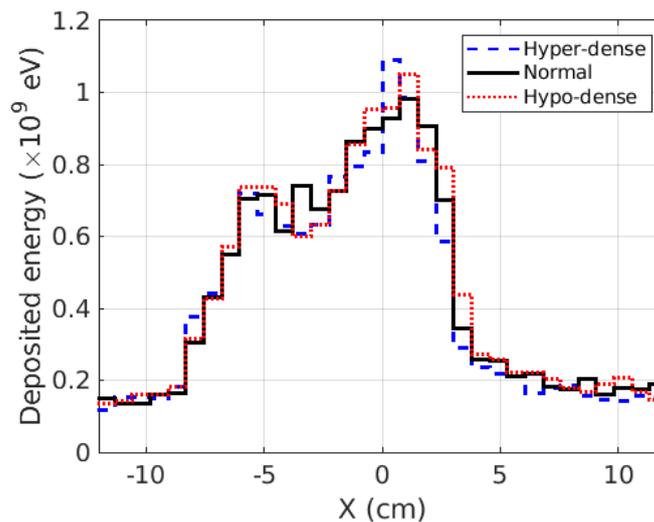


Figura 2.10: Perfis O-PGI obtidos para os três cenários morfológicos estudados.

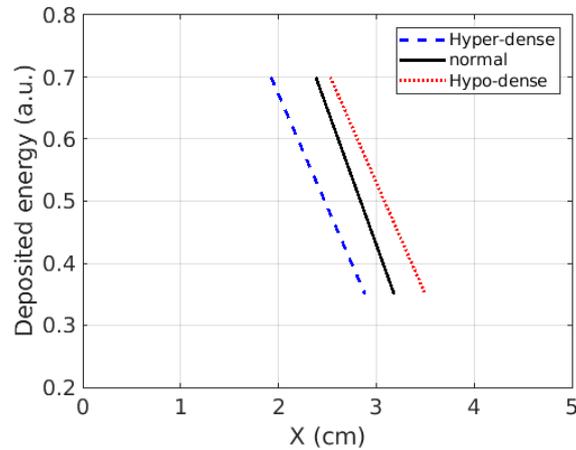


Figura 2.11: Regressões lineares obtidas a partir dos pontos localizados na zona de queda distal do pico de Bragg (entre 35 e 70 %), para cada cenário morfológico.

2.4.5 Análise automática da zona de queda distal do pico de Bragg

Por forma a tentar extrair de uma forma automática a região da queda distal do pico de Bragg (BP), foi desenvolvido um algoritmo de processamento dos perfis de deposição de energia (obtidos após a discriminação TOF com uma janela entre 2,0 e 3,3 ns). Tal algoritmo resume-se nos seguintes passos:

1. O perfil é normalizado ao seu máximo;
2. Aplica-se um filtro da mediana ao perfil (foi escolhida uma janela de 3 amostras);
3. Faz-se uma estimativa grosseira do fundo do perfil (i.e., valor do perfil após ocorrer o pico de Bragg); para tal, considera-se todo o perfil desde o final até ao ponto em que a diferença entre duas amostras consecutivas é superior a um determinado limiar (escolhido pelo utilizador – neste caso, foi escolhido 0,25);
4. Com estas amostras é efetuada uma regressão linear; essa regressão linear é então extraída do perfil de deposição resultante do passo (2);
5. É determinado um intervalo (em termos de percentagem) na região de queda distal (neste caso, considerou-se o perfil na região de queda entre 35 e 70 % do valor máximo do perfil).
6. Por último, é efetuada uma regressão linear com os pontos resultantes do passo anterior e é extraído a posição correspondente a um determinado valor do perfil, definido pelo utilizador (neste caso, 50 % do valor máximo).

Refira-se que o motivo pelo qual se começou a análise do perfil do fim para o início (conforme referido no passo 3), prendeu-se com o facto de se tratar de um fantoma antropomórfico, o qual apresenta heterogeneidades que correspondem a picos nos perfis. A Figura 2.12 exemplifica a extração do ponto de queda distal, obtido a partir de um perfil correspondente a uma irradiação do cenário normal, com o algoritmo desenvolvido neste estudo. O perfil de dose é representado pelo tracejado a vermelho, sendo o perfil O-PGI a linha a azul. A reta pontilhada a preto representa a zona de queda distal do pico de Bragg extraída e a posição correspondente a 50% do máximo do perfil traduz-se no ponto carregado a preto.

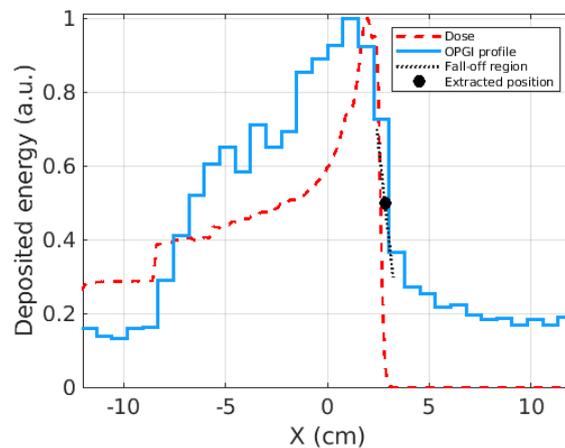


Figura 2.12: Exemplo do ponto de queda distal determinado pelo algoritmo de extração automática. Os resultados foram obtidos com um perfil do cenário normal.

2.4.6 Obtenção de distribuições gaussianas a partir de histogramas dos pontos de queda distal

Por fim, foram obtidos histogramas da posição dos pontos extraídos para a posição da zona de queda distal do pico de Bragg (BP) para cada um dos cenários estudados. O histograma obtido para cada cenário foi ajustado a uma curva gaussiana, com recurso à ferramenta *cftool*⁷ do MATLAB. Para a análise de cada curva gaussiana, considerou-se então a média (μ) e o desvio padrão (σ). A largura a meia-altura (FWHM) correspondente, foi obtida por $\text{FWHM} \approx 2,355 \sigma$.

A Figura 2.13 apresenta os histogramas e as distribuições gaussianas obtidas para cada um dos cenários considerados. Os parâmetros do ajuste da cada gaussiana estão sumarizados na Tabela 2.3.

⁷Curve fitting toolbox

2. Simulação da irradiação da cabeça de um fantoma antropomórfico

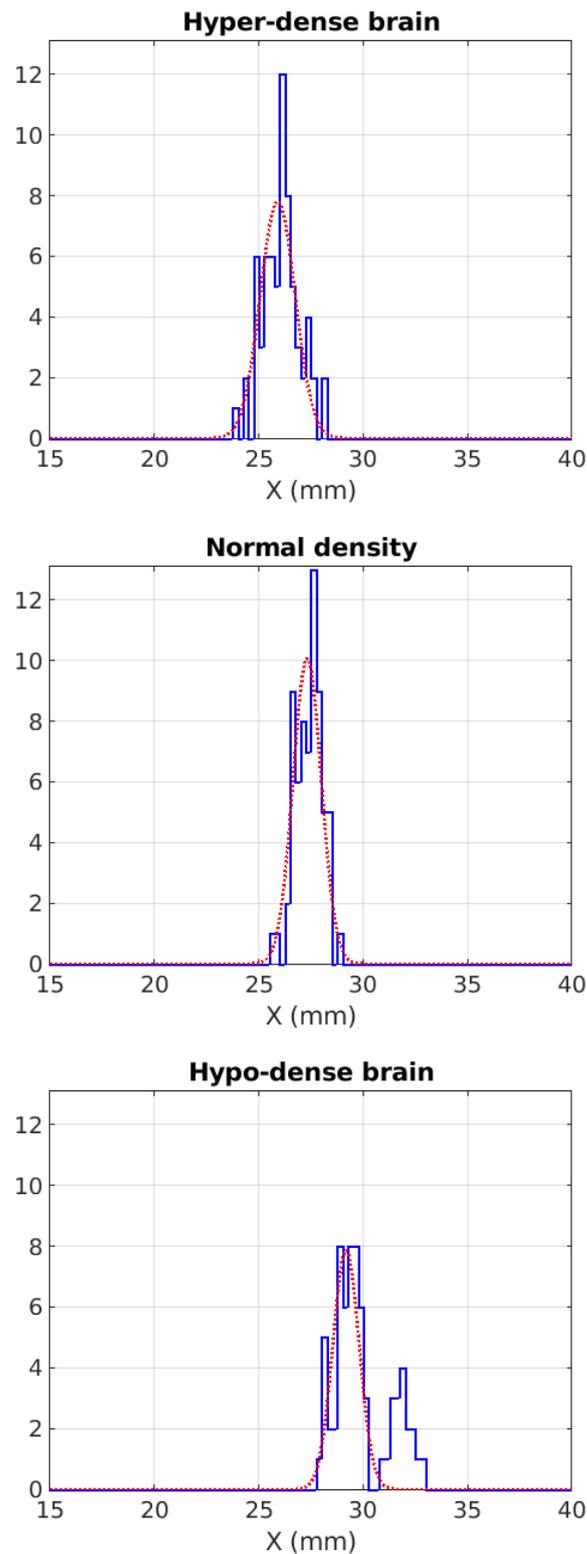


Figura 2.13: Histogramas e respectivas distribuições gaussianas obtidas para os diferentes cenários morfológicos estudados.

Tabela 2.3: Parâmetros do ajuste gausseano obtido para cada cenário estudado.

Tipo de tecido	Média (μ , mm)	Desvio padrão (σ , mm)	FWHM (mm)
Normal	27,32	0,67	1,59
Hipodenso	29,18	0,63	1,48
Hiperdenso	25,91	0,83	1,96

Os resultados apresentados foram obtidos para 66 conjuntos de amostras para cada cenário estudado. Analisando a média (i.e., μ) de cada ajuste gaussiano verifica-se que o valor no caso normal está cerca de 1,9 mm à esquerda do obtido para o caso hipodenso e cerca de 1,3 mm à direita do caso hiperdenso, o que vai ao encontro daquilo que seria o expectável. Os valores obtidos para o desvio padrão (σ) e, conseqüentemente, para o FWHM permitem a determinação de uma variável bastante importante para este trabalho, a precisão. Como é possível de visualizar na Tabela 2.3, a precisão de localização da zona de queda distal do pico de Bragg em casos com densidade normal, hipodenso ou hiperdenso é de 1,59 mm, 1,48 mm e 1,96 mm, respetivamente.

Apesar de promissores, os resultados apresentados na Figura 2.13 apresentam algumas imperfeições que indicam que ainda há trabalho a ser realizado no futuro. Olhando com atenção para o histograma obtido para o caso hipodenso verifica-se que, apesar da média se encontrar nos cerca de 29 mm, há o aparecimento de um segundo pico na zona dos cerca de 33 mm. Estes *outliers* formam o que parece ser uma segunda distribuição gaussiana. Importa referir que estes valores retratam a média da posição da zona de queda distal do pico de Bragg. Estes resultados contraditórios podem estar relacionados com o facto do pico de Bragg estar a acontecer, por exemplo, em frente a uma fatia de colimador e, devido a flutuações estatísticas, o algoritmo possa considerar uma ou outra fatia de cintilador como sendo a posição onde ocorre a referida queda distal. Importa ainda referir que o algoritmo de extração proposto é muito dependente do utilizador. Ou seja, é necessária a definição de inúmeros parâmetros de entrada, sendo muito difícil obter uma configuração ótima, pois a alteração de um parâmetro requer o ajuste dos restantes. Por este motivo, como trabalho futuro, será aconselhável estudar novos métodos de extração da posição da queda distal de forma robusta e independente.

Em jeito de conclusão final do trabalho realizado ao longo deste capítulo, pode-se afirmar que não é expectável que a detecção da radiação feita por cristais de cintilação comprometa a potencial aplicação da técnica O-PGI em contexto clínico.

Construção de fantomas digitais a partir de tomogramas computadorizados de doentes

Ao longo deste capítulo irá ser descrito o procedimento adotado para proceder à implementação de um fantoma digital no GEANT4, a partir de um conjunto de imagens morfológicas de tomografia computadorizada (CT¹). Irá também ser descrita a metodologia utilizada para reduzir o número de vóxeis do fantoma. Por último, será apresentado um exemplo de irradiação do fantoma com um feixe fino de protões e adquirido o respetivo perfil de raios espontâneos ortogonais. À semelhança do capítulo anterior, para a realização desta tarefa foi utilizado o GEANT4, versão 10.7.0, recorrendo à lista de física (referência) QGSP_BIC_HP.

As imagens CT utilizadas neste estudo foram fornecidas ao grupo de trabalho pelo MDACC². Estas dizem respeito ao planeamento de um tratamento de radioterapia com protões de um doente pediátrico, com 5 anos. Consiste de 169 fatias tomográficas com 2 mm de espessura e 512×512 píxeis por fatia, cobrindo uma área de 400 mm×400 mm. A dimensão do píxel é de 0,78125 mm em ambas as direções.

3.1 Tomografia computadorizada

As imagens morfológicas do tipo CT resultam de um procedimento em que um feixe de raios-X estreito atinge um doente, rodando simultaneamente em torno do mesmo [39]. De tal procedimento, e após serem aplicadas técnicas de reconstrução, resultam imagens ou tomogramas semelhantes àqueles apresentados na Figura 3.1.

¹CT, do inglês, *Computed tomography*

²MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EUA

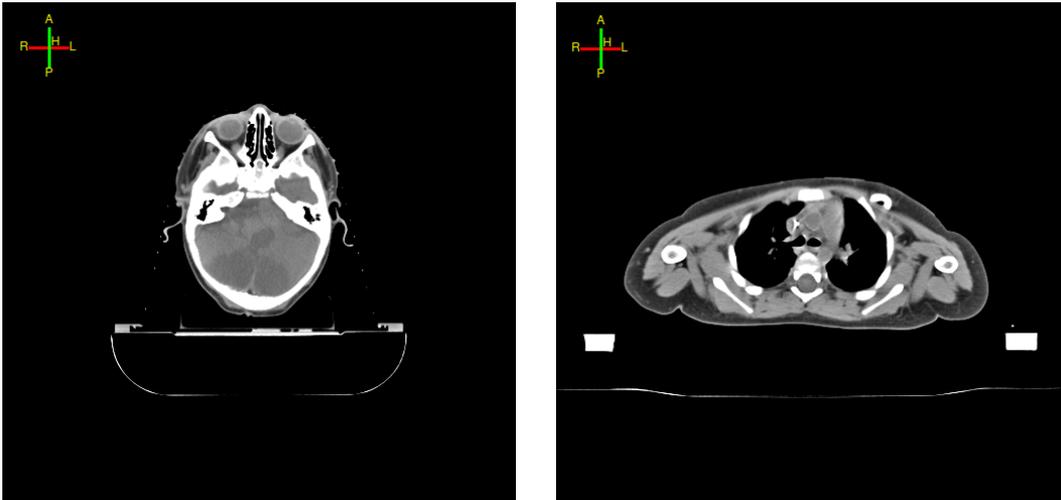


Figura 3.1: Exemplos de imagens CT: cabeça (esquerda) e torác (direita).

De modo sucinto, as imagens CT proporcionam informação acerca da atenuação dos fótons nas densidades do doente, expressa em termos de unidades Hounsfield (HU^3) [40]. As unidades Hounsfield apresentam uma relação linear com o coeficiente de atenuação do tecido para uma determinada energia (tipicamente entre 50 e 150 keV), de acordo com Raysearch Laboratories *et al.* [40]

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{H_2O}}{\mu_{H_2O} - \mu_{air}}, \quad (3.1)$$

onde μ_{H_2O} e μ_{air} representam o coeficiente de atenuação linear da água e ar, respetivamente, e μ , diz respeito ao coeficiente de atenuação linear de um determinado tecido. Como se pode inferir da equação 3.1, a escala HU é definida como sendo -1000 para o ar e 0 para a água.

Este tipo de imagens é habitualmente guardado no formato DICOM⁴, o qual se torna útil em cenários clínicos. Os ficheiros guardados neste formato possuem centenas de atributos relativos à execução do procedimento imagiológico em causa e podem ser facilmente manipuladas por diversos sistemas sem perda da capacidade de análise de informação [41].

A partir de um conjunto de fatias morfológicas de posições consecutivas, é possível proceder à reconstrução tridimensional parcial ou total do doente. A título de exemplo, a Figura 3.2 representa a visualização 3D do doente utilizado neste estudo, a qual foi obtida com a aplicação *Volume Viewer* do MATLAB.

³HU, do inglês, *Hounsfield units*

⁴DICOM, do inglês, *Digital Imaging and Communications in Medicine*



Figura 3.2: Reconstrução tridimensional do doente utilizado neste estudo a partir das 169 imagens tomográficas correspondentes.

3.2 Conversão de informação morfológica para volumes em GEANT4

Como foi referido na secção anterior, as imagens CT estão definidas por meio de números Hounsfield, pelo que é necessário converter informação proveniente das imagens morfológicas para um formato compatível com o GEANT4. De forma genérica, este procedimento divide-se em duas etapas:

1. Conversão de HU para um valor de densidade;
2. Atribuição de um material a cada vóxel, com base no valor da densidade.

Para atingir a primeira etapa do processo, é necessário recorrer a uma curva de conversão entre HU e densidade. Tipicamente, esta curva é dependente do equipamento utilizado para a aquisição da CT e pode ser diferente, mesmo para máquinas da mesma referência de um mesmo fabricante. Existem na literatura alguns estudos que visam criar curvas de calibração empíricas [42, 43].

3. Construção de fantasmas digitais a partir de CT de doentes

A curva de calibração utilizada neste estudo, a qual foi obtida com a respetiva máquina CT utilizada para adquirir as imagens morfológicas do doente, encontra-se descrita na Figura 3.3 e na Tabela 3.1.

Já no que respeita à atribuição de um tipo de tecido a cada voxel, foram utilizados os dados estequiométricos definidos pelo sistema de planeamento utilizado, os quais se encontram resumidos na Tabela 3.2 [40].

A Figura 3.4 resume então os passos do procedimento adotado para a conversão de imagens CT expressas em HU para um volume voxelizado em GEANT: (1) os valores

Tabela 3.1: Conversão de unidades Hounsfield (HU) para densidade.

HU	ρ (g/cm ³)
-1000,0	0,001
-999,0	0,001
-742,7	0,27
-42,7	0,96
-11,1	0,99
0,0	1,00
3,3	1,002
18,5	1,025
27,6	1,04
95,8	1,11
272,8	1,19
1337,1	1,90
2500,0	2,77
3071,0	4,51

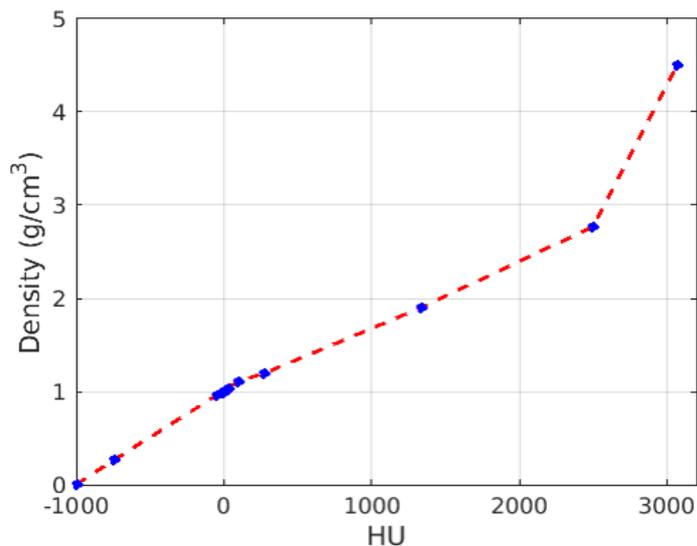


Figura 3.3: Curva de calibração de HU para densidade utilizada neste estudo.

Tabela 3.2: Estequiometria dos tecidos e estruturas do fantoma constituído por imagens de tomografia computadorizada. Tabela adaptada de [40].

Tecido	Índice	$\rho(\text{g}/\text{cm}^3)$	Composição elementar (em % de massa)								
			H	C	N	O	P	Ca	Al	Fe	Outros
Ar	0	0,00121	–	–	75,5	23,3	–	–	–	–	1,3
Pulmão	1	0,5	10,3	10,5	3,1	74,9	0,2	–	–	–	1,0
Tecido adiposo	2	0,95	11,4	59,8	0,7	27,8	–	–	–	–	0,3
Músculo	3	1,05	10,2	14,3	3,4	71,0	0,2	–	–	–	0,9
Cartilagem	4	1,1	9,6	9,9	2,2	74,4	2,2	–	–	–	1,7
2/3 cartilagem, 1/3 osso	5	1,35	7,97	11,41	2,87	64,47	4,97	6,99	–	–	1,31
1/3 cartilagem, 2/3 osso	6	1,6	6,35	12,92	3,53	54,54	7,73	13,99	–	–	0,93
Osso	7	1,85	4,72	14,43	4,19	44,61	10,49	20,99	–	–	0,54
Osso denso	8	2,1	4,72	14,43	4,19	44,61	10,49	20,93	–	–	0,54
1/3 osso, 2/3 alumínio	9	2,4	1,57	4,81	1,39	14,87	3,49	6,99	66,67	–	0,21
Alumínio	10	2,7	–	–	–	–	–	–	100	–	–
Alumínio denso	11	2,83	–	–	–	–	–	–	100	–	–
Ferro	12	7,87	–	–	–	–	–	–	–	100	–

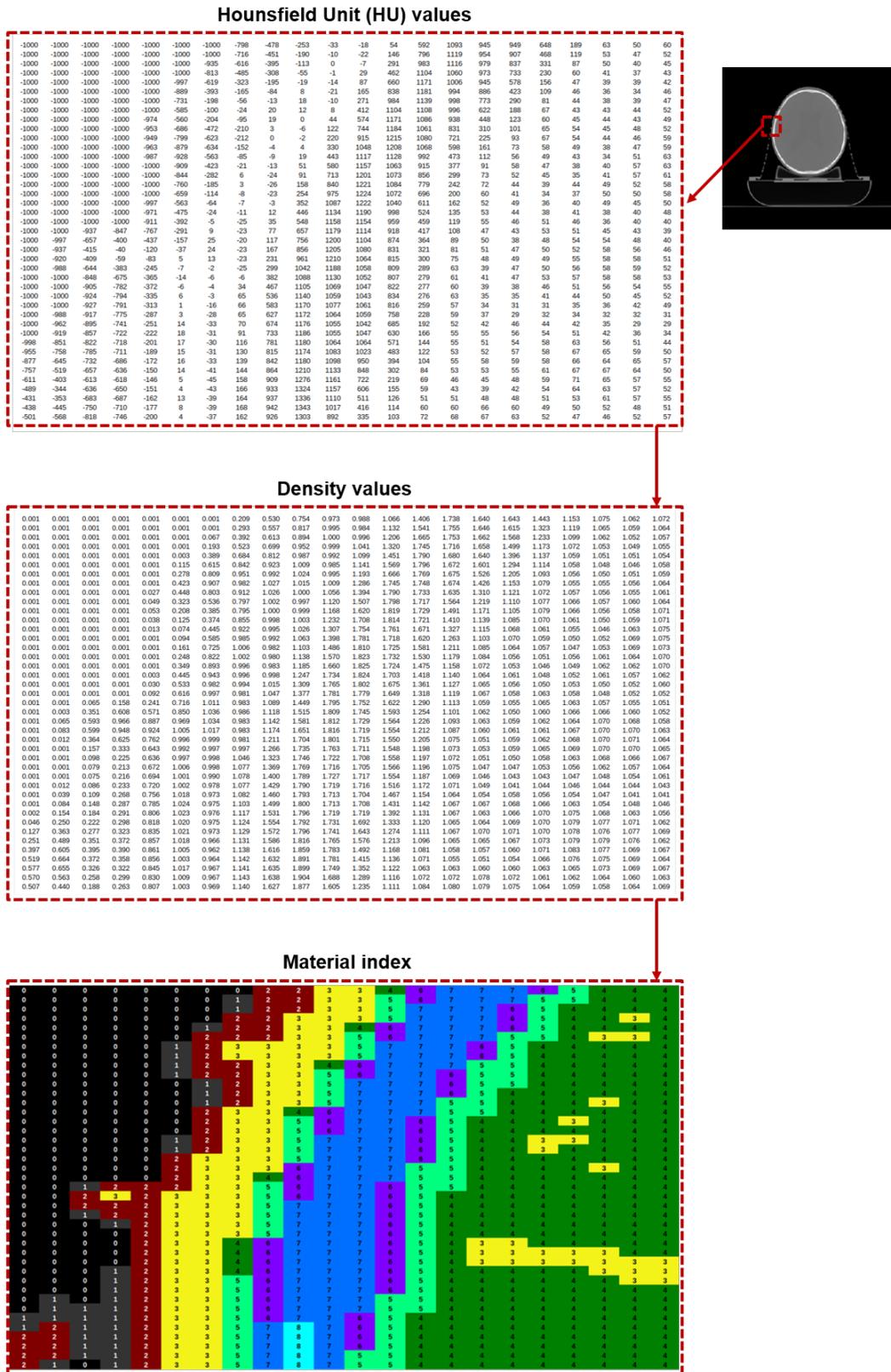
de HU de cada ficheiro são lidos pelos GEANT4 (parte superior da figura); (2) o valor HU referente a cada vóxel é convertido para densidade, de acordo com a curva de calibração mostrada na Figura 3.3 (parte central da figura); e (3) é atribuído um tipo de material (cf. Tabela 3.2) a cada vóxel, de acordo com a sua densidade (parte inferior da imagem). Note-se que o código de cores utilizado tem como finalidade apenas mostrar as diferentes estruturas. A Figura 3.5 mostra o resultado final da conversão da informação morfológica presente 169 fatias tomográficas em volumes do GEANT4.

3.3 Redução do número de vóxeis do fantoma

Como já foi referido anteriormente, o fantoma criado no âmbito deste trabalho foi obtido a partir de 169 fatias tomográficas de 512×512 píxeis cada. Assim, o fantoma, na sua dimensão original, irá ser composto na sua totalidade por mais de 44 milhões de vóxeis. Além do elevado tempo de computação requerido, existe também uma grande demanda ao nível da memória RAM⁵. A título de exemplo, o tempo e memória RAM necessários para simular um feixe com x protões é de x horas e x Gb, respetivamente, usando o fantoma na sua configuração original. É, portanto, necessário manipular o fantoma por forma a reduzir o número de vóxeis, levando à diminuição do tempo de computação e da demanda de memória necessários.

⁵Memória de acesso aleatório, RAM, do inglês, *random access memory*

3. Construção de fantomas digitais a partir de CT de doentes



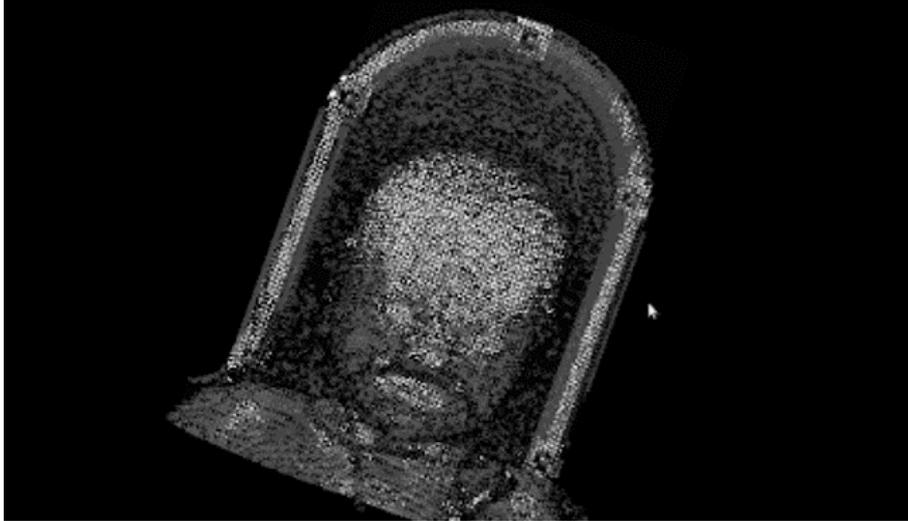


Figura 3.5: Resultado da conversão das imagens tomográficas em volumes de GEANT4.

3.3.1 Manipulação da dimensão do vóxel

A primeira abordagem consistiu no aumento do tamanho de cada vóxel, obtido através do agrupamento de vóxeis vizinhos. Assim, em múltiplos de 2, os vóxeis vão sendo agrupados, considerando-se que a nova densidade do vóxel é a média da densidade dos vóxeis originais. Tal procedimento é resumido na Figura 3.6. Quando é aplicado um agrupamento de dois vóxeis (o procedimento é feito em ambas as direções), cada vóxel na nova imagem passa a ser a concatenação de 4 vóxeis da imagem original. Ou seja, o tamanho do vóxel passa a ser o dobro em cada direção (1,5625 mm) e o número de vóxeis por tomograma passa a ser 256×256 , sendo o número total de vóxeis reduzido a $1/4$ (cerca de 11 milhões de vóxeis). No caso de serem agrupados 4 vóxeis em cada direção, cada vóxel na nova imagem passa a ser a concatenação de 16 vóxeis da imagem original (sendo a densidade obtida pela média dos 16 vóxeis originais). Ou seja, o tamanho do vóxel passa a ser o quádruplo em cada direção (3,125 mm) e o número de vóxeis por tomograma passa a ser 128×128 , sendo o número total de vóxeis reduzido por um fator de 16 vezes (cerca de 2,77 milhões de vóxeis). E assim sucessivamente.

Apesar da facilidade de implementação, este método apresenta duas desvantagens. Por um lado, o facto de se considerar a média da densidade pode levar ao aparecimento de falsos materiais. Por exemplo, da média das densidades de vóxeis de ar com vóxeis de osso, podem originar-se vóxeis de tecido adiposo, os quais não são

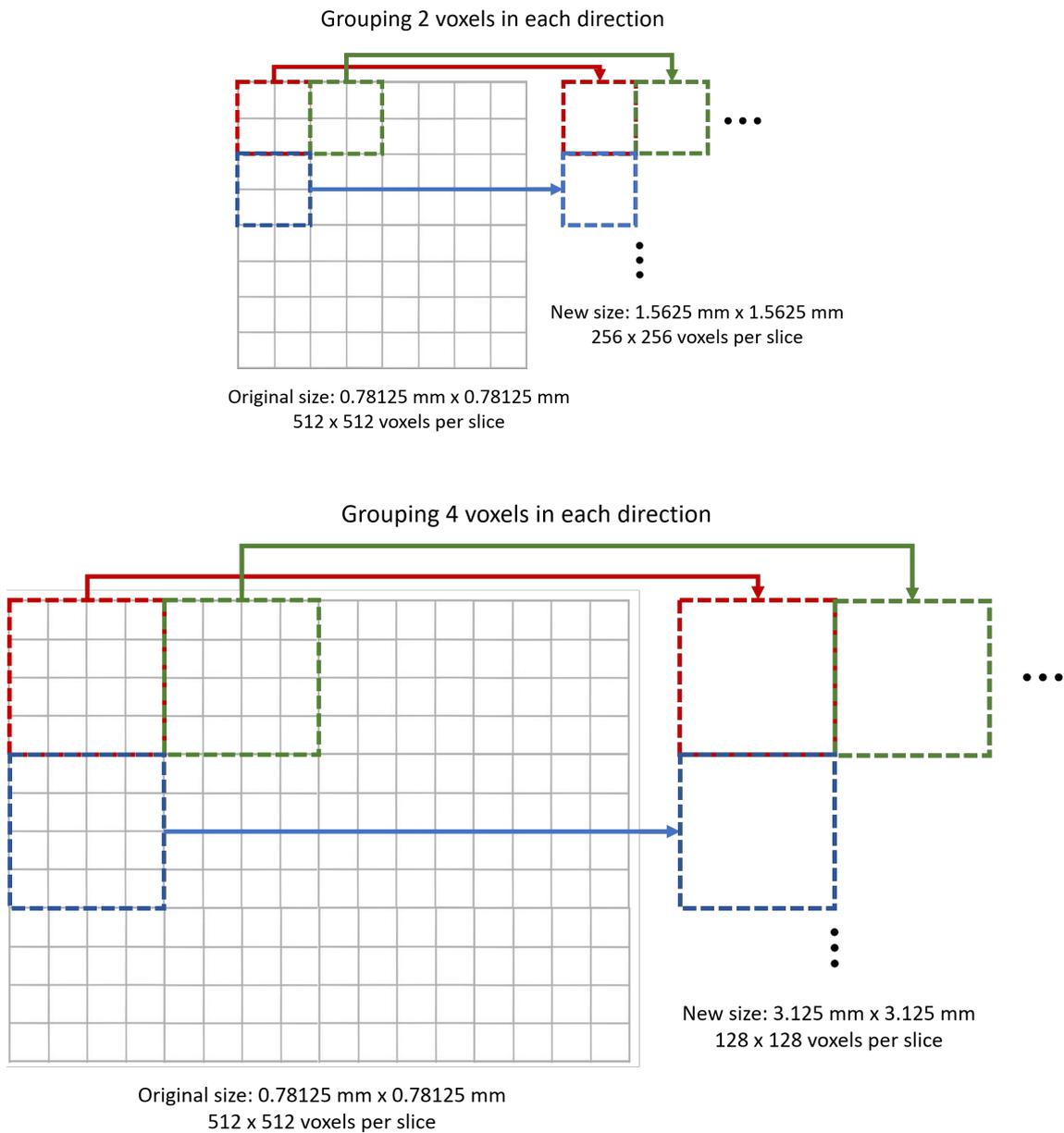


Figura 3.6: Exemplo do procedimento de redimensionamento do tamanho do voxel: agrupamento de 2 vóxeis (em cima) e de 4 vóxeis (em baixo), em cada direção.

representativos da estrutura original ali localizada. Por outro lado, o aumento do tamanho do voxel leva a uma diminuição no detalhe das estruturas da imagem, como se pode verificar na Figura 3.7. À medida que o tamanho do voxel aumenta, é evidente a diminuição na capacidade de distinguir as estruturas, bem como a perda de detalhes da imagem.

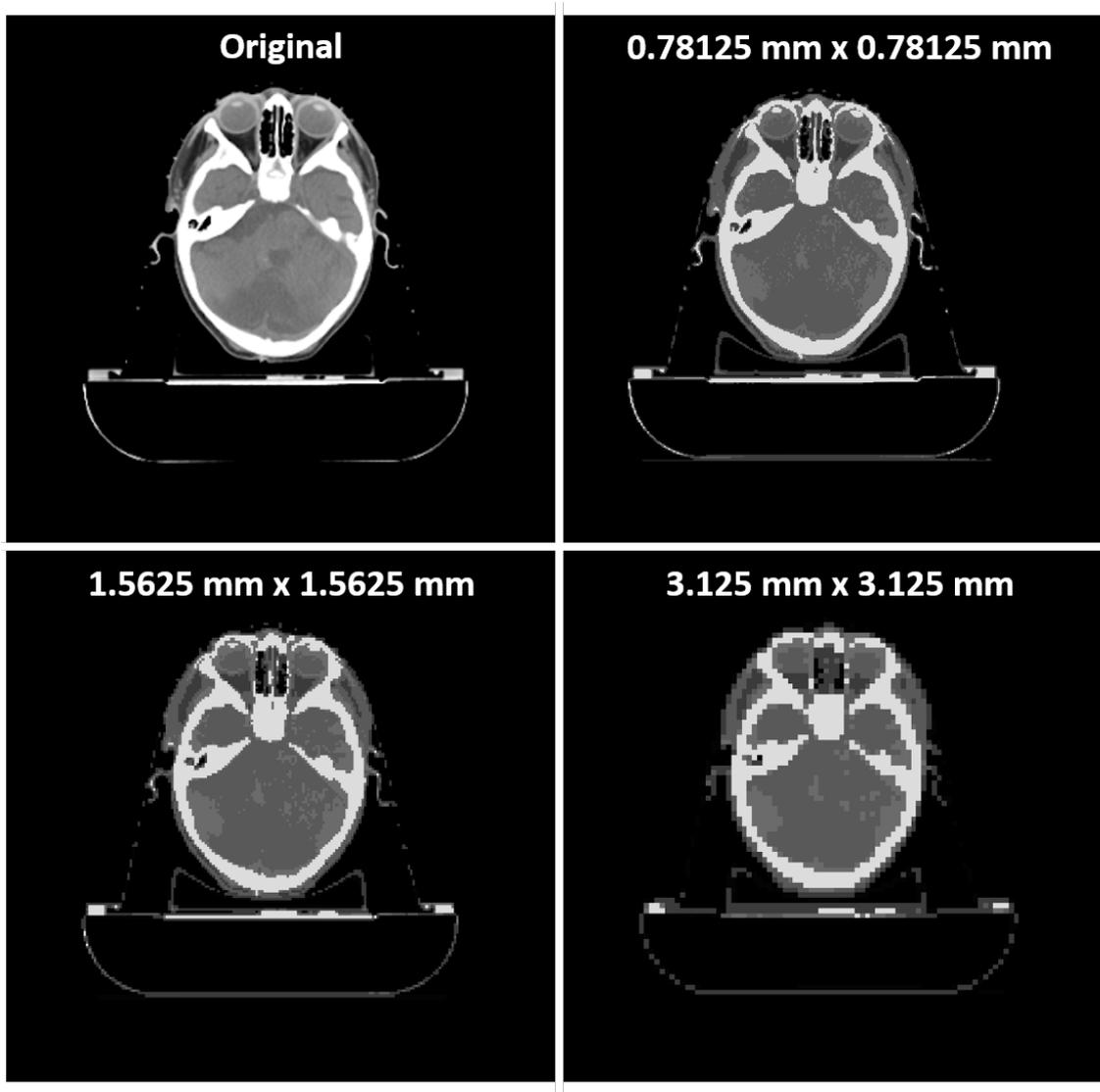


Figura 3.7: Efeito da manipulação do tamanho do vóxel na resolução da imagem. Em cima, é mostrada a imagem original (à esquerda) e a imagem com as dimensões originais depois de convertida em vóxeis no GEANT4 (à direita). Em baixo, são apresentados os resultados após duplicar (à esquerda) e quaduplicar (à direita) o tamanho do vóxel.

3.3.2 Fantoma adaptado para um volume cilíndrico

Outra abordagem para proceder à diminuição do número total de vóxeis, consistiu em converter o volume total do fantoma para uma forma cilíndrica (ao invés da forma paralelepípeda original). Tal procedimento foi efetuado através da manipulação da área de interesse de cada fatia tomográfica para que esta apresente uma secção de forma circular. A Figura 3.8 exemplifica o resultado proveniente deste procedimento.

Para mais fácil visualização, os vóxeis de ar em torno do doente foram representados a verde. É evidente a redução do número de vóxeis por fatia quando se considera uma secção circular (à direita), comparativamente à geometria original (à esquerda). Quantitativamente, o número de vóxeis é reduzido a cerca de 46,7%, passando este a ser de cerca de 20,5 milhões (ao invés dos mais de 44 milhões de vóxeis na configuração original).

Este procedimento permitiu então reduzir o número de vóxeis, mantendo o seu tamanho original. Além disso, a conversão da geometria para uma forma circular permite uma maior liberdade na implementação de tal volume na simulação, uma vez que a área de cada fatia tomográfica é menor. Tal situação permite simular, por exemplo, a configuração de um sistema PET, o qual deverá consistir do posicionamento de um anel em torno doente (i.e., fantoma), evitando-se assim a sobreposição de volumes. No entanto, ainda assim, o tempo de simulação e a necessidade de memória RAM é elevada para este número de vóxeis.

3.3.3 Supressão dos vóxeis de ar em torno do fantoma

Um último procedimento utilizado para reduzir o número de vóxeis (que foi implementado em conjunto com o método descrito na secção 3.3.2), consistiu em descartar os vóxeis de ar do volume de interesse. Uma vez que o cilindro limitador do fantoma é já composto por ar, aquando da construção do volume voxelizado (i.e., fantoma), apenas são colocados nas respectivas posições, os vóxeis correspondentes a materiais

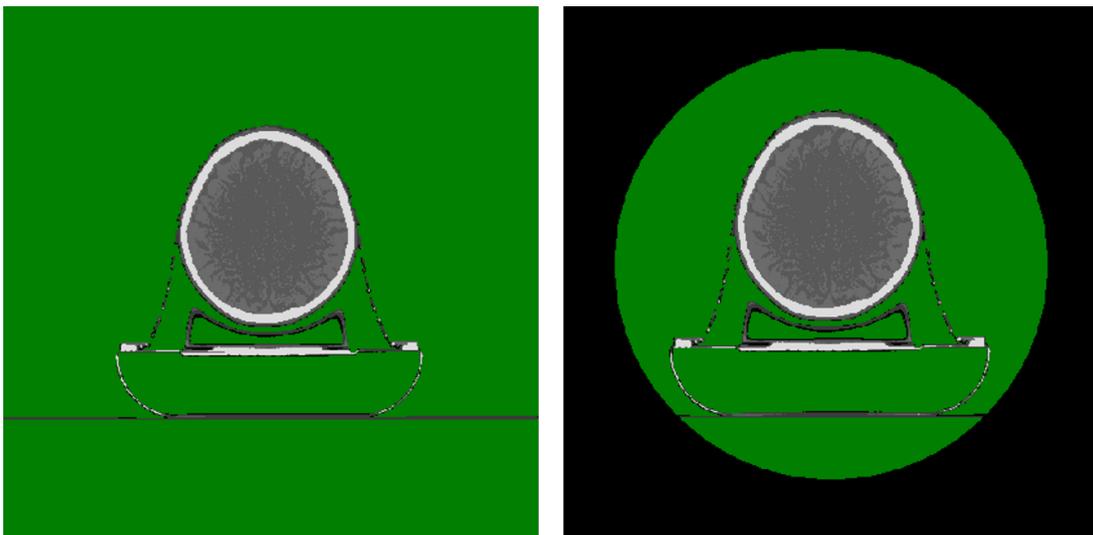


Figura 3.8: Cada fatia tomográfica foi manipulada para ter uma secção circular.

que não são ar. Evita-se, portanto, o posicionamento de milhões de vóxeis extra, principalmente em torno do doente.

A Figura 3.9 mostra o resultado do fantoma voxelizado, quando são suprimidos os vóxeis de ar. Comparando com a imagem à direita da Figura 3.8, é visível a diminuição da área preenchida com vóxeis de ar.

A Tabela 3.3 resume as características das diferentes configurações resultantes de cada geometria de fantoma considerada. Como se pode verificar, considerando uma geometria circular conjuntamente com a supressão dos vóxeis de ar, há uma redução de cerca de 91% no número de vóxeis total, passando de cerca de 44 milhões para pouco mais de 4 milhões. Esta redução de vóxeis leva, como esperado, a uma menor demanda na memória RAM necessária para a realização da simulação. Além disso, é requerido apenas 41,8% do tempo necessário para a simulação do fantoma de com a geometria original. Note-se que o teste de desenhos foi obtido através da

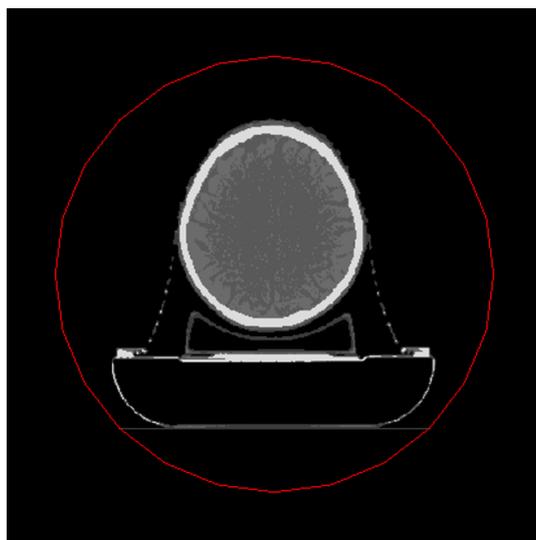


Figura 3.9: Resultado da supressão de vóxeis de ar, na construção do fantoma voxelizado.

Tabela 3.3: Comparação do desempenho de simulação para cada configuração de fantoma.

	Configuração original	Geometria circular	Sem vóxeis de ar
Número total de vóxeis (em milhões)	44,04	20,57	4,01
Memória RAM (Gb)	36,1	18,0	4,0
Tempo de simulação (segundos)	371	244	155

simulação de 100 mil protões, a irradiar a cabeça do fantoma na direção vertical (no sentido da nuca para a testa do fantoma, i.e., de baixo para cima na orientação da Figura 3.9).

A Figura 3.10 mostra os perfis de deposição de energia ao longo do fantoma para cada uma das geometrias consideradas. Como se pode verificar, tanto a geometria de secção circular como a geometria (circular) com supressão dos vóxeis de ar, mostram um perfil de deposição de energia coincidente àquele obtido para a configuração de geometria original. Assim, e como seria de esperar, verifica-se que é possível reduzir o tempo e a memória RAM necessários para a simulação de um feixe de protões, sem implicações nos perfis de deposição de energia ao longo do fantoma.

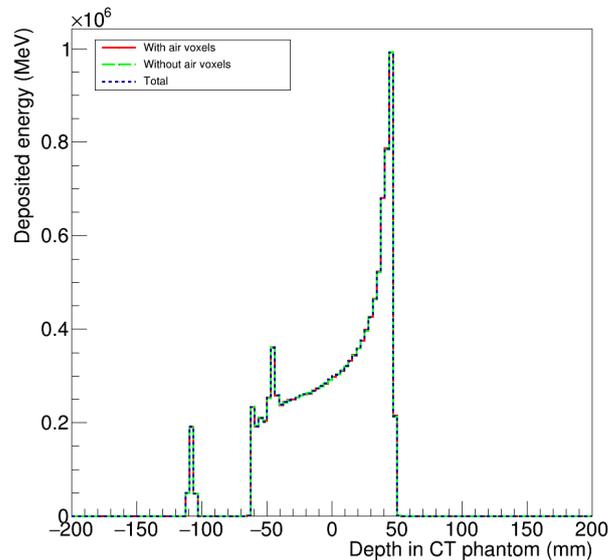


Figura 3.10: Perfis de deposição de energia ao longo do fantoma para cada geometria considerada.

3.4 Irradiação do fantoma obtido a partir de tomografia computadorizada

O fantoma voxelizado foi então irradiado por forma a obter os perfis de raios ortogonais com uma câmara multifatía. Para tal, o fantoma foi irradiado com um feixe de protões com energia de 130 MeV na região central da cabeça, conforme o feixe representado na Figura 3.11. O feixe foi disparado na direção horizontal e foi composto por 10^8 protões. As características temporais e espaciais do feixe foram semelhantes às descritas na secção 2.3.1.2 (capítulo 2).

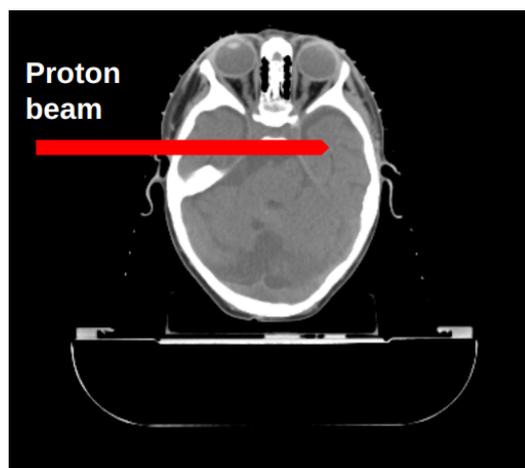


Figura 3.11: Posição do feixe utilizado para irradiar o fantoma voxelizado.

Foi também considerada uma simulação em duas fases: (1) foi simulado o fantoma construído a partir da CT do doente (sendo adquiridas todas as partículas que saíram do doente em direção ao colimador), e (2) foi simulada a câmara multifatía composta por colimador de tungsténio e cristais de YAP. A configuração da câmara multifatía, bem como a distância entre o feixe e a superfície do colimador foi semelhante à descrita na secção 2.3.2. A sequência de simulação, bem como a informação gravada nos ficheiros em modo lista para cada uma das etapas da simulações foi em tudo semelhante ao descrito no capítulo 2 desta tese.

De forma a verificar a capacidade do sistema em detectar uma variação na posição do pico de Bragg aquando da irradiação do fantoma obtido a partir da CT do doente, foi simulado um segundo feixe de protões com uma energia de 127 MeV. A Figura 3.12 mostra os perfis de deposição de energia para um feixe de 127 (linha azul) e 130 MeV (linha tracejado a vermelho). Como se pode verificar, a variação de 3 MeV na energia do feixe induz uma alteração de alguns milímetros na posição do pico de Bragg.

Finalmente, na Figura 3.13 são mostrados os perfis de deposição de energia nos cintiladores de YAP obtidos para cada um dos feixes simulados: a linha tracejada a vermelho representa o perfil obtido para os 130 MeV; a linha azul mostra o perfil para os 127 MeV. É claramente visível o desvio induzido pela variação da energia do feixe. Procedendo a uma regressão linear obtida entre 30 e 70 % do pico máximo do perfil (na região de queda distal), obtêm-se as retas representadas na parte inferior da figura. Como se pode verificar, torna-se ainda mais evidente o desvio do pico de Bragg para a esquerda, quando se considera um feixe de menor energia.

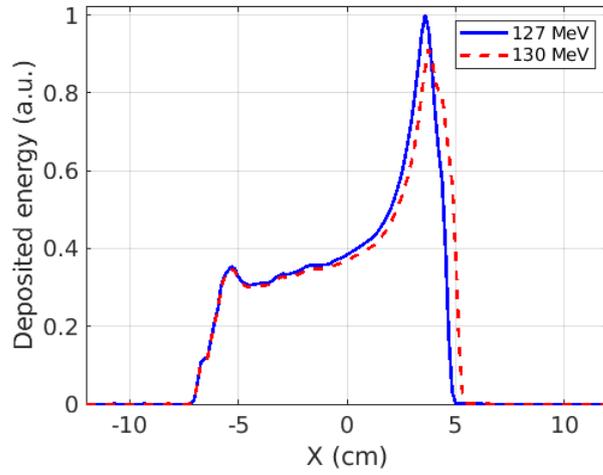


Figura 3.12: Perfis de energia depositada para os feixes de diferentes energias.

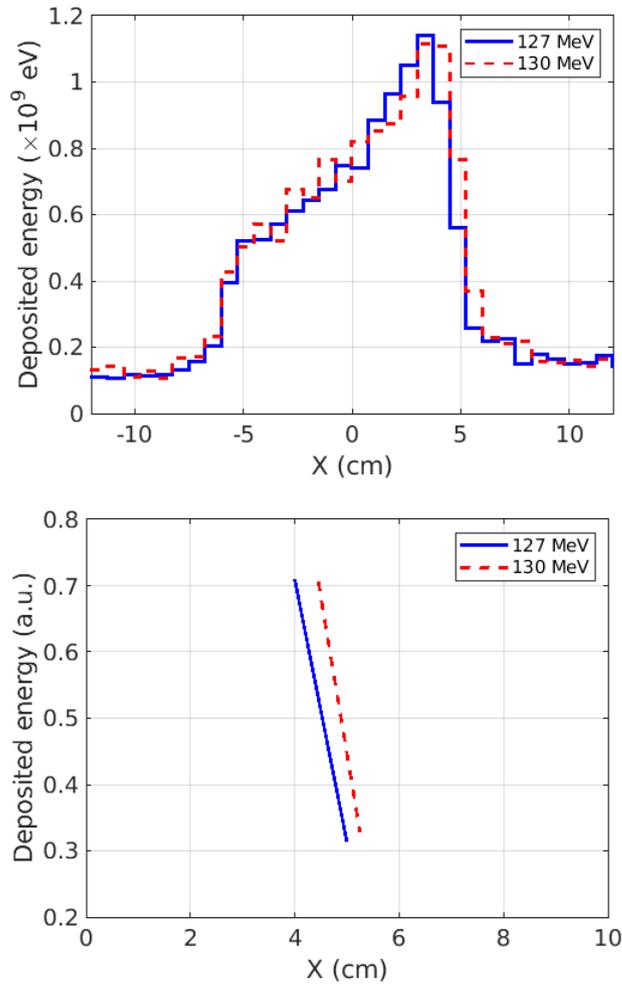


Figura 3.13: Perfis de energia depositada para os feixes de diferentes energias.

Sumarizando, ao longo deste capítulo, foi apresentado um trabalho de conversão da CT de um doente num fantoma composto por vóxeis no GEANT4. Foram apresentados alguns métodos de redução do número de vóxeis, de modo a acelerar a simulação e reduzir a memória RAM necessária. Conseguiu-se uma redução de cerca de 91 % dos vóxeis, o que permitiu reduzir o tempo de simulação a menos de metade do original.

Através da simulação de um feixe realista (com dispersão espacial e temporal) e considerando a energia depositada em cristais de YAP, foi possível detetar claramente a variação da posição do pico de Bragg resultante da alteração da energia do feixe utilizado para irradiar o fantoma.

Conclusões e trabalho futuro

Neste capítulo apresentam-se as conclusões deste trabalho, juntamente com algumas noções e passos importantes a dar para o poder melhorar num futuro próximo.

Este trabalho representa um avanço na técnica O-PGI devido ao facto de, pela primeira vez, se ter tido em conta a deposição de energia dos raios γ nos cintiladores que constituem o sistema O-PGI. Teve-se em conta uma dispersão temporal do feixe de prótons de 1 ns FWHM, e uma taxa de repetição do feixe de 100 MHz. A dispersão lateral do feixe foi de 9 mm FWHM. Estes parâmetros correspondem a uma irradiação realística entregue por um feixe acelerado por um ciclotrão. Como trabalho futuro neste âmbito propõe-se o estudo de uma irradiação entregue por um sincrotrão (mesma dispersão lateral, mas diferente temporização do feixe de prótons, viz. taxa de repetição de cerca de 10 MHz para a mesma dispersão temporal e lateral).

Foi também desenvolvido neste trabalho um método para adaptação de uma tomografia computadorizada (formato DICOM) de um doente a ser tratado com PT para um formato aceite pelo GEANT4.

Desenvolveu-se também um algoritmo de extração da zona de queda distal do pico de Bragg. Este algoritmo foi aplicado a uma configuração geométrica de um sistema O-PGI previamente otimizado [26, 32]. Não se efetuou, nos dois estudos mencionados, a extração automática do pico de Bragg tendo em conta a temporização ótima na janela TOF a implementar no sistema O-PGI. Este último ponto foi efetuado neste trabalho, tendo-se concluído que a janela temporal ótima se encontra entre 2,0 e 3,3 ns. De mencionar, neste âmbito, que o algoritmo de extração da zona de queda distal do BP necessita ainda de intervenção do utilizador, algo que poderá ser melhorado num futuro próximo através da implementação de um algoritmo de extração automática.

Como resultado da aplicação deste algoritmo, obtiveram-se precisões na determinação do BP de 1,59 mm, 1,48 mm FWHM e de 1,96 mm FWHM para os casos normais, hipodenso e hiperdenso, respetivamente. Estes resultados demonstram um bom ponto de partida para uma possível melhoria do algoritmo, tornando-o mais automático e menos dependente do utilizador. A diferença das médias de posição da zona de queda distal do BP entre os tipos de tecido é de ± 2 mm em que a queda distal em casos hipodensos se encontra à frente 2 mm da zona de queda distal em casos normais, e este encontra-se à frente ± 2 mm da zona de queda distal em casos hiperdensos, concluindo que será possível localizar o pico de Bragg com uma resolução ligeiramente inferior a 2 mm.

Finalmente, importa mencionar que não foi tida em conta a leitura eletrónica dos sinais de cintilação dos cristais do sistema O-PGI. Num futuro próximo seria ideal fazer esta otimização, para a qual será necessário ter em conta a colecção e consequente distribuição espacial dos fotões óticos emitido por ditos cintiladores. Pensa-se, neste campo, utilizar um cristal de YAP com tempo de subida inferior a 1 ns e tempo de descida entre 27 (89%) e 140 ns (11%).

Bibliografia

- [1] J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman, and F. Bray, “Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012,” *International Journal of Cancer*, vol. 136, pp. E359–E386, 3 2015.
- [2] Cancer Research UK, “An introduction to radiotherapy: what is it, how does it work, and what’s it for?” <https://news.cancerresearchuk.org/2017/07/12/an-introduction-to-radiotherapy-what-is-it-how-does-it-work-and-whats-it-for/>, 2017, consultado em 6/06/2022.
- [3] National Health Service, “Side effects radiotherapy,” <https://www.nhs.uk/conditions/radiotherapy/side-effects/>, 2020, consultado em 15/06/2022.
- [4] D. C. Weber, J. A. Langendijk, C. Grau, and J. Thariat, “Proton therapy and the european particle therapy network: The past, present and future,” *Cancer/Radiotherapie*, vol. 24, pp. 687–690, 10 2020.
- [5] W. Enghardt, P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi *et al.*, “Charged hadron tumour therapy monitoring by means of pet,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 525, pp. 284–288, 6 2004.
- [6] MD Anderson Cancer Center, “History of proton therapy,” <https://www.mdanderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/care-centers-clinics/proton-therapy-center/what-is-proton-therapy/history-of-proton-therapy.html>, 2022, consultado em 20/05/2022.
- [7] Provision Health Care, “Proton therapy. advanced radiation therapy treatment,” <https://provisionhealthcare.com/about-proton-therapy/advantages-of-proton>, 2022, consultado em 4/1/2022.

- [8] K. Parodi, A. Mairani, S. Brons, B. G. Hasch, F. Sommerer *et al.*, “Monte carlo simulations to support start-up and treatment planning of scanned proton and carbon ion therapy at a synchrotron-based facility,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 3759–3784, 6 2012.
- [9] P. C. Lopes, “Time-resolved imaging of secondary gamma ray emissions for in vivo monitoring of proton therapy: methodological and experimental feasibility studies,” Ph.D. dissertation, Delft University of Technology, October 2017.
- [10] J. M. Verburg, “Reducing range uncertainty in proton therapy,” Ph.D. dissertation, Technische Universiteit Eindhoven, May 2015.
- [11] M. Uriet, M. Goiteint, and M. Wagner, “Compensating for heterogeneities in proton radiation therapy,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 29, pp. 553–566, 1983.
- [12] G. O. Sawakuchi, U. Titt, D. Mirkovic, and R. Mohan, “Density heterogeneities and the influence of multiple coulomb and nuclear scatterings on the bragg peak distal edge of proton therapy beams,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, pp. 4605–4619, 9 2008.
- [13] H. Paganetti, H. Jiang, K. Parodi, R. Slopsma, and M. Engelsman, “Clinical implementation of full Monte Carlo dose calculation in proton beam therapy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, pp. 4825–4853, 9 2008.
- [14] H. Paganetti, “Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, 6 2012.
- [15] I. C. on Radiation Units and Measurements, “Icru report 49, stopping power and ranges for protons and alpha particles,” 1993.
- [16] J. F. Janni, “Energy loss, range, path length, time-of-flight, straggling, multiple scattering, and nuclear interaction probability: in two parts. Part 1. For 63 compounds Part 2. For elements $1 \leq Z \leq 92$,” *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, vol. 27, no. 2–3, pp. 147–339, 1982.
- [17] C. Thieke, U. Malsch, W. Schlegel, J. Debus, P. Huber *et al.*, “Kilovoltage CT using a linac-CT scanner combination,” *British Journal of Radiology*, vol. 79, 2006.
- [18] R. D. Crevoisier, S. L. Tucker, L. Dong, R. Mohan, R. Cheung *et al.*, “Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum

- on the planning ct for prostate cancer radiotherapy,” *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 62, pp. 965–973, 7 2005.
- [19] C. Lee, K. M. Langen, W. Lu, J. Haimerl, E. Schnarr *et al.*, “Evaluation of geometric changes of parotid glands during head and neck cancer radiotherapy using daily mvct and automatic deformable registration,” *Radiotherapy and Oncology*, vol. 89, pp. 81–88, 10 2008.
- [20] R. Serduc, T. Christen, J. Laissue, R. Farion, A. Bouchet *et al.*, “Brain tumor vessel response to synchrotron microbeam radiation therapy: A short-term in vivo study,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, pp. 3609–3622, 7 2008.
- [21] F. Sterzing, R. Engenhart-Cabillic, M. Flentje, and J. Debus, “Optionen der bildgestützten bestrahlung: Eine neue dimension in der radioonkologie,” *Deutsches Arzteblatt*, vol. 108, pp. 274–280, 4 2011.
- [22] M. Engelsman and C. Bert, “Precision and uncertainties in proton therapy for moving targets,” 2011, in Paganetti, H., editor, *Proton Therapy Physics*. Taylor & Francis.
- [23] G. Pausch, J. Berthold, W. Enghardt, K. Römer, A. Straessner *et al.*, “Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges,” 2 2020.
- [24] J. M. Verburg and J. Seco, “Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 59, pp. 7089–7106, 12 2014.
- [25] T. Werner, J. Berthold, F. Hueso-González, T. Koegler, J. Petzoldt *et al.*, “Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 64, 5 2019.
- [26] P. Cambraia Lopes, P. Crespo, H. Simões, R. Ferreira 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.
- [27] H. Nikjoo, S. Uehara, and D. Emfietzoglou, *Interaction of radiation with matter*. CRC Press, 2020.
- [28] C. Grupen, “Tumour therapy with particle beams.” AIP Publishing, 2 2003, pp. 32–43.

- [29] Z. Yao, Y. Xiao, Z. Chen, B. Wang, and Q. Hou, “Compton-based prompt gamma imaging using ordered origin ensemble algorithm with resolution recovery in proton therapy,” *Scientific Reports*, vol. 9, 12 2019.
- [30] 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, proceedings of the 13th International Symposium on Radiation Physics. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969806X16301311>
- [31] C. M. Panaino, R. I. Mackay, K. J. Kirkby, and M. J. Taylor, “A new method to reconstruct in 3d the emission position of the prompt gamma rays following proton beam irradiation,” *Scientific Reports*, vol. 9, 12 2019.
- [32] 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, 4 2021.
- [33] 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, no. 3, pp. 250–303, 2003.
- [34] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Dubois *et al.*, “Geant4 developments and applications,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 53, no. 1, pp. 270–278, 2006.
- [35] 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.
- [36] W. P. Segars, “Development of a new dynamic nurbs-based cardiac-torso (ncat) phantom,” Ph.D. dissertation, The University of North Carolina, USA, May 2001.
- [37] P. Crespo, J. Reis, M. Couceiro, A. Blanco, N. C. Ferreira *et al.*, “Whole-body single-bed time-of-flight RPC–PET: simulation of axial and planar sensitivities

-
- with NEMA and anthropomorphic phantoms,” *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 59, no. 3, pp. 520–529, 2012.
- [38] 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, no. 1, pp. 157–165, 1998.
- [39] National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering, “Computed Tomography (CT),” <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computed-tomography-ct>, 2022, consultado em 17/07/2022.
- [40] Raysearch Laboratories, “RSL-D-RS-10A-EN-1.0-2020-06-05 Raystation 10A Reference Manual,” 2020.
- [41] DICOM®, “Digital Imaging and Communications in Medicine,” <https://www.dicomstandard.org/>, 2020, acedido em 17/07/2022.
- [42] U. Schneider, E. Pedroni, and A. Lomax, “The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41(1), pp. 111–124, 1996.
- [43] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel, “Correlation between ct numbers and tissue parameters needed for monte carlo simulations of clinical dose distributions,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, pp. 459–78, 3 2000.

