

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

TRAJETÓRIA MAIS PROVÁVEL DO PRÓTON APLICADA À RECONSTRUÇÃO DE IMAGENS E FLASH PROTONTERAPIA

GUILHERME FRANCO INOCENTE

PROF. DR. MARCOS ROBERTO DE MATTOS FONTES

PROF. DR. JOEL MESA HORMAZA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular, Estrutural e Funcional.

Prof. Dr. Marcos Roberto de Mattos Fontes

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Inocente, Guilherme Franco.

Trajetória mais provável do próton aplicada à reconstrução de imagens e
Flash protonterapia / Guilherme Franco Inocente. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Marcos Roberto de Mattos Fontes

Coorientador: Joel Mesa Hormaza

Capes: 20903006

1. Diagnóstico por imagem. 2. Terapia com prótons. 3. Tomografia.
4. Método de Monte Carlo.

Palavras-chave: Diagnóstico por imagem; Interação da Radiação com a matéria;
Protonterapia; Simulação de Monte Carlo; Tomografia com feixes de prótons.

Agradecimentos

Todo agradecimento requer uma história, seja ela emotiva ou não, com final feliz, talvez. Esta história começa no ano de 2005 quando eu mudei de cidade, saindo de Araraquara com destino a Botucatu sem certezas e cheio de ambições pra cursar Física Médica na UNESP. Com a cara e a coragem vim para o meu destino.

Em meados de 2006 e 2007 comecei minha vida acadêmica com iniciação científica junto ao professor Joel. Alguns amigos de curso como o Danilo e o Maurício me acompanhavam nesta empreitada. Minha formatura veio ao final de 2009 e no ano subsequente entrei no curso de mestrado em Biologia Geral e Aplicada, também sob supervisão do professor Joel. Em dois anos estava com o título de Mestre nas mãos.

O que fazer a esta altura do campeonato? A vida acadêmica sempre me seduziu, lá fui eu para o doutorado no mesmo curso, na mesma instituição, o mesmo orientador. Então em 2012 comecei o que seria a parte final desta jornada, porém com muitos altos não consegui finalizar a minha defesa que deveria ter sido em 2016. Junto a isto passei em um processo seletivo na Universidade Estadual do Paraná, campus de Apucarana e em 2015 arrumei minhas malas e tralhas rumo aquele Estado.

Fiquei um ano em Apucarana e em 2016 fui chamado também por um processo seletivo na Universidade Estadual de Maringá, onde permaneci até o início de 2018. Fim da linha. Acabou o contrato, não defendi o doutorado, parei no tempo, e como num soco do destino retornei para Araraquara, sem querer, mas sem ter aonde me levar.

Em 2019, como num novo empurrão do destino, cá estava de volta às terras botucatuenses. Vim para a vaga de professor substituto e junto me sobressaíu que poderia novamente entrar no doutorado, afinal muitas coisas já haviam sido feitas e estavam a espera de uma finalização. Então no meio do mencionado ano entrei novamente no

programa de pós-graduação. Em 2020 veio a pandemia e alguns percalços novamente apareceram.

Mas, enfim, cá estamos em agosto de 2023, quatro anos após o reinício, onze anos do período regular, a saga chega ao fim. Uma dívida minha comigo mesmo se esvai. Finalmente o ciclo será encerrado, possibilitando a abertura de outros novos. A zona da mediocridade é muito perversa, por mais que tentamos escapar sempre somos puxados para ela, espero esta seja uma oportunidade de fugir de vez dela.

A quem agradecer? São muitos ao longo destes 18 anos, são tantos. Tenho que agradecer aos professores Marcos Fontes e Joel Mesa por esta oportunidade de encerrar em definitivo o doutorado, e nas pessoas que agradeço a cada professor que deixou sua marca nesta história. Aos amigos de faculdade, de república, de trabalho, não há nem como explicitá-los aqui, mas sintam-se abraçados e parte desta conquista.

Aos meus pais Raquel e Vanderlei e meu irmão Daniel, a quem devo a minha formação como cidadão e de caráter. Aos meus familiares em geral. A minha companheira Ana Júlia e a minha maior riqueza Joana, que veio ao mundo em meio a tudo isto e me deu o título mais importante que eu poderia ter.

Aos que passaram, aos que passam e aos que passarão.

*“Todos esses que aí estão
Atravancando meu caminho,
Eles passarão... Eu passarinho!”*

Mário Quintana

*Para onde vão os trens, meu pai?
Para Mahal, Tamí, para Camiri,
espaços no mapa, e depois o pai ria:
também para lugar algum meu filho,
tu podes ir e ainda que se mova o trem,
tu não te moves de ti.*

Hilda Hilst

RESUMO

A radiação é um dos métodos mais utilizados para tratamento de câncer. Neste campo a terapia com feixes de prótons é uma alternativa frente à radioterapia convencional. Sabe-se que com a protonterapia há mais vantagens para o paciente tratado se comparada com os métodos mais convencionais. A dose distribuída ao longo do caminho percorrido, principalmente nos tecidos sadios – (microambiente tecidual, adjacente a região tumoral) – é menor e a acurácia do tratamento é muito melhor. Para a realização do tratamento, o paciente passa por alguns procedimentos e planejamentos sendo um deles a realização de imagens para visualização e localização do volume alvo. O principal método para obter essas imagens é a tomografia computadorizada de raios-X (XCT). Para o tratamento com feixes de prótons essa técnica de imagem pode gerar algumas incertezas na localização do pico de Bragg. Os resultados obtidos forneceram uma compreensão aprofundada das propriedades da interação do próton com diferentes meios, os efeitos do espalhamento angular e da deflexão lateral do próton, as trajetórias mais prováveis percorridas pelo próton em ambientes homogêneos e heterogêneos, bem como a relação entre as funções de probabilidades espaciais e a qualidade da imagem reconstruída na pCT. Essas descobertas têm implicações significativas para o campo da radioterapia com prótons. Os avanços na compreensão desses fenômenos permitem um planejamento mais preciso dos tratamentos, resultando em uma administração mais eficaz e segura da dose de radiação nos pacientes. Além disso, a pCT proporcionaria determinar exatamente onde se encontra o pico de Bragg para cada tratamento, aumentando a acurácia nos tratamentos.

Palavras chave: protonterapia; tomografia com feixe de prótons; interação da radiação com a matéria; simulação de Monte Carlo

ABSTRACT

Radiation is one of the most commonly used methods for cancer treatment. In this field, proton therapy is an alternative to conventional radiotherapy. It is known that proton therapy offers several advantages for the treated patient when compared to more conventional methods. The dose distributed along the path, especially in healthy tissues (the tissue microenvironment adjacent to the tumor region), is lower, and the accuracy of the treatment is much better. To undergo treatment, the patient undergoes several procedures and planning, one of which is obtaining images for visualization and targeting of the target volume. The primary method to obtain these images is X-ray computed tomography (XCT). For proton beam therapy, this imaging technique can introduce some uncertainties in the localization of the Bragg peak. The results obtained have provided a deep understanding of the proton's interaction properties with different media, the effects of angular scattering and lateral deflection of the proton, the most probable paths taken by the proton in homogeneous and heterogeneous environments, as well as the relationship between spatial probability functions and the quality of the reconstructed image in pCT. These findings have significant implications for the field of proton radiotherapy. Advances in understanding these phenomena allow for more precise treatment planning, resulting in a more effective and safe administration of radiation dose to patients. Furthermore, the improvement in the quality of images reconstructed by pCT provides better visualization and characterization of anatomical structures, aiding in diagnosis and treatment monitoring.

Keywords: protontherapy; proton computed tomography; radiation-matter interaction; Monte Carlo simulation.

ÍNDICE DE FIGURA

FIGURA 1 - CURVAS DE DOSE PARA PRÓTONS DE 200 MeV E RAIOS-X DE 16 MV. É POSSÍVEL OBSERVAR TAMBÉM UMA ABERTURA OU ALCANCE DO PICO DE BRAGG DE 5 CM.....	12
FIGURA 2 -DISTRIBUIÇÃO DE DOSE DE TERAPIA DE PRÓTONS MODULADA POR INTENSIDADE HOMOGÊNEA NO ALVO PARA CASO DE CABEÇA E PESCOÇO RESULTANTE DA COMBINAÇÃO DE DISTRIBUIÇÕES DE DOSE DE CAMPO INDIVIDUAL HETEROGÊNEO (F1, F2, F3, F4)	17
FIGURA 3 - DEPOSIÇÃO DE DOSE PARA PRÓTONS EM RELAÇÃO A PROFUNDIDADE PARA AS ENERGIAS DE 50 MeV, 150 MeV E 200 MeV	26
FIGURA 4 - PROFUNDIDADE DO ALCANCE DE UM FEIXE DE PRÓTONS DE 250 MeV DE ENERGIA EM ÁGUA DEVIDO A UMA MUDANÇA DE 5 eV NO POTENCIAL DE IONIZAÇÃO DO PRÓTON	30
FIGURA 5 - RELAÇÃO ENTRE NÚMERO DE PRÓTONS (Z) E NÚMERO DE NÊUTRONS (N)	36
FIGURA 6 - GEOMETRIA DE ESPALHAMENTO NO PLANO U-T	38
FIGURA 7 - ILUSTRAÇÃO CONCEITUAL DO FORMALISMO MLP. A LINHA EM NEGRITO CORRESPONDE O MLP ENQUANTO A LINHA MAIS CLARA É UMA REPRESENTAÇÃO GROSSEIRA DO ESPALHAMENTO MÚLTIPLO COULOMBIANO.....	40
FIGURA 8 - COMPARAÇÃO DE DOSES ENTRE PLANOS DE PRÓTONS FLASH DE TRANSMISSÃO E PICO DE BRAGG. COMPARAÇÃO DE PLANOS PARA UM PACIENTE REPRESENTATIVO COM CÂNCER DE PULMÃO UTILIZANDO A MESMA CONFIGURAÇÃO DE FEIXE DE 5 CAMPOS COM INTERVALOS DE ÂNGULO IGUAL DE 72 GRAUS PARA FORNECER UMA DISTRIBUIÇÃO DE DOSE UNIFORME AO VOLUME-ALVO (CONTORNO VERMELHO). À ESQUERDA ESTÁ O PLANO DE TERAPIA DE PRÓTONS DE INTENSIDADE MODULADA DE ENERGIA ÚNICA (IMPT) POR TRANSMISSÃO. NO MEIO ESTÁ O PLANO DE IMPT DE PICO DE BRAGG DE ENERGIA ÚNICA. À DIREITA ESTÁ A COMPARAÇÃO DO HISTOGRAMA DE DOSE-VOLUME ENTRE OS PLANOS DE FLASH DE TRANSMISSÃO (LINHAS SÓLIDAS) E PICO DE BRAGG (LINHAS TRACEJADAS) ENTREGANDO 34 GY EM UMA ÚNICA FRAÇÃO	44
FIGURA 9 - GEOMETRIA UTILIZADA PARA OS CÁLCULOS, CONSIDERANDO UM CILINDRO COM ÁGUA DE 20 CM, FEIXE DE PRÓTONS “PENCILBEAM” E OS CORTES REALIZADOS	46
FIGURA 10 - GEOMETRIA DE UM CILINDRO CONTENDO ÁGUA, AR E OSSO INTERCALADOS COM COMPRIMENTO DE 20 CM.	47
FIGURA 11 - INTERFACE DO CÓDIGO SRIM 2013	50
FIGURA 12 -ARQUIVO DE ENTRADA COMPLETO PARA UMA SIMULAÇÃO COM O CÓDIGO MCNPX	56
FIGURA 13 -COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS PARA OS DIFERENTES MODELOS DE CÁLCULO DO STOPPINGPOWER	57
FIGURA 14 -STOPPINGPOWER EM FUNÇÃO DA ENERGIA CALCULADO PELO MODELO DE BETHE-BLOCH.....	58
FIGURA 15 -STOPPING POWER RELATIVO PARA MATERIAIS DE INTERESSE BIOLÓGICO	59
FIGURA 16 -STOPPINGPOWER RELATIVO PARA ALGUNS METAIS E PARA O DIÓXIDO DE CARBONO.....	59
FIGURA 17 - ESQUEMA DE UM CAMINHO DO PRÓTON UTILIZANDO MONTE CARLO. A PARTÍCULA SOFRE VÁRIAS DEFLEXÕES ANGULARES ATÉ ALGUMA INTERAÇÃO QUE PRODUZ UMA SEGUNDA PARTÍCULA. A PARTIR DESTA MOMENTO DUAS PARTÍCULAS DEVERÃO SER ACOMPANHADAS INDEPENDENTEMENTE	64
FIGURA 18 - GRÁFICOS DAS ENERGIAS MÉDIA DE SAÍDA. (A) RESULTADO DAS SIMULAÇÕES APENAS COM O FEIXE PRIMÁRIO DE PRÓTONS; (B) SIMULAÇÕES COM AS PARTÍCULAS SECUNDÁRIAS, OBSERVANDO MAIS DE PARTÍCULAS DE BAIXA ENERGIA.	65
FIGURA 19 -RESULTADOS DOS CORTES CINEMÁTICOS DA ENERGIA DE SAÍDA PARA SIMULAÇÕES EM QUE TODAS AS PARTÍCULAS SECUNDÁRIAS FORAM LEVADAS EM CONTA. NESSE CONTEXTO, É PERCEPTÍVEL UM PADRÃO NO QUAL A MÉDIA DE ENERGIA AUMENTA À MEDIDA QUE O LIMAR DE CORTE É ELEVADO, ACOMPANHADO DE UMA REDUÇÃO DO ERRO ASSOCIADO. A LINHA VERMELHA, QUE SE DESTACA, REPRESENTA A ENERGIA MÉDIA DE SAÍDA NAS SIMULAÇÕES QUE NÃO CONSIDERARAM AS PARTÍCULAS SECUNDÁRIAS.....	66
FIGURA 20 - GRÁFICO DE ALCANCE DO FEIXE DE PRÓTONS EM ÁGUA EM FUNÇÃO DA ENERGIA.....	68
FIGURA 21 -CURVAS DE DEPOSIÇÃO DE ENERGIA DO PRÓTON COM FEIXES INCIDENTES DE 170, 180, 190 E 200 MeV EM ÁGUA, COMPARADOS COM VALORES DE REFERENCIAS DO NIST (2022).....	68

FIGURA 22 - COMPARAÇÃO ENTRE OS CÓDIGOS SRIM, MCNPX E O CÁLCULO ANALÍTICO PARA (A) O COSSENO DO ÂNGULO DE DEFLEXÃO, E (B) A DEFLEXÃO LATERAL, PARA UM FEIXE DE PRÓTONS COM ENERGIA DE 150 MeV	71
FIGURA 23 - COMPARAÇÃO ENTRE OS CÓDIGOS SRIM, MCNPX E O CÁLCULO ANALÍTICO PARA (A) O COSSENO DO ÂNGULO DE DEFLEXÃO, E (B) A DEFLEXÃO LATERAL, PARA UM FEIXE DE PRÓTONS COM ENERGIA DE 180 MeV	72
FIGURA 24 - COMPARAÇÃO ENTRE OS CÓDIGOS SRIM, MCNPX E O CÁLCULO ANALÍTICO PARA (A) O COSSENO DO ÂNGULO DE DEFLEXÃO, E (B) A DEFLEXÃO LATERAL, PARA UM FEIXE DE PRÓTONS COM ENERGIA DE 230 MeV	73
FIGURA 25 - COMPARAÇÃO ENTRE OS CÓDIGOS SRIM, MCNPX E O CÁLCULO ANALÍTICO PARA O COSSENO DO ÂNGULO ESPALHADO, PARA UM FEIXE DE PRÓTONS COM ENERGIA DE 200 MeV	74
FIGURA 26 - COMPARAÇÃO ENTRE OS CÓDIGOS SRIM, MCNPX E O CÁLCULO ANALÍTICO PARA (A) O COSSENO DO ÂNGULO DE DEFLEXÃO, E (B) A DEFLEXÃO LATERAL, PARA UM FEIXE DE PRÓTONS COM ENERGIA DE 250 MeV	74
FIGURA 27 - COMPORTAMENTO DA ENERGIA EM FUNÇÃO DA PROFUNDIDADE, CONSIDERANDO AS ENERGIAS INICIAIS DE 150, 200, 230 E 250 MeV, CALCULADO PELO CÓDIGO SRIM 2006	76
FIGURA 28: COMPORTAMENTO DA ENERGIA EM FUNÇÃO DA PROFUNDIDADE, CONSIDERANDO AS ENERGIAS INICIAIS DE 150, 200, 230 E 250 MeV, CALCULADO PELO CÓDIGO MCNPX	76
FIGURA 29 - COMPARAÇÃO DO COMPORTAMENTO DA ENERGIA EM FUNÇÃO DA PROFUNDIDADE, COM O MODELO ANALÍTICO E OS CÁLCULOS COMPUTACIONAIS, PARA A ÁGUA	77
FIGURA 30 - COMPORTAMENTO DO ÂNGULO ESPALHADO E DA DEFLEXÃO LATERAL PELA TEORIA DE FERMI-EYGES	78
FIGURA 31 - FUNÇÃO PROBABILIDADE ESPACIAL PARA AS POSIÇÕES DE INÍCIO E FIM DO PICO DE BRAGG, NA ÁGUA PARA ENERGIA DE 200 MeV	79
FIGURA 32 - FUNÇÃO PROBABILIDADE ESPACIAL PARA AS POSIÇÕES DE 35 MM, 100 MM E 200 MM, NA ÁGUA (E=200 MeV). A) CÁLCULO REALIZADO PELA TEORIA DE MOLIERE; B) CÁLCULO POR FERMI-EYGES.	80
FIGURA 33 - COMPORTAMENTO DA ENERGIA, DADO PELO CÁLCULO ANALÍTICO, PARA A GEOMETRIA DESCRITA NA FIGURA 13.....	81
FIGURA 34- COMPARAÇÕES DO ESPALHAMENTO ANGULAR OBTIDAS POR FERMI-EYGES E MOLIERE, PARA A GEOMETRIA DA FIGURA 10.....	82
FIGURA 35- COMPARAÇÕES DO ESPALHAMENTO LATERAL OBTIDAS POR FERMI-EYGES E MOLIERE, PARA A GEOMETRIA DA FIGURA 10.....	83
FIGURA 36: IONIZAÇÃO DO PRÓTON NA GEOMETRIA HETEROGÊNEA DA FIGURA 13 PELO CÓDIGO SRIM.	83
FIGURA 37 - FUNÇÃO PROBABILIDADE ESPACIAL, PARA A GEOMETRIA DA FIGURA 13, NAS POSIÇÕES DE 35MM 100 MM E 200 MM.	84

ÍNDICE DE TABELA

TABELA 1 - COMPOSIÇÃO DOS MATERIAIS DO CILINDRO ADOTADO NA GEOMETRIA 2	47
TABELA 2 - BLOCOS DE DEFINIÇÃO DAS CÉLULAS E SUPERFÍCIES DO CÓDIGO MCNPX	52
TABELA 3 - BLOCO DA DEFINIÇÃO DOS MATERIAIS PARA O CÓDIGO MCNPX	53
TABELA 4 - BLOCO DE DEFINIÇÃO DA FÍSICA PARA OS CÁLCULOS E NÚMERO DE INTERAÇÕES DA SIMULAÇÃO PARA O CÓDIGO MCNPX	54
TABELA 5 - DEFINIÇÃO GEOMÉTRICA DA FONTE E QUAIS EVENTOS SERÃO CALCULADOS PELA SIMULAÇÃO COM O CÓDIGO MCNPX.....	55
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ALCANCES EM ÁGUA DOS FEIXES DE PRÓTONS EM SIMULAÇÃO POR MCNPX E DADOS DE REFERÊNCIA, VARIANDO A ENERGIA DE ENTRADA.....	69
TABELA 7 - ÂNGULO DE DISPERSÃO E ESPALHAMENTO LATERAL CALCULADOS, NAS PROFUNDIDADES DE 35, 100 E 200 MM, PARA DIFERENTES NÚMEROS ATÔMICOS (Z) E POTENCIAIS DE IONIZAÇÃO (I) PARA A ÁGUA	80

SUMÁRIO

1. <i>INTRODUÇÃO</i>	10
1.1. Mecanismos e sistemas de administração da terapia com prótons.....	13
1.2. Planejamento do tratamento com prótons e avaliação do plano de tratamento.....	15
1.3. Tomografia com prótons	18
1.4. Flash protonterapia	21
2. <i>OBJETIVOS</i>	24
3. <i>Fundamentação Teórica</i>	25
3.1. Interações elásticas e inelásticas do próton com a matéria.....	25
3.2. <i>Stopping Power</i>	27
3.3. Tomografia Computadorizada com feixes de prótons → pCT.....	30
3.4. Materiais Biologicamente Equivalentes e a Relação Z/A	35
3.5. Trajetória mais provável (<i>Most Likely Path formalism</i> - MLP).....	36
3.5.1. Implementação de um formalismo da trajetória mais provável	38
3.6. Estado da Arte da Flash protonterapia	40
4. <i>Metodologia</i>	46
4.1. Simulações Computacionais	48
4.1.1. Código SRIM	48
4.1.2. Código MCNPX.....	50
4.2. Modelo Analítico para o <i>stoppingpower</i>	56
4.3. Modelo Analítico para a trajetória mais provável	60
4.3.1. Teoria de Molière	60
4.3.2. Teoria de Fermi-Eyges	62
5. <i>Resultados e Discussão</i>	64
5.1. Validação dos cálculos por simulação.....	64
5.2. Cálculos realizados da trajetória mais provável em água.....	70
5.3. Cálculos realizados da trajetória mais provável em material heterogêneo.....	81
6. <i>Conclusão</i>	85
7. <i>Referências Bibliográficas</i>	87

1. INTRODUÇÃO

Historicamente, o potencial terapêutico dos prótons foi reconhecido pela primeira vez por Wilson em 1946 (WILSON, 1946). O primeiro paciente foi tratado com terapia de prótons em 1954, utilizando o sincrociclotron na Universidade da Califórnia, Berkeley (LAWRENCE, 1958). Após essa experiência inicial, aceleradores de pesquisa em numerosos laboratórios de física foram adaptados para radioterapia com prótons e, em menor medida, com partículas mais pesadas. Esses laboratórios tinham limitações significativas, incluindo orientações de feixe, competição pelo tempo de feixe e logística médica inadequada (MOHAN, 2022).

O Centro Médico da Universidade de Loma Linda, na Califórnia, foi o primeiro a estabelecer uma instalação de terapia com prótons em hospital em 1990 (COUTRAKON *et al.* 1994; SMITH, 2009). Dez anos depois, a segunda instalação hospitalar de terapia com prótons foi inaugurada no Massachusetts General Hospital. Isso foi seguido por centros de terapia com prótons no MD Anderson Cancer Center (MDACC) em Houston e na Universidade da Flórida em Jacksonville, em 2006 (SMITH, 2006). A instalação do MDACC foi a primeira no mundo a ter feixes de varredura bidimensionais (GILLIN *et al.*, 2010). Nas últimas duas décadas, houve um crescimento explosivo nos centros de prótons ao redor do mundo, tanto que existem mais de 100 centros de prótons em operação em todo o mundo e cerca de 60 em construção ou planejados (<http://www.ptcog.ch>). Mesmo assim, menos de 1% dos pacientes submetidos à radioterapia em todo o mundo recebe tratamentos com prótons ou íons mais pesados (MOHAN, 2022).

A grande maioria dos demais (aproximadamente 90%) é tratada com radioterapia com fótons de intensidade modulada (IMRT) ou sua variante mais recente, a radioterapia de arco modulado volumétrico (VMAT) (MOHAN, 2022). Inicialmente, devido às características físicas das distribuições de dose dos prótons, havia grande entusiasmo em relação ao potencial da terapia com prótons para melhorar significativamente a razão terapêutica. No entanto, a revisão dos resultados clínicos da terapia com prótons ao longo do tempo e a comparação desses resultados com a terapia com fótons convencionais sugerem que as expectativas iniciais podem ter sido exageradas (PAGANETTI, 2002; MOHAN, 2022).

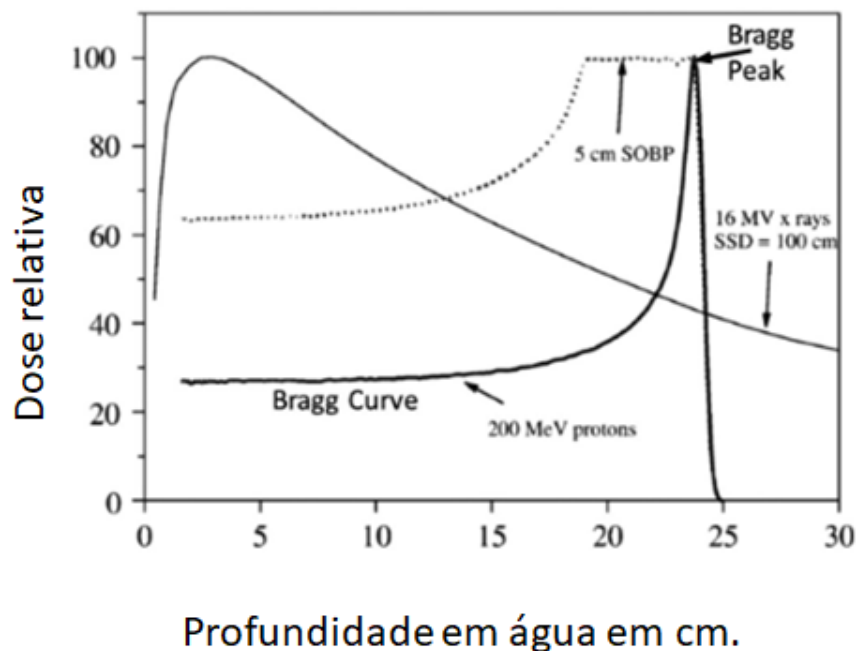
A comunidade de terapia com prótons chegou à conclusão de que existem inúmeros desafios que precisam ser superados para explorar todo o potencial terapêutico do tratamento com feixes dos prótons. Exemplos desses desafios, detalhados nas seções a seguir, incluem a maior sensibilidade das distribuições de dose dos prótons às variações inter e intrafracionadas da anatomia, as suposições simplistas sobre a eficácia biológica relativa (EBR) dos prótons em comparação com os fótons, questões sobre a adequação da extrapolação da experiência com fótons para padrões de distribuição de dose dos prótons bastante diferentes, as tecnologias de planejamento e entrega de tratamento ainda em desenvolvimento e a experiência limitada (PAGANETTI, 2014; MOHAN, 2022).

Diante do alto custo da terapia com prótons e da falta de evidências suficientemente fortes da superioridade clínica da terapia com prótons até o momento, tem havido ceticismo sobre a viabilidade dos prótons. Felizmente, pesquisas em andamento estão levando ao reconhecimento de que os prótons são muito diferentes dos fótons em termos de seus complexos efeitos biológicos, imuno-modulatórios e clínicos, além das diferenças nas distribuições de dose (MOHAN, 2022).

Compreender tais diferenças e traduzir o conhecimento adquirido clinicamente é fundamental para um significativo aprimoramento do potencial terapêutico da terapia com prótons (PAGANETTI, 2002; MOHAN, 2022). Quando um feixe de prótons mono energético penetra em um meio, os prótons desaceleram continuamente à medida que a profundidade de penetração aumenta. A taxa de transferência de energia para o meio (ou seja, "transferência de energia linear" ou LET) aumenta correspondentemente até que toda a energia seja perdida e os prótons parem bruscamente. Para um amplo feixe de prótons mono energético, esse processo leva à característica "curva de Bragg", na qual o ponto de dose mais alta é o pico de Bragg (Figura 1) (PAGANETTI, 2014; MOHAN, 2022).

Figura 1 - Curvas de dose para prótons de 200 MeV e raios-X de 16 MV. É possível observar também uma abertura ou alongamento do pico de Bragg de 5 cm

Fonte: PAGANETTI, 2014



Durante o processo de desaceleração, os prótons também sofrem dispersão lateral, produzindo uma penumbra na borda do feixe. A justificativa física para o uso de prótons na preservação de tecidos normais sempre foi óbvia. Além disso, os prótons ionizam de forma mais densa do que os fótons, e a densidade de ionização e o LET aumentam com a profundidade, assim como a EBR.

Para aproveitar muitas décadas de experiência clínica com radioterapia com fótons, é essencial entender os efeitos biológicos dos prótons em relação aos fótons. Paganetti *et al.* resumiram extensos estudos *in vitro* e *in vivo* realizados para determinar a eficácia biológica dos prótons em relação aos fótons (ou seja, "eficácia biológica relativa" ou EBR) (PAGANETTI, 2014; MOHAN, 2022).

Esse aumento na EBR pode ser aproveitado para aumentar ainda mais o potencial terapêutico da terapia com prótons (MOHAN, 2017) (LOMAX, 1999). Um raciocínio recentemente reconhecido para o uso da terapia com prótons é que suas distribuições de dose compactas (ou seja, "banho de dose" menor) podem poupar o sistema imunológico, o que provavelmente terá um impacto significativo nos resultados.

No entanto, até o momento, os tratamentos que exploram a variabilidade da EBR não foram amplamente utilizados, e o uso de prótons para poupar o sistema imunológico ainda não foi introduzido clinicamente (MOHAN, 2022).

Esses estudos sugeriram o uso de uma EBR média de prótons de 1,1 clinicamente. No entanto, como mencionado acima, essa aproximação é simplista e inadequada, e seu uso contínuo pode comprometer os benefícios da terapia com prótons (LOMAX *et al.*, 1999). Pesquisas adicionais são necessárias e estão em andamento para melhor compreender e modelar os efeitos biológicos dos prótons. Além disso, o potencial imunomodulatório distinto da terapia com prótons está sendo investigado e pode se revelar uma grande vantagem da terapia com prótons, especialmente em combinação com imunoterapia (MOHAN; DAS; LING, 2017).

1.1. Mecanismos e sistemas de administração da terapia com prótons

Para tratamentos de radiação, os prótons são acelerados com cíclotrons ou síncrotrons a energias de interesse terapêutico, geralmente de 70 a 250 MeV. Cíclotrons, que produzem um fluxo contínuo de prótons, são mais compactos e têm maior intensidade de feixe. Os prótons, acelerados até a energia máxima do cíclotron, são degradados para as energias mais baixas necessárias inserindo redutores de energia no caminho dos prótons. Síncrotrons, por outro lado, aceleram lotes de prótons até a energia desejada. Síncrotrons têm menor dispersão de energia e menor consumo de energia. Feixes acelerados de prótons são guiados através da linha de feixe até a sala de tratamento e para o bocal, que é montado, na maioria dos casos, em um *gantry* rotativo (MOHAN, 2022).

Os feixes finos e estreitos de prótons que entram no bocal não são adequados para tratar tumores com formatos arbitrários em pacientes heterogêneos. Tais feixes devem ser alargados longitudinal e lateralmente e moldados para se conformarem ao formato do alvo e pouparem tecidos normais. Existem dois métodos para alcançar isso: (1) espalhamento e modulação de energia de feixes de prótons mono energéticos incidentes para a terapia de prótons passivamente espalhados (PSPT) e (2) varredura magnética de estreitos "feixes elementares" de prótons com uma variedade de energias incidentes para fornecer a terapia de prótons com varredura de intensidade modulada (IMPT). Em ambos os casos, múltiplos feixes, incidentes de diferentes direções, são focalizados no volume alvo (MOHAN, 2022).

Até recentemente, quase toda a terapia com prótons utilizava PSPT (PAGANETTI, 2002). Nesse modo, a dispersão lateral e longitudinal do feixe estreito de energia adequada é alcançada usando uma roda de modulação rotativa e espalhadores

para criar um pico de Bragg espalhado de dimensões suficientes na profundidade desejada. Aberturas, geralmente feitas de blocos espessos de latão, são usadas para conformar a distribuição de dose lateralmente ao volume alvo. Para conformar a distribuição de dose à forma distal do alvo, o pico de Bragg espalhado do feixe espalhado e modulado é moldado ainda mais usando um compensador de alcance variável (JONES 1999; LOMAX *et al.*, 1999).

Técnicas modernas empregam varredura de "feixes elementares" de prótons para obter distribuições de dose significativamente superiores, que se conformam ao formato do volume alvo e poupam tecidos normais de forma otimizada (MOHAN; GROSSHANS, 2017). Para cada feixe, o tratamento é entregue em "camadas", uma camada por energia. Cumulativamente, as contribuições de múltiplos feixes produzem o padrão desejado de dose. A abordagem de varredura é mais eficiente e clinicamente mais eficaz. A varredura magnética de feixes elementares permite a entrega de IMPT, que é potencialmente o modo mais poderoso da terapia com prótons (HYER *et al.*, 2014a).

No IMPT, as energias dos feixes elementares são definidas com base nas posições dos pontos (extremidades terminais dos feixes elementares) dentro do volume alvo. As intensidades dos feixes elementares são determinadas usando técnicas de otimização para alcançar a melhor aproximação da distribuição de dose desejada. (MOHAN, 2022). Os feixes elementares incidentes de prótons são essencialmente monoenergéticos e possuem uma forma gaussiana lateralmente. Um pequeno FWHM (largura completa à meia-altura) da Gaussiana é altamente desejável, pois permite penumbra mais nítida e a capacidade de ajustar as distribuições de dose com mais precisão. É possível reduzir o FWHM dos feixes incidentes por meio de melhorias na tecnologia; no entanto, uma vez que um feixe elementar entra em um meio, o FWHM aumenta inevitavelmente devido à dispersão, especialmente perto do final do alcance dos prótons (HYER *et al.*, 2014a,b).

Pode-se pensar que não há necessidade de uma abertura para IMPT devido ao fato de que a moldagem proximal e lateral do campo para IMPT é alcançada confinando os spots dentro do volume alvo. No entanto, devido ao considerável FWHM dos feixes incidentes, foram desenvolvidas aberturas dinâmicas que podem mudar suas formas camada por camada (HYER *et al.*, 2014a,b).

O IMPT foi usado pela primeira vez para tratamentos de pacientes no Instituto Paul Scherrer a partir de 1996 (LOMAX *et al.*, 2004b). A varredura unidimensional de

feixes elementares de prótons com uma variedade de energias para tratar um plano transversal de cada vez foi empregada. Todo o volume alvo foi irradiado movendo o paciente ao longo de seu eixo longitudinal. A varredura bidimensional para irradiação volumétrica foi introduzida pela primeira vez em maio de 2008 no MDACC (ZHU *et al.*, 2010). Considerando o potencial do IMPT, as novas instalações de terapia com prótons utilizam exclusivamente feixes de varredura. A tecnologia de aceleradores e sistemas auxiliares, como *gantries* e sistemas de controle de entrega do tratamento, continua sendo desenvolvida para reduzir custos, torná-los mais compactos e eficientes e melhorar sua funcionalidade clínica (FRANK *et al.*, 2014; CHANG *et al.*, 2014).

1.2. Planejamento do tratamento com prótons e avaliação do plano de tratamento

Sistemas de software para calcular e otimizar as distribuições de dose de prótons para o planejamento de tratamentos de prótons são parte integrante da prática da terapia com prótons. O trabalho pioneiro de Goitein *et al.*, no início da década de 1980, para desenvolver um planejamento de radioterapia conformal tridimensional (3D) para prótons é especialmente notável (GOITEIN; ABRAMS, 1983; GOITEIN *et al.*, 1983).

Nas duas décadas seguintes, o estado-da-arte do planejamento de terapia com prótons permaneceu relativamente estático. No entanto, com o rápido aumento no número de instalações de terapia com prótons e com a introdução do IMPT, os sistemas de planejamento de tratamento com prótons têm avançado constantemente nos últimos 15 anos. Devido às grandes diferenças entre as distribuições de dose de prótons e fótons, muitos dos formalismos, algoritmos e técnicas usados para o projeto e avaliação de planos de tratamento com fótons não são prontamente aplicáveis aos prótons (MOHAN, 2022).

O finito alcance, rápida queda distal e características de dispersão dos prótons tornam suas distribuições de dose mais sensíveis às variações intra e interfractionais da anatomia. Principalmente devido a essa sensibilidade, mas também devido à incerteza na conversão de números de CT para proporções de parada de prótons (SPR), que são as quantidades relevantes para o cálculo das distribuições de dose de prótons, existem incertezas no alcance calculado dos prótons. Na radioterapia com fótons, para garantir que o volume-alvo clínico (CTV) receba a dose prescrita ao longo do curso do

tratamento diante dessas incertezas, margens de segurança adequadas são atribuídas ao CTV para formar o volume-alvo de planejamento (PTV) (MOHAN, 2022).

Na terapia com prótons, no entanto, a incerteza de alcance depende da posição do ponto de interesse ao longo do caminho dos prótons. Portanto, as margens distais e proximais seriam diferentes para cada feixe. Além disso, mudanças anatômicas no caminho dos prótons afetam a distribuição de dose não apenas perto dos limites do alvo, mas também dentro de seu volume. Portanto, a prática de atribuir margens CTV-PTV é inadequada para o planejamento e avaliação de tratamentos com prótons. Questões semelhantes existem para margens de órgãos em risco (MOHAN, 2022).

Devido à dose mais baixa proximal e distal ao alvo e por motivos práticos, o número de feixes usado para prótons geralmente é muito menor do que para fótons. Isso é considerado uma vantagem para os prótons; no entanto, em alguns aspectos, por exemplo, no que diz respeito à robustez das distribuições de dose, é uma desvantagem. Direções de feixes de prótons que minimizam a passagem por heterogeneidades teciduais complexas e têm menor comprimento de trajetória até a borda distal do tumor são preferíveis (MOHAN, 2022).

Além disso, por preocupação com a maior EBR no final do alcance dos prótons e devido à incerteza no alcance dos prótons, são evitadas direções de feixe que possam levar a uma dose biologicamente efetiva mais alta para tecidos normais críticos ou logo além da borda distal do alvo. Uma abordagem alternativa é usar o IMPT para reduzir a dose biologicamente efetiva (ou LET) nesses órgãos em risco (MOHAN, 2022).

No IMPT, feixes de varredura de prótons de sequências de energias podem ser usados para "esculpir" as distribuições de dose ao redor de estruturas críticas complexas, permitindo uma melhor poupança dessas estruturas sem comprometer a cobertura do alvo (LOMAX *et al.*, 2001). A energia dos feixes elementares é variada para pintar camada por camada do alvo. As intensidades dos feixes elementares de múltiplos feixes incidentes de diferentes direções são otimizadas usando algoritmos matemáticos auxiliados por computador para equilibrar a cobertura do tumor versus o alcance de tecidos normais (LOMAX *et al.*, 2004a).

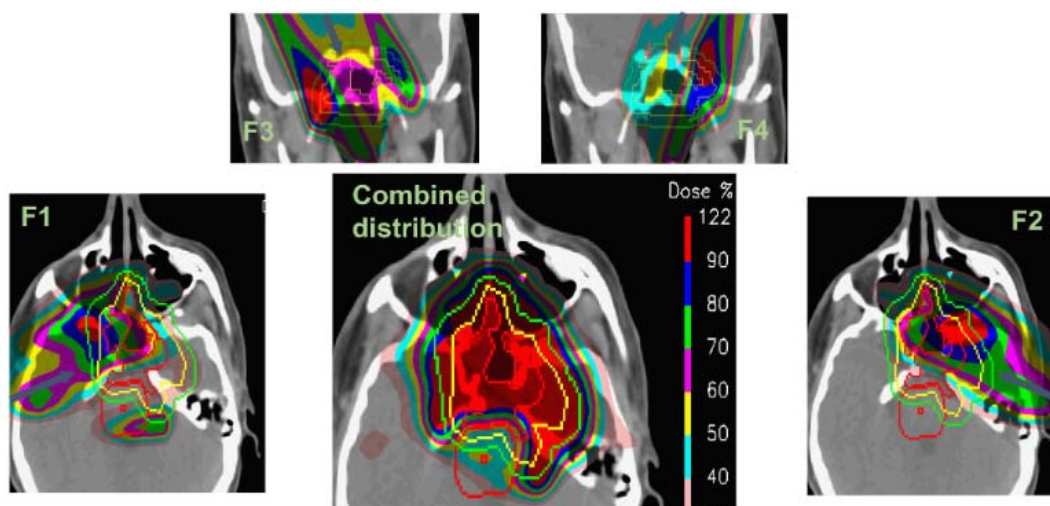
Devido à capacidade do IMPT de controlar tanto as energias quanto as intensidades dos prótons, suas distribuições de dose são, em geral, muito superiores não apenas ao IMRT, mas também ao PSPT. O poder do IMPT também tem o potencial de incorporar a EBR ou LET variável no processo de otimização. Além disso, a redução da

"dose total" fora do alvo tem o potencial de poupar o sistema imunológico (MOHAN, 2022).

É importante observar que a distribuição de dose alvo alta e homogênea e as doses normais baixas e equilibradas de forma otimizada para os planos de IMPT são o resultado da contribuição de vários feixes (MOHAN, 2022). Individualmente, a contribuição de cada campo para as distribuições de dose alvo pode ser altamente heterogênea, como ilustrado na Figura 2.

Figura 2 -Distribuição de dose de terapia de prótons modulada por intensidade homogênea no alvo para caso de cabeça e pescoço resultante da combinação de distribuições de dose de campo individual heterogêneo (F1, F2, F3, F4)

Fonte: MOHAN, 2022



Essas distribuições de dose, quando somadas, se encaixam como um quebra-cabeça tridimensional para criar uma distribuição de dose refinada. No entanto, diante de incertezas, o encaixe pode ser perdido, criando regiões de dose alta e/ou baixa, o que significa que as distribuições de dose do IMPT são menos robustas diante de incertezas do que as distribuições de dose do PSPT e IMRT. Para reduzir essa sensibilidade do IMPT a incertezas, técnicas de "otimização robusta" estão sendo ativamente investigadas e empregadas clinicamente (MOHAN, 2022).

Além das diferenças dosimétricas entre fótons e prótons, o planejamento e otimização do IMPT precisam levar em consideração alguns fatores adicionais. Uma consideração específica para o IMPT é o limite mínimo de unidades monitoras (MUs) por spot devido à incapacidade do sistema de monitoramento de feixe em detectar

valores extremamente baixos. Soluções iterativas foram desenvolvidas e implementadas para lidar com tais restrições e produzir planos de IMPT executáveis (MOHAN, 2022).

Além disso, investigações para explorar a EBR variável dos prótons, bem como a capacidade das distribuições de dose de prótons de poupar o sistema imunológico na otimização do IMPT, estão em andamento. Essa otimização exigiria o desenvolvimento de modelos confiáveis de EBR, resposta dos tecidos normais e sistema imunológico e sua incorporação nos critérios de otimização do IMPT (MOHAN, 2022).

1.3. Tomografia com prótons

Segundo Schulte *et al.* (2008) a pCT é uma importante aliada no tratamento de câncer com feixes de prótons com os benefícios em:

- a) praticamente eliminar a gama de incertezas, permitindo assim um planejamento do tratamento com mais acurácia e precisão;
- b) ganhar tempo na verificação do posicionamento do paciente;
- c) menor dose distribuída relativa à XCT; e
- d) fornecer uma quantificação da gama de incertezas com função do local do tumor, do tipo etc., que será útil para qualquer instalação de tratamento com feixes de prótons em operação.

A caracterização da qualidade do método para obter imagens para fins de diagnóstico médico requer ao menos duas quantidades: a resolução espacial e a resolução da densidade. Para a pCT, a resolução da densidade é principalmente relacionada com o espalhamento da energia e a resolução espacial com o espalhamento múltiplo Coulombiano (MCS) (ERDELYI, 2009).

Na pCT é necessário que o feixe de prótons tenha energia suficiente para atravessar o objeto e obter assim a imagem do mesmo, podendo ser reconstruído pelos parâmetros a seguir: a energia de entrada do feixe, a posição de entrada, a direção do feixe, a energia residual de saída, posição final do feixe, e a direção de saída do feixe de prótons (ERDELYI, 2009).

Como a dose é alta no final da trajetória, explicada pela curva de Bragg (WILSON R.R., 1946) os prótons que atravessam o objeto a ser imageado depositarão pequenas quantidades de dose ao longo do trajeto. Desse modo, a pCT poderia se tornar uma potencial modalidade de imagem com baixa dose (ERDELYI, 2009).

Na reconstrução de imagens pela pCT, a fluência de energia dos prótons está sendo utilizada para tal tarefa, enquanto que o espalhamento dos prótons está sendo considerado como uma incerteza (ERDELYI, 2009). Recentemente Li *et al.* (2006), descreveu uma técnica de reconstrução de imagem que emprega a máxima verossimilhança (MV) de estimação da trajetória de um único próton. Este método de estimativa permite que o espalhamento múltiplo Coulombiano seja considerado na reconstrução.

Este esquema utiliza a informação de um único próton de uma maneira altamente eficiente e como resultado, a reconstrução requer poucos prótons por pixel em relação a outras técnicas propostas para a pCT. No formalismo da MV proposto por Schulte *et al.* (2008) a trajetória mais provável de cada próton é calculada analiticamente baseada nas informações disponíveis na entrada e na saída de cada próton (WANG *et al.*, 2010).

A atenuação dos raios-X, medida em tomografias computadorizadas (CT), é baseada nas interações de fótons induzidas pelo efeito fotoelétrico, bem como no espalhamento incoerente e coerente, enquanto as interações de partículas são descritas pela equação de Bethe. Portanto, não há uma relação física direta entre as informações de CT dos tecidos e seu comportamento de parada de partículas (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Uma vez que as interações de fótons e partículas compartilham uma dependência linear na densidade eletrônica para tecidos humanos, uma função de correlação linear passo a passo entre o número de CT e o SPR, conhecida como tabela de conversão de Hounsfield (HLUT), é a abordagem padrão para a previsão do SPR. Em alguns sistemas de planejamento de tratamento, a HLUT é definida entre o número de CT e a densidade de massa, que é então traduzida internamente em uma composição de material e, finalmente, em SPR. No entanto, a correlação entre o número de CT e o SPR carrega ambiguidades, pois também há dependência do número atômico efetivo (interações de fótons) e da energia média de excitação (interações de partículas), que não podem ser facilmente incluídas em uma função de conversão que depende de um único parâmetro, o número de CT. Portanto, a conversão baseada em HLUT é uma abordagem intrinsecamente heurística (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Existem dois métodos diferentes para a definição de HLUT: a calibração empírica e a calibração estequiométrica. Para a calibração empírica, são medidos tanto o número de CT quanto o SPR de substitutos de tecido (SCHNEIDER;

PEDRONI;LOMAX, 1996). Substitutos de tecido imitam a atenuação de raios-X e, idealmente, também as propriedades de parada de partículas de tecidos humanos. No entanto, a equivalência não perfeita dos tecidos para interações de fótons e partículas é realmente a maior desvantagem dessa abordagem (SCHAFFNER; PEDRONI, 1998).

Em contraste, para a abordagem estequiométrica, propriedades de tecido medidas (densidade, composição elemental) de amostras reais de tecido humano, principalmente extraídas de cadáveres, são usadas para calcular o SPR dos tecidos. Apenas alguns conjuntos de dados dessas propriedades de tecido existem, principalmente gerados por Woodard e White na década de 1980. No entanto, para a definição de HLUT, também é necessário o número de CT desses tecidos, como se tivessem sido digitalizados com o *hardware* de CT e os parâmetros específicos de digitalização e reconstrução. Como tal medição não é possível, o número de CT precisa ser calculado especificamente para a instituição. Portanto, substituto de tecido ainda são necessários para realizar uma calibração desse tipo de previsão de número de CT(GOMÀ; ALMEIDA; VERHAEGEN, 2018; WOHLFAHRT, 2017).

Para garantir um cálculo de número de CT robusto e confiável para tecidos humanos tabelados, uma seleção cuidadosa de materiais de calibração ainda é crucial. Em contraste com a abordagem empírica, o método estequiométrico usa apenas substituto de tecido para reproduzir a atenuação de raios-X de tecidos humanos (não seu comportamento de parada de partículas) preservando parâmetros de material semelhantes, como densidade eletrônica e número atômico efetivo (NAE) (WOHLFAHRT, 2017).

As limitações da abordagem HLUT podem ser resumidas da seguinte forma: Diferenciação limitada de materiais, por exemplo, diferentes tecidos moles não podem ser distinguidos pelo número de CT, mas têm um poder de parada de partículas diferente. Desvios severos para materiais não teciduais (polímeros, materiais de implante), que geralmente não são equivalentes a tecidos e, portanto, não são abrangidos pela HLUT. Não é específico para o paciente, ou seja, a variabilidade intra e interpaciente na conversão de número de CT para SPR não é considerada (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

As variações inter-pacientes surgem de diferenças na composição tecidual, por exemplo, diferentes teores de cálcio nos ossos entre adultos e crianças, como recentemente demonstrado. De uma pesquisa em 12 centros de partículas, principalmente europeus, a variabilidade na definição de HLUT ficou evidente: dois

terços dos centros utilizaram uma calibração estequiométrica, enquanto um terço aplicou uma calibração empírica (TAASTI *et al.*, 2018).

Uma correção específica de endurecimento de feixe para ossos, levando a uma melhor constância do número de CT para objetos de digitalização variáveis (por exemplo, tamanhos de pacientes)(WOHLFAHRT, 2018), foi aplicada apenas em um terço dos centros. O número de HLUTs específicos para grupos de pacientes por centro variou entre 1 (5 de 12 centros) e 6. Além disso, o número de segmentos de linha utilizados para a conversão linear passo a passo variou entre 2 e 11. Ainda assim, devido à dependência do scanner de CT e do protocolo de digitalização, não se pode concluir diretamente diferenças na definição de HLUT para diferenças na previsão de SPR e alcance (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Em um estudo recentemente apresentado, mas ainda não publicado, dentro da Rede Européia de Terapia de Partículas, essa variação intercentros no SPR e na subsequente previsão de alcance foi investigada com um fantoma de referência digitalizado em 17 centros de PT participantes com seus protocolos de digitalização individuais e conversões *CTN-to-SPR* institucionalmente específicas. Alarmantemente, a variação intercentros de 2σ na previsão de alcance foi de 2,6% e 2,9% para campos de tratamento típicos de cérebro e próstata, respectivamente (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

No nível de SPR, a variação intercentros foi ainda maior (6,3% no pulmão, 8,7% em substitutos ósseos). Para cerca de um quinto dos centros, a variação do alcance em relação à referência excedeu 2%. Esses resultados destacam a necessidade de padronização tanto dos protocolos de digitalização de CT quanto da definição de HLUT. Isso não apenas melhorará o planejamento individual de tratamento, mas também terá um impacto positivo em ensaios clínicos multicêntricos que são cruciais na terapia de partículas (WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

1.4. Flash protonterapia

O desafio na radioterapia sempre foi otimizar a Probabilidade de controle do tumor (TCP) sobre a complicação de Probabilidade do tecido normal (NTCP) (BAUMANN; PETERSON, 2005). A introdução da terapia com feixe de prótons reduziu uma dose similar conformal a ser entregue ao volume de tratamento, mas com uma dose mais baixa para o tecido saudável circundante que melhora a relação

TCP/NTCP (PAGANETTI, 2002). Recentemente, um novo método de administração de dose foi mostrado com resultados extremamente promissores na preservação de tecido normal com pequena redução no controle do tumor (WILSON *et al.*, 2012).

Chamada de radioterapia FLASH, esta técnica envolve a administração da mesma dose de tratamento, mas em muitos intervalos de tempo mais curtos — frações de segundo em vez de minutos — e em muito menos frações (ou mesmo uma única fração) e, portanto, em taxas de dose que são milhares de vezes maiores (DURANTE *et al.*, 2018). Relatado pela primeira vez em 2014 (FAVAUDON *et al.*, 2014) e confirmado em vários experimentos subsequentes (por exemplo, VOZENIN *et al.*, 2019; MONTAY-GRUEL *et al.*, 2018, 2019; SCHÜLER *et al.*, 2017; SIMMONS *et al.*, 2019), em vários tipos de tecido a técnica FLASH demonstrou que essas altas taxas de dose fornecem uma melhoria significativa na relação TCP/NTCP.

Um recente primeiro tratamento de paciente indica que esta técnica é promissora (BOURHIS *et al.*, 2019). Enquanto esses experimentos foram realizados com elétrons e raios X, o similar RBE de prótons também aumentou o interesse dentro comunidade de terapia com prótons (PHYSICS WORLD) e experimentos mostraram que tais efeitos também poderia ser alcançado usando prótons (BUONANNO; GRILJ; BRENNER, 2019). Juntamente com a melhoria da distribuição de dose oferecida pelo tratamento de Protonterapia (PBT), a sugestão é que melhorias adicionais podem ser realizadas quando verificando tratamentos FLASH com prótons (VAN DE WATER *et al.*, 2019).

A questão, porém, com sistemas PBT clínicos atuais é que muitas das características da máquina características ficam aquém dos requisitos necessários para a dosagem FLASH (SIMON *et al.*, 2020).

É possível estabelecer uma conexão entre o Formalismo da Trajetória Mais Provável para Prótons (MLP), a radioterapia FLASH com prótons e a tomografia por emissão de prótons (pCT) através do contexto da radioterapia avançada e da otimização do tratamento de câncer. Aqui está como eles podem ser vinculados:

Formalismo da Trajetória Mais Provável para Prótons (MLP):

O MLP é uma abordagem teórica usada para descrever o comportamento de prótons em interações nucleares. Pode ser aplicado em estudos de espalhamento de prótons e no entendimento das trajetórias de prótons em meios materiais, incluindo tecidos biológicos.

Radioterapia FLASH com Prótons:

A radioterapia FLASH é uma técnica em que a dose total de radiação é entregue em frações muito curtas de tempo, na ordem de milissegundos, em vez de minutos, como na radioterapia convencional. Isso pode ser feito com feixes de elétrons, fótons ou até mesmo prótons.

Os prótons têm a capacidade de fornecer altas doses de radiação em alvos tumorais enquanto minimizam a dose em tecidos saudáveis circundantes devido à sua capacidade de controle de profundidade, conhecida como pico de Bragg.

Tomografia por Emissão de Prótons (pCT):

A pCT é uma técnica de imagem médica que utiliza prótons para adquirir imagens tridimensionais do paciente antes do tratamento de radioterapia. Isso permite uma caracterização precisa dos tecidos e órgãos, auxiliando no planejamento do tratamento.

A conexão entre esses três conceitos está relacionada à busca por tratamentos de radioterapia mais eficazes e seguros. O MLP pode ser usado na compreensão das interações de prótons com tecidos biológicos, contribuindo para o planejamento do tratamento de radioterapia com prótons. A radioterapia FLASH com prótons aproveita as propriedades benéficas dos prótons para administrar doses de radiação mais altas em tempos mais curtos, potencialmente reduzindo os efeitos colaterais e preservando tecidos saudáveis. A pCT fornece informações detalhadas sobre a anatomia do paciente, que são essenciais para a otimização do tratamento de radioterapia com prótons.

2. OBJETIVOS

- ✓ Analisar e compreender os comportamentos da energia e do *stopping power* do próton ao longo de uma trajetória em diferentes meios, como água e meio heterogêneo.
- ✓ Investigar o espalhamento angular e a deflexão lateral do próton em um feixe tipo "*pencil beam*".
- ✓ Estimar e comparar as trajetórias mais prováveis percorridas pelo próton em meios homogêneos e heterogêneos.
- ✓ Calcular e avaliar as funções de probabilidades espaciais em várias profundidades e estabelecer relações com a qualidade da imagem reconstruída na pCT (Tomografia Computadorizada com prótons).

3. Fundamentação Teórica

O comportamento das partículas carregadas com carga "ze" e massa "M1" ao atravessar um material difere significativamente do comportamento dos fótons, como mencionado por Hobbie e Roth em 2015 (HOBBIE; ROTH, 2015). Esta distinção fundamental reside principalmente na interação entre as partículas carregadas e o meio material.

Uma das diferenças mais marcantes é a seção de choque dessas partículas carregadas, que é significativamente maior em comparação com os fótons. Isso significa que as partículas carregadas têm uma probabilidade muito maior de interagir com as partículas no material à medida que atravessam. Como resultado, o número de partículas carregadas que conseguem passar através do material sem sofrer interações significativas diminui rapidamente, tendendo a zero quase imediatamente, conforme destacado por Hobbie e Roth (HOBBIE; ROTH, 2015).

Além disso, é importante notar que cada interação entre as partículas carregadas e as partículas no material geralmente causa um único decréscimo na energia da partícula. Isso contrasta com os fótons, que podem atravessar o material com pouca ou nenhuma interação significativa, dependendo da energia do fóton e da composição do material (HOBBIE; ROTH, 2015).

Devido a essa característica única, é altamente conveniente rastrear a trajetória completa da partícula carregada à medida que ela passa pelo material. Isso permite compreender melhor como a energia da partícula é reduzida ao longo do percurso e como as interações individuais afetam sua trajetória e propriedades.

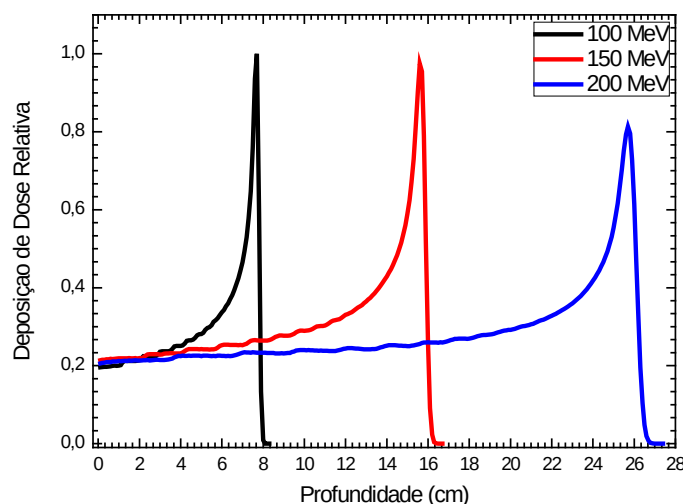
3.1. Interações elásticas e inelásticas do próton com a matéria

Prótons, deuteron, partículas- α e demais partículas carregadas pesadas, perdem energia cinética rapidamente conforme penetram na matéria. A maior parte da energia é perdida na interação inelástica com elétrons do meio absorvedor. A transferência da energia é acompanhada por interações com campos elétricos, e o contato físico não é requerido entre as partículas incidentes e os elétrons absorvidos (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBBIE; ROTH, 2015).

A ionização específica e o LET (Transferência Linear de Energia) das partículas mono-energéticas não são constantes, ao longo do caminho percorrido em um meio homogêneo. O aumento da ionização próximo ao fim da trajetória das partículas é proporcional ao decréscimo da velocidade das mesmas. Com a diminuição da velocidade das partículas, o aumento da ionização ocorre porque os átomos próximos são influenciados por um longo período. A região de aumento da ionização é chamada de pico de Bragg (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBBIIE; ROTH, 2015).

O rápido decréscimo além do pico de Bragg é devido principalmente pela captura de elétrons pelo movimento reduzido das partículas. Na figura 3 é possível perceber o comportamento da perda de energia em função da profundidade para uma fantoma de água, com diferentes energias de entrada do próton. Esses dados foram obtidos através de simulações utilizando o código de Monte Carlo. Pode-se perceber que o comportamento do próton muda conforme a distância que ele atinge, dependendo da energia inicial, na água, mudando a largura e a altura do pico de Bragg, e por consequência na perda de energia (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBBIIE; ROTH, 2015).

Figura 3 - Deposição de dose para prótons em relação a profundidade para as energias de 50 MeV, 150 MeV e 200 MeV



A interação nuclear de prótons energéticos é constituída de muitos processos complexos com as partículas que compõem o núcleo. Cada um destes processos tem

que ser profundamente compreendidos a partir das interações elementares (interação próton-núcleon, produção, absorção e reabsorção de píons, excitação e decaimento de ressonâncias)(SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015).

Ao abordar este tipo de problema tem sempre uma limitação: para determinar a trajetória, considera-se que o próton somente interage com o objeto através de processos atômicos. Ou seja, somente acontece excitação e ionização quando a interação acontece com elétrons e espalhamento com o campo Coulombiano dos núcleos (espalhamento múltiplo coulombiano a baixo ângulo) (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015).

Para este tipo de estudo, as interações inelásticas nucleares dos prótons são sistematicamente ignoradas. A contribuição à dose total, devido à deposição de energia pelas partículas secundárias, é um problema aberto e em discussão. Nos cálculos implementados para rotinas de planos de tratamento em protonterapia, a dose é calculada considerando que o próton perde energia por ionização e/ou excitação Coulombiana (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015).

A contribuição de processos inelásticos associados com reações nucleares não é considerada de forma geral, devido à dificuldade de processar alvos compostos por diferentes materiais. Neste sentido, existem somente estimativas para materiais puros ou de composição muito simples (água, por exemplo) (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015).

3.2. Stopping Power

O comportamento de partículas com carga z_e e massa M_1 passando por um material é diferente do comportamento de fótons. Cada interação, geralmente causa um único decréscimo na energia da partícula, e por isso é apropriado rastrear a partícula por toda a trajetória traçada (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015).

É conveniente determinar o quanto de energia a partícula carregada perde por unidade de comprimento, o *stopping power*. O *stopping power* é o valor esperado da quantidade de energia cinética T perdida pela partícula por unidade de comprimento ($J.m^{-1}$). O *stopping power* de massa é o *stopping power* dividido pela densidade do material alvo e é análogo ao coeficiente de atenuação de massa (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBBIE; ROTH, 2015).

$$S = -\frac{dT}{dx}, \quad \frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dT}{dx} \quad (3.1)$$

onde dT é a variação da energia cinética; dx é o espaçamento entre a densidade do material alvo.

No processo de perda de energia, a partícula interage com o átomo-alvo. A partícula perde energia W , que se torna energia cinética ou energia de excitação interna (ionização do átomo) (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBIE; ROTH, 2015).

Se os átomos no material forem traçados um-a-um, a seção de choque por átomo, para uma interação que resulta na perda de energia entre W e $W + dW$, é dada por $(\frac{d\sigma}{dW})dW$ (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBIE; ROTH, 2015).

A probabilidade P de a partícula perder uma quantidade de energia entre W e $W + dW$, enquanto percorre um comprimento dx , de um material de número de massa A e densidade ρ é:

$$P = \frac{N_A \rho}{A} dx \frac{d\sigma}{dW} dW \quad (3.2)$$

onde N_A é o número de Avogadro, $6,02 \cdot 10^{23}$ de átomos; A é o número de massa do material; σ é a seção de choque (probabilidade de interação próton-alvo) e W a energia do próton.

A energia média perdida é:

$$dT = \frac{N_A \rho}{A} dx \int_0^{W_{max}} W \frac{d\sigma}{dW} dW \quad (3.3)$$

A partir da expressão anterior, podemos definir o *stopping power* de massa como:

$$\frac{S}{\rho} = \frac{N_A}{A} \int_0^{W_{max}} W \frac{d\sigma}{dW} dW \quad (3.4)$$

Essa integral é comumente chamada de seção de choque de freamento (*stopping cross section*).

O *stopping power* foi descrito como interações de partículas com alvos de elétrons (S_e). Há outra contribuição importante para o *stopping power* que vem da interação da partícula com o núcleo alvo (S_n). Isto é também possível para a perda de energia que envolve a radiação do fóton, assim, tem-se o *stopping power* radioativo (S_r)(SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015; WOHLFARTH; RICHTER, 2019). Sendo estes processos independentes, o número total do *stopping power* e da seção de choque é a soma dos três termos:

$$\frac{S}{\rho} = \frac{S_e}{\rho} + \frac{S_n}{\rho} + \frac{S_r}{\rho} \quad (3.5)$$

$$\frac{d\sigma}{dW} = \left(\frac{d\sigma}{dW}\right)_e + \left(\frac{d\sigma}{dW}\right)_n + \left(\frac{d\sigma}{dW}\right)_r \quad (3.6)$$

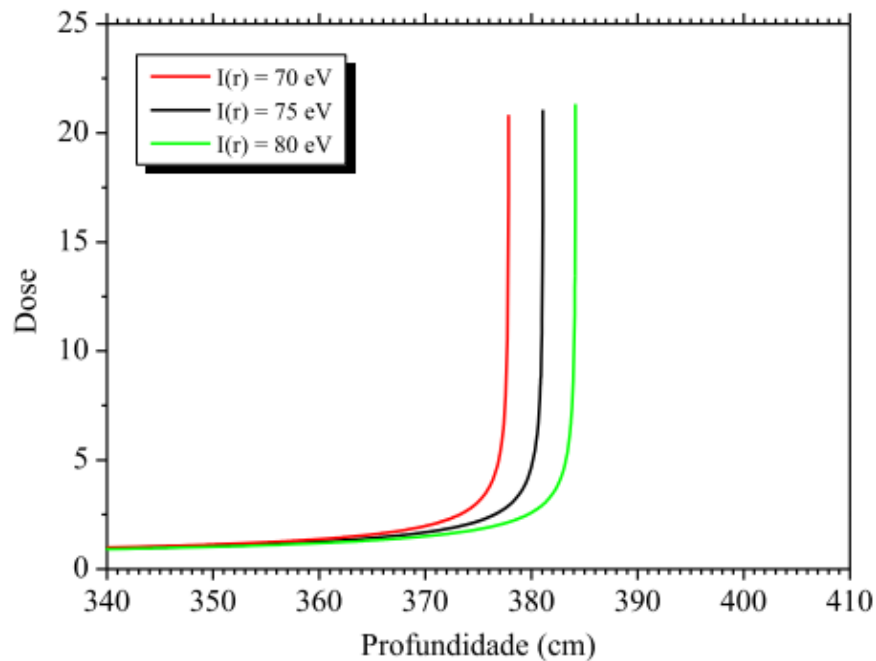
Para comparar estes processos, precisa-se considerar a máxima energia transferida, assim como a probabilidade relativa de cada processo. É importante salientar que em nenhum desses *stopping powers* os processos inelásticos nucleares são levados em conta (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Outro fator que está implícito no cálculo do *stopping power* (eq. 3.7) é o potencial médio de ionização. Este é um parâmetro de ajuste no formalismo de Bethe-Bloch, e passa a ter um papel fundamental para garantir a precisão na posição do pico de Bragg, de modo que pequenas variações em seus valores podem significar modificações nas posições de máxima dose. Esta dependência pode ser analisada na figura 4 onde é apresentado o cálculo dE/dx em água para um feixe de prótons com energia inicial de 250 MeV e três valores do potencial com diferença de 5 eV (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002;HOBBIE; ROTH, 2015; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

$$\frac{dE}{dx} = -\frac{4\pi Zn(z e^2)^2}{m_e c^2} \times \left[\frac{1}{\beta^2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - 1 \right] \quad 3.7$$

onde Z é o número atômico do material, z é o número atômico da partícula, n é o número de elétrons do alvo, $m_e c^2$ é a massa de repouso do elétron, e é a carga do elétron, $\beta = v/c$ e I é o potencial de ionização do meio.

Figura 4 - Profundidade do alcance de um feixe de prótons de 250 MeV de energia em água devido a uma mudança de 5 eV no potencial de ionização do próton



O valor recomendado do potencial para água é de 75 eV, porém seu cálculo é dado da forma $I = Z \cdot 10$, onde Z é o número atômico do material. Percebe-se pelos valores uma diferença de 4 a 5 milímetros na posição do pico do Bragg, alterando assim a localização do alcance máximo (SELTZER, 1993; PAGANETTI, 2002; HOBIE; ROTH, 2015; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

3.3. Tomografia Computadorizada com feixes de prótons → pCT

A protonterapia tem como base, para o planejamento, o uso da tomografia computadorizada com feixe de raios-X (XCT). Sabe-se que o uso da XCT não indica corretamente o planejamento, devido aos diferentes processos físicos envolvidos na interação de prótons e fótons com a matéria, que estão relacionados com diferentes propriedades intrínsecas do alvo, como o coeficiente de atenuação linear e a densidade de elétrons, para fótons e prótons, respectivamente (SMITH; 2006; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Neste sentido, os raios-X do sistema tomográfico fazem parte do grupo de radiação eletromagnética que, para energias da ordem de magnitude daquelas

normalmente empregadas em CT, interage principalmente pelos efeitos fotoelétrico e Compton (o processo de produção de pares acontece acima de 1,02 MeV de energia e portanto este efeito não acontece na faixa de energia da tomografia computadorizada) (WOHLFARTH; RICHTER, 2019). A forma como cada um destes processos contribui com a interação, está determinada pela seção de choque relativa de cada um.

Os prótons, pelo fato de integrar o grupo das partículas carregadas pesadas, interagem principalmente pelos processos de ionização e excitação Coulombiana, e no caso de altas energias, por processos nucleares. Vale salientar que as energias de interesse em protonterapia estão no intervalo de alguns décimos de MeV até aproximadamente 250 MeV (SMITH, 2006; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

O principal parâmetro macroscópico que permite caracterizar o processo de interação do próton com o material alvo é chamado de *stopping power*. Este parâmetro também está relacionado com a energia do próton e com as propriedades do alvo, principalmente a densidade eletrônica (SMITH, 2006; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Uma forma de contornar o problema existente devido ao planejamento da protonterapia com tomografia computadorizada de raios -X, seria a implementação de tomografia com feixes de prótons, de tal forma que o alvo a ser irradiado fosse determinado com o mesmo tipo de radiação com a qual será tratado (SMITH, 2006; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

O conceito moderno do método pCT (Tomografia Computadorizada com feixes de prótons) foi publicado recentemente. Ele propõe o uso de um método baseado na medida de perda da energia por prótons acoplados com uma técnica moderna de *tracking* (rastreamento), desenvolvida na área de física de altas energias. Tal sofisticação do método exige um estudo mais profundo de alguns aspectos físicos e técnicos envolvidos em reconstrução de imagens pCT (SCHULTE *et al.*, 2004; MUSTAFA; JACKSON, 1983; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Para o tratamento com prótons, a implementação bem sucedida da pCT poderia evitar ambiguidades na conversão dos valores dos números Hounsfield para densidades eletrônicas (Os números de Hounsfield estão relacionados com o coeficiente de atenuação linear de um feixe de raios-X decorrente da interação com a matéria), e poderia permitir a verificação da posição do paciente e a distribuição atual de dose durante o tratamento (WANG; MACKIE; TOMÉ, 2010; SMITH, 2006; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

O desenvolvimento de algoritmos de reconstrução de imagens para técnicas de imageamento de baixa dose da pCT é um pré-requisito indispensável para aplicações clínicas desta técnica (ZYGMAŃSKI *et al.*, 2000), pois uma dessas dificuldades, origina-se do espalhamento de prótons dentro do corpo, devido as numerosas deflexões a baixo ângulo pelo campo Coulombiano nuclear. Consequentemente, o uso de prótons em aplicações de imagens médicas tem limites de resolução espacial intrínseco (SCHULTE *et al.*, 2004; WANG; MACKIE; TOMÉ, 2010; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Uma grande vantagem do imageamento pela pCT é que os prótons poderiam ser detectados e rastreados um-por-um, evitando o ruído quântico do imageamento pela XCT, e tornando-se possível o uso de algoritmos de reconstrução baseado na curva individual das trajetórias. Com os avanços correntes na tecnologia de detectores para partículas físicas de alta energia (SCHULTE *et al.*, 2004; SCHNEIDER; PEDRONI; LOMAX, 1996), a localização e direção de cada próton na entrada e na saída do paciente e/ou fantoma podem ser precisamente gravadas e sua trajetória mais provável dentro do objeto, pré-determinada (SCHULTE *et al.*, 2004; SADROZINSKI *et al.*, 2003; WOHLFARTH; RICHTER, 2019).

Detectores de rastreamento são usados na pCT para medir a trajetória do próton antes de entrar no objeto e após sair dele. Idealmente, tanto a posição quanto a direção do próton devem ser medidas na entrada e saída, mas se a direção do feixe de entrada já for conhecida, uma medição de posição pode ser tudo o que é necessário na entrada (DEDES *et al.*, 2022).

Normalmente, o instrumento de rastreamento registra os locais onde o próton passa através de planos de detectores de rastreamento muito finos. Cada um desses planos pode simultaneamente capturar coordenadas laterais, especialmente em sistemas com detectores de alta resolução, mas, em configurações mais simples e frequentemente mais práticas, podem medir apenas uma única coordenada. Uma desvantagem notável dessa configuração é que, em situações em que vários prótons passam pelo instrumento ao mesmo tempo - o que é provável, especialmente em aplicações com altas taxas de detecção - pode ser necessário incluir planos adicionais de detectores posicionados em ângulos diferentes, a fim de correlacionar com precisão as medições individuais às trajetórias correspondentes (DEDES *et al.*, 2022).

Até mesmo com essa configuração adicional, não será suficiente separar os impactos de múltiplos prótons que atingem o detector simultaneamente, especialmente

quando os prótons estão confinados em um feixe estreito em forma de lápis, resultando em taxas de contagem mais altas para as medidas de coordenadas individuais. Uma abordagem alternativa é empregar detectores que registram apenas uma única coordenada, enquanto simultaneamente busca-se otimizar a velocidade da eletrônica de detecção, conforme sugerido por (DEDES et al., 2022).

Para ilustrar, considere o scanner pCT Fase II (JOHNSON et al., 2016) que utiliza detectores de tiras de silício. Ele opera com uma janela de tempo do rastreador de aproximadamente 150 nanossegundos e consegue funcionar eficazmente mesmo com taxas de prótons de até 1,2 milhão de prótons por segundo, utilizando um feixe mais amplo, sem acumular um excesso de eventos de dois prótons (JOHNSON et al., 2016; DEDES et al., 2022).

No entanto, para reduzir o tempo de escaneamento de 5 minutos para menos de um minuto, o sistema exigiria eletrônicos consideravelmente mais rápidos, que consomem mais energia, e possivelmente tiras mais curtas. É importante observar que os requisitos de resolução espacial para o rastreamento foram relaxados em comparação com o que é tecnicamente possível, devido à limitação da resolução da imagem causada pelo espalhamento múltiplo Coulombiano (MCS) no fantoma. Por essa mesma razão, não há benefício em tornar os detectores em si mais finos em termos de material de espalhamento. (DEDES et al., 2022).

Por exemplo, para um fantoma de água com uma espessura de 20 cm, a incerteza no caminho do próton devido ao espalhamento múltiplo Coulombiano (MCS) no fantoma é de cerca de 0,5 mm perto do centro do fantoma (SCHULTE et al., 2008a). Isso implica que não seria vantajoso buscar resoluções pontuais nos planos de detecção melhores do que da ordem de 0,1 mm. Essa consideração é relevante, pois a alta eficiência de detecção em planos de rastreamento individuais, com baixo ruído, é essencial para a pCT. A menos que muitos planos de detecção redundantes sejam adicionados, a perda de um único impacto comprometeria seriamente a medição de uma trajetória de próton. Além disso, qualquer perda de eventos devido à ineficiência aumentaria tanto a dose de radiação para o paciente quanto a duração do processo de varredura (DEDES et al., 2022).

As simulações de MC podem gerar dados de entrada para um algoritmo de reconstrução para analisar o efeito na qualidade da imagem de CT de um determinado projeto de hardware ou avaliar um algoritmo de reconstrução em condições ideais e realistas. Inicialmente, os *scanners* pCT usavam detectores de modo de integração e

assumiam trajetórias de linha reta para os prótons. O problema de reconstrução é então muito semelhante ao da tomografia de raios-X, e os mesmos algoritmos têm sido utilizados, por exemplo, retroprojeção filtrada (FBP) (HANSON *et al.*, 1977, 1982; HANSON, 1979; ZYGMANSKI *et al.*, 2000).

As resoluções espaciais limitadas dessas primeiras imagens de pCT levaram ao desenvolvimento de scanners pCT no modo lista, que permitem uma melhor estimativa do caminho curvo do próton. Levar em conta esses caminhos curvos estimados na reconstrução tem sido objeto de extensas pesquisas, geralmente baseadas em simulações de MC de scanners pCT no modo lista. As técnicas iterativas foram desenvolvidas primeiramente porque um caminho não linear pode ser considerado adequadamente discretizando as integrais de linha curva (PENFOLD *et al.*, 2009a), possivelmente levando em conta a incerteza na estimativa do caminho (WANG; MACKIE; TOMÉ, 2010).

Semelhante às técnicas de reconstrução usando linhas retas, um sistema linear de equações é obtido e as mesmas técnicas de reconstrução podem ser usadas. A maioria dos algoritmos tenta encontrar a solução que melhor se ajusta aos dados utilizando o método dos mínimos quadrados, mas diferem na forma como resolvem o problema (LI *et al.*, 2006; PENFOLD *et al.*, 2009; KARONIS *et al.*, 2013; HANSEN; SØRENSEN; RIT, 2016). Eles também podem diferir em suposições anteriores, por exemplo, que o objeto reconstruído deve ser peça por peça constante (HANSEN *et al.*, 2014; PENFOLD, 2010) ou semelhante a uma prévia de raios-X (WANG; MACKIE; TOMÉ, 2012).

Algoritmos diretos de FBP também podem usar caminhos curvos de diferentes maneiras. Alguns autores tentaram usar os caminhos curvos antes da reconstrução para agrupar os dados no modo lista em um conjunto de radiografias bidimensionais (CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013) Outros têm retroprojetado os caminhos curvos no espaço tridimensional do objeto com filtragem ocorrendo antes (RIT *et al.*, 2013; KHELLAF *et al.*, 2020a) ou depois (POLUDNIOWSKI; ALLINSON; EVANS, 2014) da soma sobre todas as posições do detector.

Principalmente dois estudos compararam alguns algoritmos de reconstrução de pCT apenas com base em simulações de Monte Carlo. Hansen *et al.* (2014) compararam três algoritmos de reconstrução iterativos e um algoritmo de reconstrução direta. Mais recentemente, Khellaf *et al.* (2020b) compararam cinco algoritmos de reconstrução direta. Ambos os estudos avaliaram a resolução espacial a partir da função de

transferência de modulação medida em diferentes fantomas. Foram observadas diferenças limitadas, o que sugere que a resolução espacial é principalmente limitada pela incerteza das estimativas do caminho do próton (DEDES *et al.*, 2022).

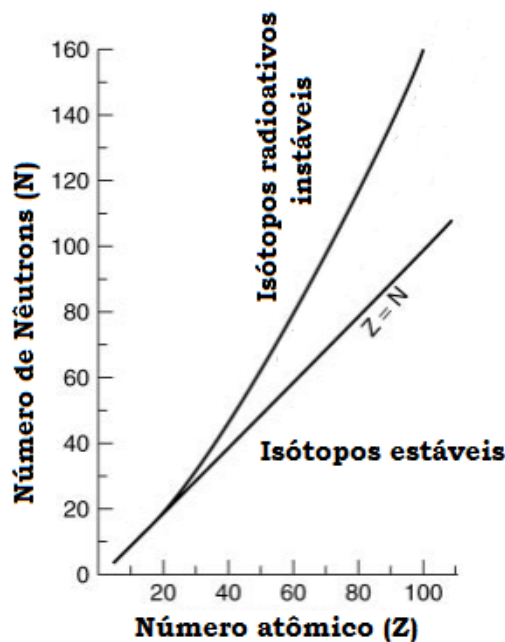
O mesmo se aplica à precisão e resolução do RSP, que foram avaliadas usando simulações de um fantoma de densidade eletrônica usado na prática clínica, feito de materiais plásticos conhecidos que imitam tecidos humanos, e também mostraram apenas pequenas variações. (DEDES *et al.*, 2022).

3.4. Materiais Biologicamente Equivalentes e a Relação Z/A

O corpo humano é basicamente constituído por elementos atômicos leves e estáveis. O núcleo destes elementos tem número aproximadamente igual de prótons (Z) e nêutrons ($N = A - Z$) (figura 7) com a única exceção do Hidrogênio, que contribui, porém, com uma fração de peso pequeno na água. Assim, em uma primeira aproximação, tanto a atenuação do fóton, usada na XCT convencional, quanto a perda de energia do próton, usada na pCT, têm características independentes do absorvedor se estiverem expressas em unidades de massa (SETTI, 2006), (HENDEE; RITENOUR, 2002; HOBBIE; ROTH, 2015).

Figura 5 - Relação entre número de prótons (Z) e número de nêutrons (N)

Fonte: ATTIX, 1987



3.5. Trajetória mais provável (*Most Likely Path formalism - MLP*)

A reconstrução de imagem em tomografia computadorizada por prótons “*list-mode*” (aquisição de dados onde os eventos individuais de detecção, como a detecção de partículas radioativas, são registrados e listados em uma sequência cronológica) é tipicamente realizada ao longo do caminho mais provável (MLP) que um próton percorreu através do objeto em estudo (SCHULTE et al., 2008; RIT et al., 2013; JOHNSON, 2018; DEDES et al., 2020).

A razão para isso é que os prótons seguem trajetórias estocásticas não-lineares através do objeto, principalmente devido ao espalhamento múltiplo Coulombiano (MCS) (GOTTSCALK, 2010). A maioria dos prótons que passaram por espalhamento nuclear é filtrada antes da reconstrução da imagem, e os algoritmos MLP geralmente assumem que apenas o MCS curva a trajetória do próton (NILS et. al., 2021).

O MLP tenta levar em consideração o MCS fornecendo linhas de integração curvas ao algoritmo de reconstrução tomográfica. Ele é estimado com base na medição da posição e ângulo de entrada e saída do objeto e considera a probabilidade de MCS no meio (DEDES et al., 2019). Para calcular o último, um termo cinemático essencialmente

equivalente à potência de espalhamento dos prótons em uma determinada profundidade precisa ser calculado, o que depende da energia cinética do próton (NILS et. al., 2021).

Na maioria das formalizações do MLP, esse termo é integrado ao longo da profundidade e, portanto, tem um impacto significativo na velocidade computacional do código de reconstrução. Uma abordagem prática para acelerar o cálculo é aproximar o termo cinemático por um polinômio em função da profundidade e realizar a integração de forma analítica (Williams, 2004; Schulte et al., 2008). O resultado é novamente um polinômio, que é eficiente em termos computacionais para calcular (Dedes et al., 2019) (NILS, et. al.,2021).

Os coeficientes do polinômio precisam ser determinados previamente para uma determinada energia do feixe, por exemplo, com base em uma simulação de Monte Carlo ou dados tabulados adequados, como as tabelas PSTAR do NIST (Berger et al., 2005). (NILS, et. al.,2021)

Embora essa abordagem seja funcional e tenha sido utilizada com sucesso por vários autores, ela apresenta algumas desvantagens técnicas: o valor dos coeficientes depende da energia do feixe, tornando difícil para um *software* de reconstrução trabalhar com dados de tomografia computadorizada por prótons no “*list-mode*” adquiridos com energias de feixe arbitrárias. (NILS, et. al.,2021)

Ou o código precisaria incluir um grande banco de dados desses coeficientes polinomiais para cobrir uma faixa adequada de energias do feixe, potencialmente com interpolação entre energias, ou o usuário teria que determinar os coeficientes e fornecê-los como entrada para a reconstrução, o que é, sem dúvida, impraticável. (NILS, et. al.,2021)

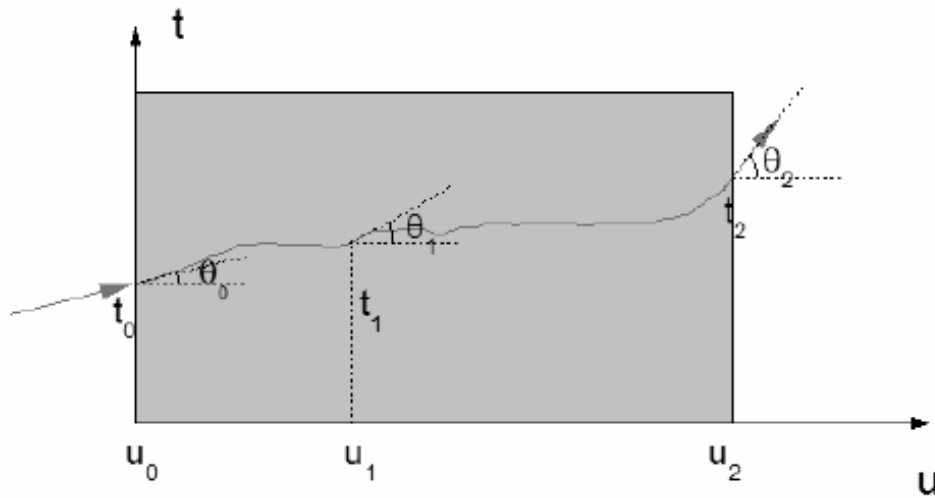
Para cenários de aquisição de imagem em que a energia do feixe varia de um próton para outro, por exemplo, ao usar feixes tipo “*pencil beam*” com diferentes energias de feixe, a abordagem é complexa, pois cada próton requer um conjunto separado de coeficientes. (NILS, et. al.,2021)

A passagem de um próton através de um objeto pode ser descrito pelo modelo semi-clássico assumindo perda de energia e espalhamento contínuos, no entanto algumas equações requerem o modelo quântico para as derivações. Considere um sistema referencial definido pelos detectores do *scanner* da pCT (CIRRONE et al., 2011; SIPALA et al., 2013). (NILS, et. al, 2021)

O eixo u define a direção do feixe ortogonal de prótons para o plano do detector e os eixos t e v são paralelos ao plano do detector. Para qualquer profundidade u_i

medida ao longo do eixo u , o próton pode ser descrito pelas coordenadas lateral t_i e vertical v_i e pelas direções lateral e vertical pelos ângulos θ_i e φ_i relativos ao eixo u . Desde que os espalhamentos nas direções lateral e vertical possam ser considerados como dois processos estatísticos independentes, pode-se limitar a derivação da MLP para um plano, por exemplo, no plano u - t como mostrado na figura 8 (PENFOLD, 2010; CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013)

Figura 6 - Geometria de espalhamento no plano u - t



3.5.1. Implementação de um formalismo da trajetória mais provável

Para obter com precisão o espalhamento múltiplo Coulombiano na imagem espacial, a forma e a localização do objeto devem ser conhecidas. Para objetos convexos simples, isto pode ser feito começando com uma matriz da imagem composta inteiramente por 1', e fazendo uma retro-projeção de linha reta apenas com as trajetórias dos prótons em que a energia perdida abaixo de um limiar foi registrada, e atribuindo aos voxels que foram intersectados um valor de 0. (PENFOLD, 2010; CIRRONE *et al.*, 2011)

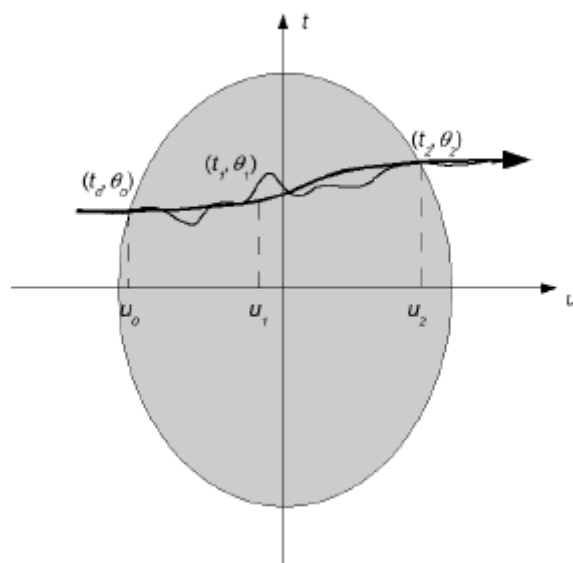
Este resultado é uma matriz da imagem de saída nula do objeto e a matriz de entrada de 1'. Para objetos complexos com mais concavidades, precisa-se primeira realizar uma reconstrução com o método da transformada rápida que assume linhas retas das trajetórias dos prótons, e depois empregar um filtro detector de bordas para localizar o limiar do objeto (PENFOLD, 2010; CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013).

Então, antes de inicializar o método da reconstrução iterativa, os dados são agrupados para conformar em um sinograma regular. O agrupamento é alcançado com a retro-projeção das medidas de entrada e saída das trajetórias dos prótons em um cilindro delimitador do espaço de reconstrução, e assumindo uma linha reta entre esses pontos (CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013).

Uma vez que todas as histórias dos prótons foram atribuídas a um sinograma, é calculado o desvio padrão de ± 3 do ângulo de saída e da energia de saída, considerando para análise esse intervalo. O algoritmo da retro-projeção filtrada (FBP) é então usado com a convolução de Ram-Lak para reconstrução dos dados. Finalmente, um filtro detector de bordas é convoluído com a reconstrução FBP para determinar a localização limiar do objeto. Para os limites com diferenças de densidades acentuadas, como no caso da interface tecido-ar, este método foi fundamentado para alcançar resoluções sub-milimétricas (PENFOLD, 2010; CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013).

Com as fronteiras do objeto bem determinadas, pode-se então começar a reconstrução iterativa com sub-rotinas da MLP. Agora, com as retroprojeções ao longo das trajetórias medidas de entrada e saída, é feita a decisão se usará a trajetória de linha reta ou a MLP. Se os raios projetados interceptam o objeto, a MLP é calculada entre os pontos de intersecção (u_0 , e t_0) e (u_2 , t_2) e linhas retas são usadas fora do objeto, figura 9. Se o raio projetado nunca intercepta o objeto a linha reta é usada para o cálculo da trajetória inteira (PENFOLD, 2010; CIRRONE *et al.*, 2011; SIPALA *et al.*, 2013).

Figura 7 - Ilustração conceitual do formalismo MLP. A linha em negrito corresponde o MLP enquanto a linha mais clara é uma representação grosseira do espalhamento múltiplo Coulombiano



3.6. Estado da Arte da Flash protonterapia

O mecanismo de ação para a redução da toxicidade da radioterapia FLASH é postulado como multifatorial. A radioterapia FLASH pode levar à depleção de oxigênio que mimetiza a hipóxia nos tecidos normais. A falta de oxigênio nos tecidos normais impede que os radicais livres reajam com o oxigênio para formar radicais peroxila danosos (SMYTH *et al.*, 2018; WILSON *et al.*, 2012).

Esse efeito resulta no subsequente aumento da rádio-resistência dos tecidos normais, mas os mecanismos pelos quais a hipóxia induzida pela radioterapia pode levar a efeitos diferenciais entre a sensibilidade dos tecidos normais e tumorais à radiação ainda são controversos. Além disso, em conjunto com a produção diferencial de espécies reativas de oxigênio, a radioterapia FLASH pode alterar a resposta ao dano no DNA (RONALD-CHOW *et al.*, 2021; KIM *et al.*, 2020).

De fato, a radioterapia convencional induz a parada no ciclo celular em G2 e, esse mecanismo pode ativar vias de apoptose reguladas por proteínas como P53 ou a célula pode tentar reparar o dano no DNA. Em uma investigação, observou-se que a parada no ciclo celular em G2 era significativamente menos pronunciada 10 horas após a irradiação com radioterapia FLASH em comparação com a radioterapia convencional, o que pode permitir menos danos aos tecidos normais (KIM *et al.*, 2020). Outros

pesquisadores descobriram que a formação de quebras de dupla hélice no DNA, medida pela formação de focos de γ -H2AX, é menor com a radioterapia FLASH do que com a radioterapia convencional, o que possivelmente leva a uma resposta inflamatória diferencial (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Nesse sentido, a radioterapia FLASH também pode induzir a expressão diferencial do fator de crescimento transformador beta (TGF- β), que atua em mecanismos pró-inflamatórios podendo recrutar a ativação de outros fatores que regulam diferenciação, proliferação, sobrevivência e apoptose (TZAVLAKI; MOUSTAKAS, 2020). Em uma investigação, quando medidos 24 horas após a radioterapia, a radioterapia FLASH resultou em apenas 1,8 vezes mais aumento nos níveis de TGF- β , enquanto a radioterapia convencional resultou em um aumento de 6,5 vezes. Neste contexto, a quantidade de inflamação crônica e fibrose induzidas pela radiação pode ser menor com a radioterapia FLASH em relação à radioterapia convencional. Adicionalmente, a radioterapia FLASH tem sido associada a uma maior preservação de células-tronco nos tecidos normais em comparação com a radioterapia convencional (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Em estudos sobre danos intestinais agudos após uma radioterapia abdominal total de 15 Gy, camundongos tratados com radioterapia FLASH apresentaram um número significativamente maior de células-tronco proliferativas de Criptas de Lieberkuhn ou criptas intestinais em comparação com os camundongos que receberam radioterapia convencional.

Em outro estudo, enquanto tanto a radioterapia convencional quanto a radioterapia FLASH foram consideradas tóxicas para as células de hematopoiese humana normal, conforme relatado por Chabi *et al.* (2020), apenas a radioterapia FLASH levou à preservação das células-tronco. É importante ressaltar que as células-tronco hematopoiéticas existem em um ambiente de menor oxigênio em relação às células sanguíneas circulantes, o que teoricamente pode potencializar a capacidade de esgotamento do oxigênio molecular pela radioterapia FLASH para alcançar níveis de hipóxia radiobiologicamente protetores (RONALD-CHOW *et al.*, 2021; CHABI *et al.*, 2020).

Em estudos de laboratório, a radioterapia FLASH com elétrons resultou em menos toxicidades em comparação com a radioterapia convencional em taxa de dose regular. Favaudon *et al.* irradiaram camundongos C57BL/6J com radioterapia convencional (0,03 Gy/s) ou radioterapia FLASH (40 Gy/s), observando fibrose

significativa no primeiro grupo e nenhum dano aparente no último, assemelhando-se a tecido normal sem irradiação. Em amostras de tecido de 6 gatos com carcinoma de células escamosas do plano nasal em estágio avançado T2/T3N0M0 tratados em um estudo de escalonamento de dose única com radioterapia FLASH (25-41 Gy), a radioterapia FLASH não resultou em eritema, descamação úmida, fibronecrose, hiperqueratose, infiltrado inflamatório e remodelação dérmica (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Após 3 e 6 meses, todos os gatos apresentaram resposta completa para o tratamento. Um gato teve recorrência clínica aos 8 meses e foi eutanasiado; os outros 5 gatos apresentaram respostas completas aos 16 meses. Em vários estudos, a radioterapia FLASH geralmente foi relatada como oferecendo uma melhor proteção aos tecidos normais, com um fator de modificação de dose de 1,4 a 1,8. Embora tenha sido demonstrado que a radioterapia FLASH poupa os tecidos normais, os estudos pré-clínicos relatados até o momento não sugerem que ela protege os tumores (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

A destruição tumoral tem sido consistentemente semelhante ou até mesmo potencialmente melhorada com a radioterapia FLASH em comparação com a radioterapia convencional em taxa de dose regular. A relação dose-taxa de resposta observada, na qual taxas de dose mais altas podem estar associadas a uma melhor destruição tumoral do que as taxas de dose padrão, também foi observada na radioterapia convencional. Lohse *et al.* (2011) compararam feixes de radiação de dose alta por pulso, sem filtro achatador, com feixes achatados padrão. Eles relataram uma destruição tumoral mais eficiente na dose mais alta de 0,4 Gy/s em comparação com 0,066 Gy/s ou 0,003 Gy/s (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Na sua forma mais pura, a radioterapia FLASH consiste apenas no uso de radiação administrada em uma taxa de dose várias ordens de magnitude maior do que a radioterapia convencional. Embora aceleradores lineares de elétrons tenham sido usados nos estudos mencionados, (FAVAUDON *et al.*, 2014; VOZENIN *et al.*, 2019; BOURHIS *et al.*, 2019) o tratamento com elétrons possui suas limitações. A radioterapia FLASH com elétrons, em sua forma atual e em conformidade com a terapia de elétrons convencional em taxa de dose, possui baixa penetração nos tecidos e uma capacidade geral limitada de tratar volumes tumorais profundos, distribuição de dose menos conformal e tamanho de campo limitado, permitindo efetivamente apenas o

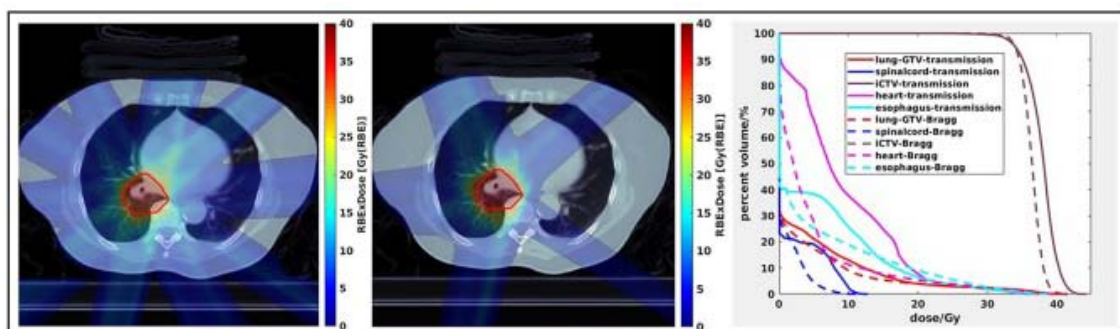
tratamento de cânceres superficiais, como câncer de pele e linfomas cutâneos (RONALD-CHOW *et al.*, 2021; MONTAY-GRUEL, 2019).

Em contraste, a radioterapia FLASH com prótons pode superar essa limitação de penetração e tratar qualquer profundidade do corpo com base em sua abordagem atual de entrega de FLASH por transmissão. Ao fornecer o FLASH por transmissão, que é atualmente a maneira mais fácil de administrar taxas de dose de FLASH usando terapia de prótons e que também elimina incertezas associadas ao posicionamento do Pico de Bragg que podem ser ampliadas com a entrega ultrarrápida da terapia e podem resultar em sub-dosagem do tumor e erros marginais no alvo, o Pico de Bragg é intencionalmente posicionado fora (atrás) do paciente, de modo que o volume-alvo do FLASH com prótons seja tratado com a parte do feixe antes do Pico de Bragg (KAHALLEY *et al.*, 2020; ZOU *et al.*, 2021).

Além da vantagem atualmente significativa em termos de profundidade de penetração, existem outras vantagens no uso de prótons para administrar o FLASH. Estudos iniciais têm sido conduzidos para investigar como otimizar o FLASH administrado com terapia de prótons, (VERHAEGEN F., WANDERS; WOLFS; EEKERS, 2021) incluindo a entrega de planos com o Pico de Bragg posicionado no paciente, o que permite a eliminação da dose de saída e a redução da irradiação além do volume tumoral, ao contrário dos feixes de transmissão para o tumor (Figura 11) (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Figura 8 - Comparação de doses entre planos de prótons FLASH de transmissão e pico de Bragg. Comparação de planos para um paciente representativo com câncer de pulmão utilizando a mesma configuração de feixe de 5 campos com intervalos de ângulo igual de 72 graus para fornecer uma distribuição de dose uniforme ao volume-alvo (contorno vermelho). À esquerda está o plano de terapia de prótons de intensidade modulada de energia única (IMPT) por transmissão. No meio está o plano de IMPT de pico de Bragg de energia única. À direita está a comparação do histograma de dose-volume entre os planos de FLASH de transmissão (linhas sólidas) e pico de Bragg (linhas tracejadas) entregando 34 Gy em uma única fração

Fonte: RONALD-CHOW *et al.*, 2021



A FLASH com prótons poderia ter vantagens biológicas e físicas em alcançar o efeito FLASH com uma alta transferência linear de energia, ao mesmo tempo em que administra a maior parte da energia do feixe em uma faixa estreita do Pico de Bragg e poupa os tecidos normais além do volume-alvo, respectivamente (HUGHES; PARSONS, 2020). As vantagens físicas do FLASH com prótons usando planejamento do Pico de Bragg em comparação com o FLASH com elétrons ou o FLASH com prótons usando planejamento de transmissão podem ser ampliadas quando há necessidade de administrar doses mais altas para o controle tumoral (RONALD-CHOW *et al.*, 2021). Além disso, os aceleradores de prótons são atualmente mais adequados para fornecer a radioterapia FLASH em comparação com aceleradores lineares de fótons e elétrons, que exigiriam uma manipulação significativa da máquina para atingir as taxas de dose ultrarrápidas necessárias para obter o efeito FLASH e que também sofrem restrições de tamanho de campo. Reconhecendo isso, o primeiro ensaio clínico em humanos investiga a viabilidade da radioterapia FLASH administrada com prótons (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Embora vários estudos forneçam informações sobre o mecanismo de ação da radioterapia FLASH, ainda existem grandes incertezas. Mais pesquisas pré-clínicas são necessárias para investigar o mecanismo de ação, e esse trabalho e outros estudos pré-

clínicos são necessários para ajudar a informar e aperfeiçoar futuros ensaios clínicos. (BRENEMAN *et al.*, 2021; BUCHSBAUM *et al.*, 2021) Além disso, estudos em andamento sobre a radioterapia FLASH em pacientes com câncer veterinário podem complementar e ampliar as percepções mecanicistas obtidas a partir desses estudos pré-clínicos (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Além do ensaio clínico em andamento em Cincinnati, são necessários estudos adicionais em seres humanos e estão sendo desenvolvidos. Esses ensaios devem ser conduzidos em locais com evidências pré-clínicas sólidas que apoiem o efeito FLASH com poupa de tecidos e sem proteção tumoral. Além disso, como o FLASH tem o potencial de ser uma modalidade de tratamento transformadora, seu benefício pode ser mais significativo em locais de doença com altas toxicidades, especialmente aqueles com controle local deficiente (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

Portanto, os desfechos de estudos futuros devem ser selecionados de forma a identificar claramente uma diferença entre os regimes com e sem FLASH, caso exista, como a redução de toxicidades de alto grau. O câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) localmente avançado pode ser um alvo adequado - ele apresenta uma das maiores cargas de toxicidade nos tecidos normais entre todos os cânceres, e sua taxa de sobrevida em 5 anos é aproximadamente de apenas 30% a 40% (FAIVRE-FINN *et al.*, 2021; VERMA; SIMONE; WERNER-WASIK, 2017) Além disso, a escalada de dose pode melhorar o controle local e, assim, a sobrevida global quando administrada com segurança (MA *et al.*, 2019; RONALD-CHOW *et al.*, 2021)

No entanto, esse local de doença apresenta desafios únicos relacionados ao movimento do tumor com a respiração. O movimento intrafracionado é uma preocupação clínica com a fracionamento convencional e pode resultar em um efeito de interação com a entrega do tratamento com radioterapia convencional em taxa de dose (KANG *et al.*, 2017)

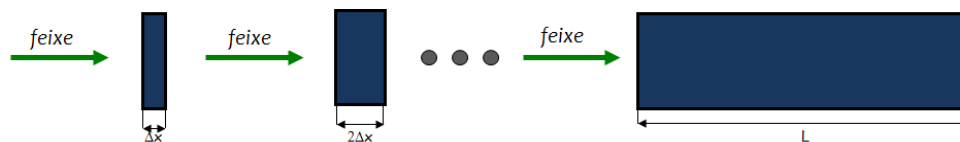
Embora seja menos problemático com o planejamento de transmissão, esse mesmo efeito de interação também desafia a entrega do FLASH ao usar o planejamento do Pico de Bragg, embora essas preocupações possam ser menos significativas, uma vez que a radioterapia FLASH é antecipada para ser entregue em frações de segundo por feixe e em uma única ou apenas algumas frações. Portanto, estratégias de apneia podem ser particularmente importantes ao planejar esses ensaios de FLASH para malignidades torácicas e do trato gastrointestinal superior (RONALD-CHOW *et al.*, 2021).

4. Metodología

A primeira parte deste trabalho consistiu no cálculo da energia e do *stopping power* para o próton. Utilizando-se de dois códigos computacionais, baseados no Método de Monte Carlo (SRIM e MCNPX), realizaram-se as medidas para uma geometria de um cilindro contendo água, como mostra a figura 12. Posteriormente, foi estudado e viabilizado dois modelos analíticos para o cálculo do *stopping power*. Esses dados foram comparados com resultados experimentais obtidos no NIST (NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY, 2014).

Os cálculos foram realizados considerando um feixe tipo “*pencil beam*”, que considera uma linha reta e um próton atrás do outro. Como mostra a geometria da figura 12, fatiou-se em pequenas espessuras (Δx) até obter o alcance máximo desejado L .

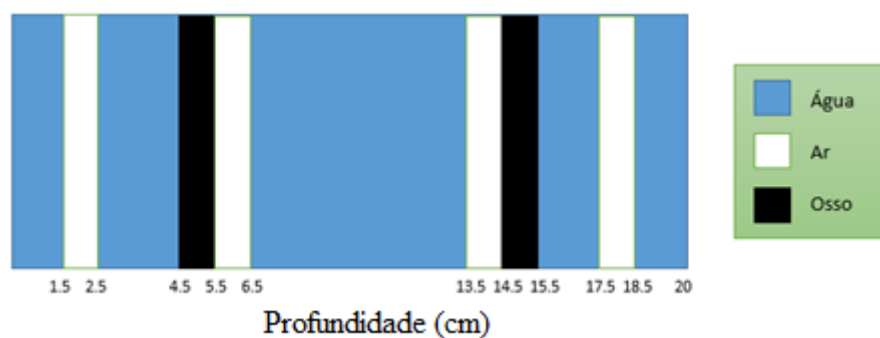
Figura 9 - geometria utilizada para os cálculos, considerando um cilindro com água de 20 cm, feixe de prótons “*pencil beam*” e os cortes realizados



Com os resultados obtidos foi então possível calcular, ponto a ponto, a deflexão lateral e o ângulo espalhado, tanto por simulações como por cálculos analíticos que serão descritos nos itens a seguir.

A escolha da geometria do cilindro contendo água, osso e ar (figura 13) intercalados como base para cálculos de trajetória de prótons em materiais heterogêneos para estudos de pCT é justificada pela representatividade clínica, a capacidade de avaliar efeitos de heterogeneidade, a validação comparativa e a possibilidade de simplificação controlada. Essa abordagem proporciona insights essenciais para a otimização de tratamentos médicos baseados em prótons e contribui para o avanço da compreensão dos processos físicos subjacentes.

Figura 10 - Geometria de um cilindro contendo água, ar e osso intercalados com comprimento de 20 cm.



Os materiais que compõem o cilindro da figura 13 estão discriminados na tabela 2, contendo o número atômico dos elementos e a fração correspondente nos elementos

Tabela 1 - Composição dos materiais do cilindro adotado na geometria 2

Água líquida		
Elemento	Número atômico	Fração por massa
Hidrogênio	1	0,111894
Oxigênio	8	0,888106
Simulador de osso compacto (ICRU)		
Elemento	Número atômico	Fração por massa
Hidrogênio	1	0,062984
Carbono	6	0,278000
Nitrogênio	7	0,027000
Oxigênio	8	0,410016
Magnésio	12	0,002000
Fósforo	15	0,070000
Enxofre	16	0,002000
Cálcio	20	0,147000
Ar seco ao nível do mar (NIST)		
Elemento	Número atômico	Fração por massa
Carbono	6	0,000124
Nitrogênio	7	0,755267
Oxigênio	8	0,231781

Argônio	18	0,012827
----------------	----	----------

A seguir serão discriminados os modelos computacionais e os modelos analíticos empregados nesse trabalho.

4.1. Simulações Computacionais

O Método de Monte Carlo pode ser usado para um processo estatístico (como a interação das partículas nucleares com materiais) e é particularmente usado para problemas complexos que não podem ser modelados por códigos computacionais que usam métodos determinísticos. Os eventos probabilísticos individuais que compreendem o processo são simulados sequencialmente.

A distribuição de probabilidade que governa esses eventos são estatisticamente amostrado para descrever o fenômeno total. Em geral, a simulação é realizada em um computador digital porque o número de ensaios necessários para descrever adequadamente o fenômeno é usualmente muito grande (extenso). O processo estatístico de amostragem é baseado na seleção de números randômicos - analogamente aos jogos de dados ou de azar em cassinos - daí o nome "Monte Carlo" – cidade do principado de Mônaco famosa por seus cassinos.

Em transporte de partículas, a técnica de Monte Carlo é pré-eminentemente realístico (um experimento numérico). Isto consiste em na verdade, seguir cada uma das partículas de uma fonte desde sua saída até sua “morte” em qualquer categoria terminal (absorção, escape etc). A distribuição probabilística é amostrada randomicamente usando transporte de dados para determinar a saída da cada passo de sua trajetória (WATERS 2002)

O método de Monte Carlo simula qualquer processo cujo andamento dependa de variáveis aleatórias. Resolve problemas matemáticos através de modelos probabilísticos artificiais. Pode ser aplicado em física de altas energias (astrofísica), dinâmica populacional, em física médica (radioterapia) e outros.

4.1.1. Código SRIM

O código SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter*) é uma ferramenta computacional amplamente reconhecida e empregada na área de física de partículas e radioterapia para simular a interação de íons com a matéria. Especificamente, o SRIM é

utilizado para investigar a trajetória, deposição de energia e penetração de íons em materiais, fornecendo informações cruciais para a compreensão dos processos de interação partícula-material em diversos contextos científicos e tecnológicos.

Desenvolvido originalmente por James F. Ziegler (1999) e sua equipe, o SRIM é uma aplicação fundamental na modelagem de colisões de íons em sólidos, líquidos e gases. A funcionalidade central do SRIM está na capacidade de calcular quantidades essenciais, como a perda de energia dos íons à medida que atravessam a matéria, o alcance máximo que os íons podem atingir no material e a distribuição de energia ao longo da trajetória. Esses parâmetros são vitais para avaliar os efeitos de radiação em materiais, assim como para projetar e otimizar aplicações de feixes iônicos, como na medicina de radiação e na fabricação de dispositivos microeletrônicos.

O SRIM se baseia em modelos físicos e empíricos sofisticados para representar a interação complexa entre íons e átomos do material. Utilizando uma abordagem de Monte Carlo, o código simula o movimento dos íons através da matéria, considerando os diferentes processos que ocorrem durante sua trajetória, incluindo colisões elásticas e inelásticas, excitação eletrônica e perda de energia devido à ionização. A capacidade de modelar uma ampla gama de íons em diversos materiais permite a análise detalhada das características específicas da interação iônica.

O SRIM é amplamente adotado na pesquisa e na indústria devido à sua capacidade de fornecer informações quantitativas e qualitativas sobre a interação íon-material. Ele é empregado em estudos de radiobiologia para avaliar os efeitos de radiações ionizantes em tecidos biológicos, em otimizações de tratamentos de câncer utilizando feixes de íons, bem como na caracterização de materiais irradiados em aplicações nucleares. Além disso, o SRIM desempenha um papel vital na interpretação de dados experimentais, permitindo uma correlação direta entre as observações e as previsões teóricas. (ZIEGLER, 1999)

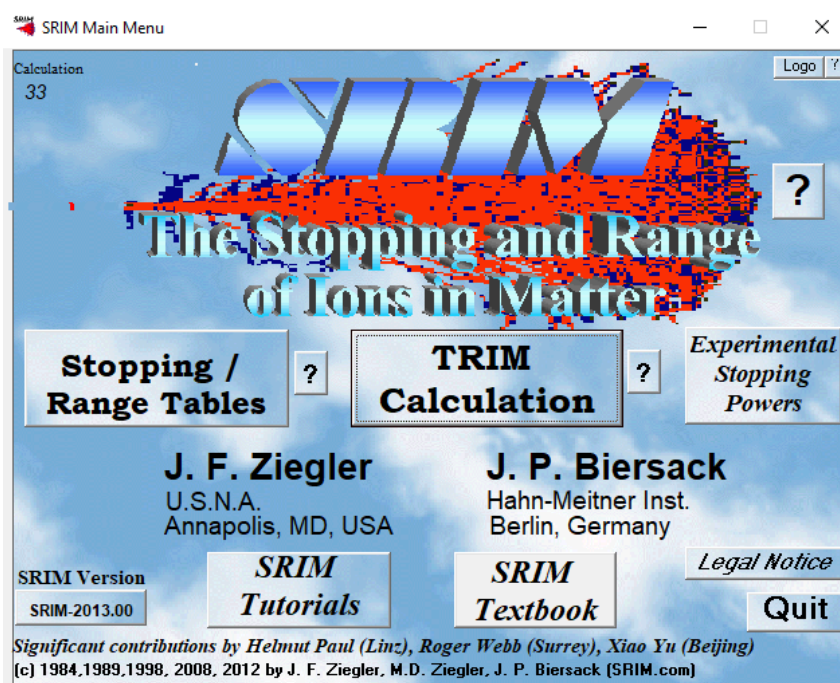
Implantação de íons: Feixes de íons são usados para modificar amostras injetando átomos para alterar as propriedades químicas e eletrônicas do alvo. O feixe de íons também causa danos aos alvos sólidos por deslocamento de átomos. A maioria dos efeitos cinéticos associados à física desse tipo de interação é encontrada no pacote SRIM (ZIEGLER, 1999).

Bombardeamento Iônico (*Sputtering*): O feixe de íons pode ejetar átomos do alvo, em um processo chamado de *sputtering* de íons. O cálculo do bombardeamento iônico, por qualquer íon em qualquer energia, está incluído no pacote SRIM.

Transmissão de íons: Feixes de íons podem ser acompanhados através de camadas mistas de gás/sólido, como ocorre em câmaras de ionização ou em blocos degradadores de energia usados para reduzir as energias do feixe de íons. Terapia com feixe de íons: Feixes de íons são amplamente utilizados na terapia médica, especialmente em radioterapia. Aplicações típicas estão incluídas (ZIEGLER, 1999).

A ciência dos feixes de íons remonta a quase um século, às primeiras explicações de partículas radioativas atravessando filmes finos (1904). O campo é tão rico que é difícil para um não especialista entender qualquer um dos artigos atuais nessa área. Mas basicamente, a parada de íons em matéria não pode ser calculada a partir de primeiros princípios. Nos modelos de parada estão presentes parâmetros que normalizam as potências de parada calculadas aos dados existentes (ZIEGLER, 1999).

Figura 11 - Interface do código SRIM 2013



O programa SRIM (ZIEGLER 1999) agrupa um conjunto de rotinas que calculam o poder de parada (*stopping power*) e o alcance de íons na matéria, mediante uma formulação mecânico quântica das interações íon (feixe)-átomo (alvo). Este cálculo tem sido aprimorado através do emprego de algoritmos estatísticos de otimização.

4.1.2. Código MCNPX

O MCNPX (BRIESMEISTER 2000), desenvolvido em *Los Alamos National Laboratory* (LANL), é um código de simulação de Monte Carlo em 3-D para o transporte de radiação na matéria, com uma grande variedade de opções de dados de entrada, capaz de processar a trajetória de 34 tipos diferentes de partículas e /ou íons num extenso intervalo de energias. Ele emprega as bases de dados das bibliotecas avaliadas disponíveis até o momento atual assim como diferentes modelos físicos para suprir a falta destes dados.

O código foi desenvolvido em FORTRAN90 e pode ser compilado tanto em todas as plataformas LINUX ou UNIX, como em WINDOWS, sendo possível a implementação do processamento paralelo com PVM ou MPI. Todas estas características fazem deste código uma ferramenta muito conveniente e poderosa no campo da proteção radiológica, modelagem de instalações nucleares, detectores e blindagem de radiação.

O arquivo de entrada do MCNPX tem os seguintes blocos de informações:

- a) Células - Neste bloco deve conter as informações de planos onde será delimitada a área interna, na qual ocorrerá as medidas, e da área externa, onde será a região exterior aos eventos.
- b) Superfícies - Seção destinada para o tipo de geometria definida (esferas, cilindros, planos etc), onde serão delimitadas as células
- c) Dados e Informações Físicas - Nesta seção deve ser declarada toda a física do processo, bem como a informação de fonte e materiais utilizados.
 - Fonte
 - Materiais
 - Tamanho da simulação - número de histórias (eventos)
 - Cálculos a serem apresentados
 - Informações (arquivo de saída)

O arquivo de entrada do MCNPX tem a seguinte estrutura:

Título do Problema - É a primeira linha do arquivo de entrada do código MCNPX. Que descreve o caminho que o programa vai utilizar para iniciar sua execução no Terminal, aplicativo usado para executar programas no Linux.

message: datapath=/biopub/MCNPX/MCNPX/v250/Data/

Descrição das Células (*Cell Cards*) e superfícies (*Surface Cards*)

Nesta parte é onde ocorre a construção do universo e a geometria do problema, deve-se preencher o campo das células juntamente com o das superfícies. Primeiramente, é preciso transformar formas geométricas em comandos para o programa. Na tabela3 foram determinadas as superfícies do objeto, sendo que (4) indica uma esfera com 200 cm de raio, (3) é um cilindro com 50 cm de raio posicionado com eixo no plano Z. Além os três planos (1,2, 5 e 6) em Z delimitaram o cilindro entre 0 e 12 cm.

Tabela 2 - Blocos de definição das células e superfícies do código MCNPX

c --- Células ---				
1	0	-4 (3 : -1 : 2)	imp : h	0
2	1	-1.00 -3 5 -2	imp : h	1
3	2	-1.85 -3 1 -5	imp : h	1
4	0	4	imp : h	0 \$ outsideuniverse
c --- Cards de superfície ---				
1	pz	0.0		
2	pz	12.0		
3	pz	50.0		
4	pz	200.0		
5	pz	2.0		

Agora olhando para o bloco das células e das superfícies, é possível ver que a primeira determina que o cilindro (3) e seus planos extremos (1 e 2) estão inseridos na esfera (4). A segunda, indica que o material 1, de densidade 1 g/cm³ (água), está dentro do cilindro (3) entre os planos (5) e (2). A terceira célula diz que o material 2, de densidade 1,85 g/cm³ (osso), está dentro do cilindro (3) entre os planos (1) e (5). Finalmente, a célula 5 é o universo onde está inserida a esfera (4), que deve ser sempre considerado numa simulação.

Ainda nesta parte deve-se determinar o comando “*IMP Card*” que indica a importância da partícula, e pode ser utilizada para duas tarefas:

Finalizar a história de uma partícula e o transporte da partícula não será simulado. Deve-se escrever $IMP = 0$ nas situações em que a simulação não apresentará resultados relevantes.

Realizar a separação das regiões geométricas de maior importância para as de menor importância, no caso deste trabalho, todas as células possuíram o mesmo valor de importância. No arquivo de entrada foi determinada importância 1 para simulações com prótons (h), gerando a ordem “*imp:h 1*”

Descrição do Material – Nesta parte são escritos os materiais que irão compor a geometria do problema, tabela 4. Que devem ser mostrados pela composição isotópica, através da estrutura ZA onde: Z (Número Atômico) e A (Número de massa) de todos elementos que o compõem, além de sua fração por massa. Os elementos do material 2 (osso) não puderam ser escritos na mesma linha por se tratar de uma ordem muito grande para isso.

Assim, quando a descrição do material for pequena, como a água, pode ser escrita em uma linha e, quando for longa, deverá contar um elemento por linha.

Tabela 3 - bloco da definição dos materiais para o código MCNPX

c --- Material ---		
m1	1001	-0.112
	8016	-0.888
m2	1001	-0.063984
	6012	-0.278000
	7014	-0.027000
	8016	-0.410016
	12024	-0.002000
	15031	-0.070000
	16032	-0.002000
	20040	-0.147000

Descrição dos dados físicos “DATA Cards”

Tipo de Radiação “MODE Card”

A seleção do tipo de radiação (ou radiações) que será simulada no problema é feita utilizando-se letras, a letra caracterizada por determinar simulações com prótons é “h”. Dessa forma, foi usado o comando “*mode h*” para esta pesquisa.

Delimitação do problema “*PHYS, CUTOFF e LCA*”

A ordem “*phys*” indica a energia incidente das partículas. Como foi utilizada energia de entrada de 200 MeV, foi dado o comando “*h 200. j 0.*” para o programa. Todas estas definições podem ser observadas na tabela 5.

Tabela 4 - bloco de definição da física para os cálculos e número de interações da simulação para o código MCNPX

mode h
phys : h 200. j 0.
lca: 7j 0
cut : h j 0.001
nps 10000000

O terceiro parâmetro, o “*lca*”, é o diferencial entre os cálculos usados, pois é nessa parte que se estabelece quando a simulação desconsiderará as partículas secundárias ou quando elas serão incluídas nos cálculos. No primeiro caso, este comando foi “*7j 0*”. Já no segundo, foi “*j jj*”.

O “*cutoff*” é determinante para que sejam suprimidas das análises os prótons com energias muito baixas, que neste caso foram aqueles com até 1 KeV (0,001 MeV). Foi utilizado da seguinte forma: “*h j 0.001*”.

Finalmente neste bloco, foi estipulado o “*nps*” que é o número de interações que se deseja simular, ou seja, o número de prótons que incidiu no alvo. Para se obter uma boa estatística no momento das análises, foram realizadas simulações com 10 milhões de partículas.

Especificação da fonte “*SDEF*” (tabela 6)

Esta linha de comando permite a definição da fonte, de modo que “*sur*” indica sobre qual superfície a fonte será alocada. O parâmetro “*erg*” determina sua energia, que foi de 200 MeV. O critério “*dir*” especifica a distribuição uniforme do cosseno do ângulo de espalhamento do feixe, para superfícies esse valor deve ser um. A variável “*vec*” é o vetor de superfície de acordo com os eixos utilizados para a construção da geometria, como os cilindros tiveram seus eixos no plano Z, a direção do feixe precisou seguir essas coordenadas, portanto, teve $\cos \Theta = 0$ para os planos X e Y e $\cos \Theta = 1$ para o plano Z, sendo representado apenas por “*0 0 1*”.

Para ordenar a posição da fonte, é utilizado o comando “*pos*” que teve valor zero nos três eixos. Finalmente, o último parâmetro “*par*” é o que determina o tipo de partícula que essa fonte produzirá, o programa aceita que “*h*” é o sinal de que o feixe deverá ser composto por prótons, então o mesmo foi utilizado para a pesquisa.

Tabela 5 - Definição geométrica da fonte e quais eventos serão calculados pela simulação com o código MCNPX

c	Definição de fonte e PTRAC
c	PRINT 110
	SDEF sur = 1 erg = 200. dir = 1 vec = 0 0 1 pos = 0 0 0 par = h
c	PTRAC FILE = ASC WRITE = ALL EVENT = sur CELL = 1 SURFACE = 2
c	PTRAC FILE = ASC WRITE = ALL EVENT = sur SURFACE = 2
	PTRAC FILE = ASC WRITE = ALL CELL = 2 EVENT = sur SURFACE = 2

A última linha do arquivo de entrada descreve como deverá ser escrito o arquivo de saída. O arquivo que atende às necessidades dessa pesquisa é o “*PTRAC*” que gera resultados sobre a posição média de saída das partículas, sua angulação de dispersão e energia média de saída. Para indicar o formato deste arquivo, “*FILE*” foi designado como arquivo “*ASC*” para se originar as tabelas de dados.

Para que sejam escritos todos os eventos que ocorrem no detector, deve-se atribuir o comando “*ALL*” no campo “*WRITE*”. A propriedade “*CELL*” é a que aponta de que célula o detector deverá considerar as partículas oriundas, neste caso, foi a célula dois, caracterizada por delimitar o cilindro. Ainda correspondente ao detector, “*EVENT*” designa que serão aferidas medidas a partir de superfícies ou volumes, aqui foi medido na superfície através de “*sur*”, enquanto que “*SURFACE*” direciona em qual superfície isso deve ocorrer, que no caso foi a número dois, aquela que define o limite final do cilindro. O arquivo de entrada completo está representado na figura15.

Figura 12 -Arquivo de entrada completo para uma simulação com o código MCNPX

```

message: datapath=/biopub/MCNPX/MCNPX/v250/Data/

c --- Células ---
1 0      -4 (3:-1:2)      imp:h 0
2 1 -1.00 -3 5 -2        imp:h 1
3 2 -1.85 -3 1 -5        imp:h 1
4 0      4                imp:h 0 $ outside universe

c --- Cards de superficie ---
1 pz 0.0
2 pz 12.0
3 cz 50.0
4 so 200.0
5 pz 2.0

c --- Material ---
m1 1001 -0.112 8016 -0.888
m2 1001 -0.063984
    6012 -0.278000
    7014 -0.027000
    8016 -0.410016
    12024 -0.002000
    15031 -0.070000
    16032 -0.002000
    20040 -0.147000

mode h
phys:h 200. j 0. $ Energia dos prótons de 200 MeV
lca: j j j
cut:h j 0.001 $ Limiar de corte para os prótons de baixa energia(h)-> E = 1 KeV
nps 1e7

c --- Definicao de fonte e saida ---
SDEF sur=1 erg=200 dir=1 vec=0 0 1 pos=0 0 0 par=h
PTRAC FILE=ASC WRITE=all CELL=2 EVENT=sur SURFACE=2

```

4.2. Modelo Analítico para o *stopping power*

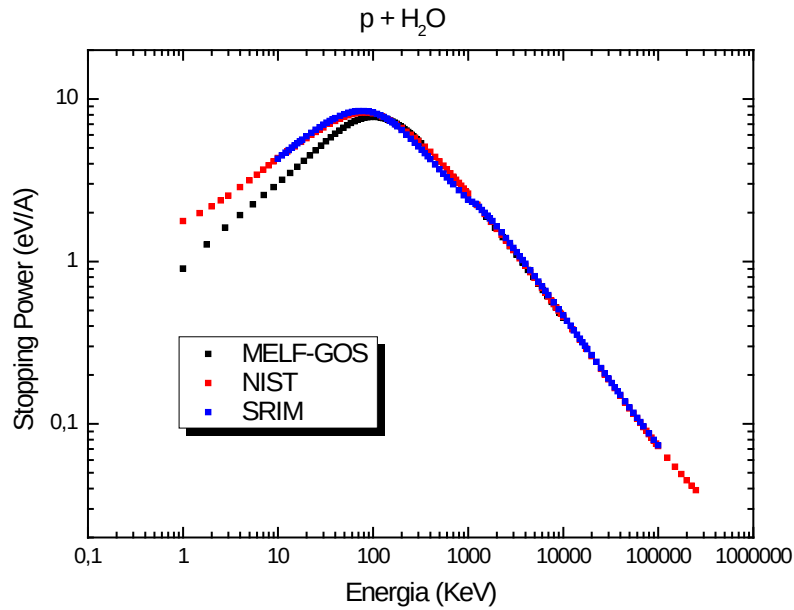
Um projétil com estado de carga q , número atômico z e massa m se movendo com energia cinética E através de um alvo característico por uma função dielétrica $\varepsilon(k, \omega)$, experimenta um freamento estocástico onde o valor médio do *stopping power* (S_q) é dado por:

$$S_q(E) = \frac{me^4}{\pi E} \int_0^\infty \frac{dk}{k} \rho_q(k) \int_0^{k\sqrt{2E/m}} d\omega \omega \text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(k, \omega)} \right] \quad (4.1)$$

onde, “e” é a carga elementar do elétron, $\rho_q(k)$ é a transformada de Fourier da densidade de carga (q) do projétil calculado pelo modelo de Brandt e Kitagawa (1982). Nessa equação, a única magnitude que depende do alvo é a função perda de energia $\text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(k, \omega)} \right]$. (BRANDT; KITAGAWA, 1982)

A figura 13 mostra a relação *stopping power* em função da energia calculada pelo modelo acima, comparando com os valores do NIST (*National Institute of Standards and Technology*) e com o código de Monte Carlo SRIM.

Figura 13 -Comparação dos resultados para os diferentes modelos de cálculo do *stopping power*



Outro modelo analítico estudado para o *stopping power* foi o de Bethe-Bloch. O formalismo para esse modelo é descrito abaixo:

$$S = -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi}{m_e c^2} \frac{n z^2}{\beta^2} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (4.2)$$

onde m_e é a massa do elétron, $n = N/A$ o número de Avogadro pelo número de Massa do alvo, e a carga do elétron, ϵ_0 a permissividade do meio, c a velocidade da luz no vácuo e $\beta = v/c$ onde v é a velocidade da partícula incidente.

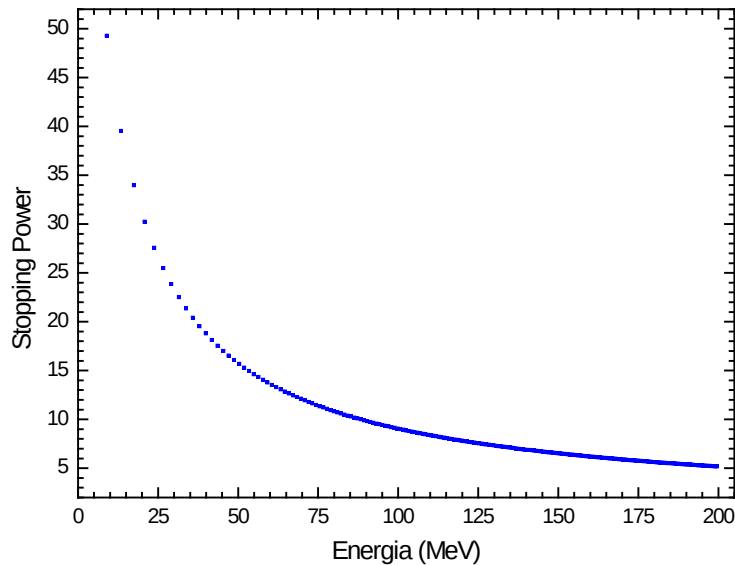
Da comparação desses dois modelos, é possível perceber que os cálculos por primeiros princípios (GARCIA-MOLINA et al, 2011) não depende explicitamente do número atômico, do número de massa do alvo, e do potencial de excitação do meio.

Pode-se calcular a energia perdida, durante a trajetória, pelo cálculo do *stopping power*, e assim gerar uma relação entre essas duas características,

$$W_f = W_0 - \frac{1}{\rho} S \Delta x \quad (4.3)$$

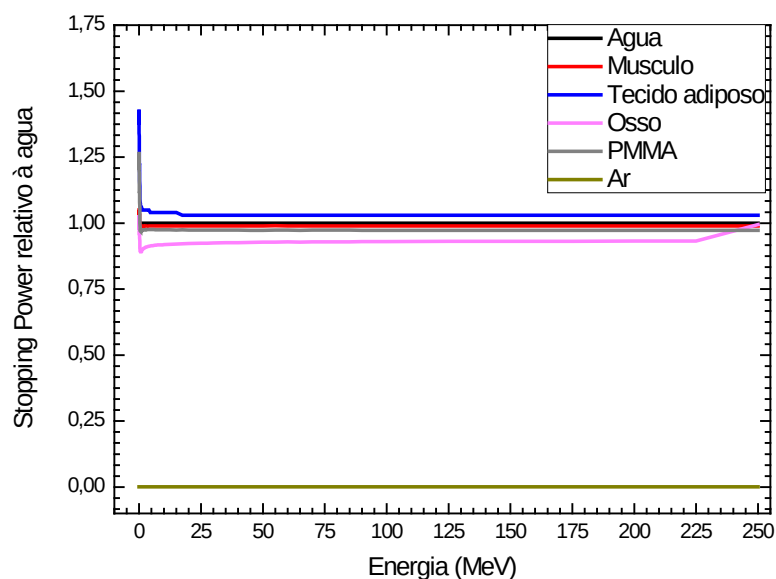
onde Δx é o espessamento da fatia na qual a energia foi depositada, W_0 é a energia incidente e W_f a energia após percorrer Δx . Pode-se então, ter um perfil do stopping power em função da energia, com os cálculos acima, mostrado na figura 14. O cálculo por Bethe-Bloch não é aplicável a baixas energias, esse modelo se torna ruim a partir de 10 MeV.

Figura 14 –*Stopping power* em função da energia calculado pelo modelo de Bethe-Bloch



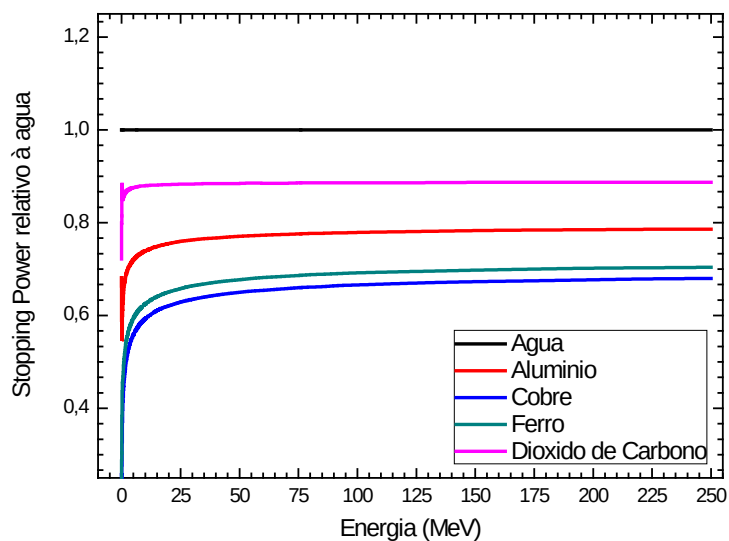
Com esses cálculos é possível determinar um perfil da relação dos *stopping powers* de vários materiais em função da interação em água. A figura 15 tem-se essa comparação com materiais de interesse radiológico tendo a água como padrão. Nota-se que na faixa de energia de interesse para a pCT (20 - 250 MeV) essa razão é praticamente constante. A água é a linha de referência utilizada e tem valor 1 para toda energia. Podemos ver que essa razão é muito próxima entre si, sendo o músculo o que mais se aproxima dos valores da água.

Figura 15 -*Stopping Power* relativo para materiais de interesse biológico



Outros materiais também foram relacionados, devido a sua importância nas simulações com feixe de prótons.

Figura 16 –*Stopping power* relativo para alguns metais e para o dióxido de carbono



Esses comportamentos estão mostrados na figura 16. Mais uma vez utilizou-se a água como material de referência. Essas relações são extremamente importantes

para a reconstrução de imagens, onde pode-se desconsiderar a trajetória e olhar apenas para a entrada e saída do feixe de prótons.

Para a reconstrução de imagens utilizando prótons é necessário fazer um estudo detalhado da interação desse tipo de radiação (partículas pesadas com cargas) com a matéria. Ao entrar em contato com o material o próton foi perdendo energia pela lei $S = -dE/dx$ e sofrendo vários espalhamentos e freamento pela interação Coulombiana ou pela interação nuclear. O estudo foi baseado em duas teorias para o espalhamento angular e deflexão lateral, a teoria de Molière e a teoria de Fermi-Eyges. Utilizou-se a geometria descrita abaixo na figura 10 contendo água intercalada com osso e ar, conforme a legenda.

4.3. Modelo Analítico para a trajetória mais provável

Para a realização da reconstrução de imagens por meio do uso de prótons, foi imperativo conduzir uma investigação minuciosa acerca da interação dessa categoria de radiação (partículas pesadas com cargas) com a matéria. Durante o processo de interação com o material, os prótons gradualmente dissiparam energia conforme as diretrizes da lei $S = -dE/dx$, simultaneamente passando por múltiplos episódios de dispersão e desaceleração resultantes da interação Coulombiana e da interação nuclear.

Este estudo fundamentou-se em duas teorias distintas, designadamente a teoria de Molière e a teoria de Fermi-Eyges, ambas utilizadas para abordar o fenômeno de espalhamento angular e desvio lateral. A geometria aplicada neste contexto envolveu um arranjo representado na figura 10, que englobou a disposição intercalada de água, osso e ar.

No intuito de ratificar a exatidão dos cálculos realizados, empregou-se um modelo de fantoma cilíndrico homogêneo, como ilustrado na figura 9, proporcionando a base para uma comparação entre os dados obtidos por meio da empregabilidade da configuração geométrica delineada na figura 10. Os cálculos conduzidos tiveram um espaçamento de 0,01 cm para ambas as teorias de Fermi-Eyges e Molière, enquanto variaram de 0,1 a 0,5 cm para os cálculos computacionais.

4.3.1. Teoria de Molière

Para a construção da trajetória em um objeto utilizando feixes de prótons partiu-se da geometria estabelecida acima e das características físicas que foram obtidas. Portanto foram analisados a trajetória do próton na matéria (caminho mais provável), a deposição da energia em relação à profundidade; o *stopping power* dos materiais e o *stopping power* relativo à água.

Para a trajetória mais provável o ângulo de deflexão de Molière é dado por

$$\theta = \frac{\theta_H}{\sqrt{\chi_c B}} \quad (4.4)$$

SCOTT (1963) define o parâmetro B como $B = 1.153 + 2.583 \log \left(\frac{\chi_c}{\chi_a} \right)^2$. Tabata e Ito (1976) definiram com maior precisão

$$B = 2.600 + 2.3863 \log \left(\frac{\chi_c}{\chi_a} \right)^2 - \frac{3.234}{\log \left(\frac{\chi_c}{\chi_a} \right)^2 + 0.994} \quad (4.5)$$

Nesse formalismo, o ângulo característico χ_c é escolhido para que a probabilidade total de espalhamento por um ângulo maior que χ_c seja unitário.

$$\chi_c = 4\pi \frac{N}{A} t e^4 Z(Z+1) \frac{z^2}{(pv)^2} \quad (4.6)$$

N é o número de Avogadro, A e Z são o número de massa e o número atômico do material que compõe o alvo, z, v e p são, respectivamente, o número atômico (1 para próton H^{1+}), a velocidade inicial e o momento inicial da partícula incidente.

Molière derivou uma expressão aproximada para o ângulo de rastreo na forma

$$\chi_a = \chi_o \left(1.13 + 3.76 \left(\frac{\alpha Z z}{\beta} \right)^2 \right) \quad (4.7)$$

sendo α a constante de estrutura fina (1/137,03604) e $\beta = v/c$. Com $\chi_o = \lambda/a$, λ o comprimento de onda de “de Broglie” da partícula incidente e a o raio de Fermi.

O espalhamento angular característico θ_H é o resultado da interação do próton com o meio, que depende de sua densidade e composição química, enquanto o próton diminui sua energia e velocidade ao longo da trajetória.

$$\theta_H = \theta_M \sqrt{1 - \frac{0.7}{B}} \quad (4.8)$$

onde $\theta_M = \frac{1}{\sqrt{2}} \chi_c \sqrt{B}$ é o ângulo característico dado por Molière para o espalhamento múltiplo Coulombiano.

Para calcular o deslocamento lateral do feixe das partículas carregadas em várias profundidades é dada a fórmula

$$y_{RMS} = 6^{-1/2} \theta_{RMS} t \quad (4.9)$$

4.3.2. Teoria de Fermi-Eyges

Fermi e Eyges desenvolveram uma teoria geral para partículas carregadas e pesadas que sofrem perda de energia e múltiplos espalhamentos em um meio. Essa teoria é uma aproximação de um feixe Gaussiano crescendo no espaço com variações estatísticas para um grupo de partículas

$$\bar{\theta}^2(x) = \bar{\theta}^2(0) + \int_0^x T(x') dx' \quad (4.10)$$

$$\overline{y\theta}(x) = \overline{y\theta}(0) + \bar{\theta}^2(0)x + \int_0^x (x - x') T(x') dx' \quad (4.11)$$

$$\bar{y}^2(x) = \bar{y}^2(0) + 2\overline{y\theta}(0) + \bar{\theta}^2(0)x^2 + \int_0^x (x - x')^2 T(x') dx' \quad (4.12)$$

onde x é a posição longitudinal, y e θ são a posição e o ângulo da partícula espalhados. Para meios homogêneos, Kanematsu (2008b) gerou uma aproximação da teoria de Fermi-Eyges para o espalhamento angular e para a deflexão lateral, integrando analiticamente as equações 4.10-12

$$\theta^2 = f \frac{X_w}{S_o X_o} \text{Log} \left[\frac{R_o}{R} \right] \quad (4.13)$$

$$y = f \frac{X_w}{S_o X_o} \left(1 - \frac{R}{R_o} + \frac{R}{R_o} \text{Log} \left[\frac{R}{R_o} \right] \right) \frac{R_o}{S_o} \quad (4.14)$$

$$y^2 = f \frac{X_w}{S_o X_o} \left(\frac{1}{2} + \frac{1R^2}{2R_o^2} - \frac{2R}{R_o} - \frac{R^2}{R_o^2} \text{Log} \left[\left(\frac{R^2}{R_o^2} \right) \right] \right) \left(\frac{R_o}{S} \right)^2 \quad (4.15)$$

onde X_w (*radiation length*) é o “comprimento de radiação” da água, quantidade característica de material que a partícula atravessa. Este leva em conta além da distância percorrida pela partícula, o tipo de material que compõe o meio e o tipo da partícula incidente (para a água vale 36.08 g/cm²) e X_o do material qualquer; S_o é o *stopping power* relativo do material pelo *stopping power* da água; R_o é o alcance máximo do próton no material para uma dada energia incidente e R a espessura do alvo.

f é um fator dependente do tipo da partícula dado por:

$$f = 10^{-3} Z^{-0.16} \left(\frac{m}{m_p} \right)^{-0.92} \quad (4.16)$$

onde m a massa da partícula e m_p a massa do próton.

O ângulo de Fermi-Eyges não depende diretamente da energia ao longo da trajetória. Com a energia incidente define-se o alcance máximo e então os cálculos são realizados.

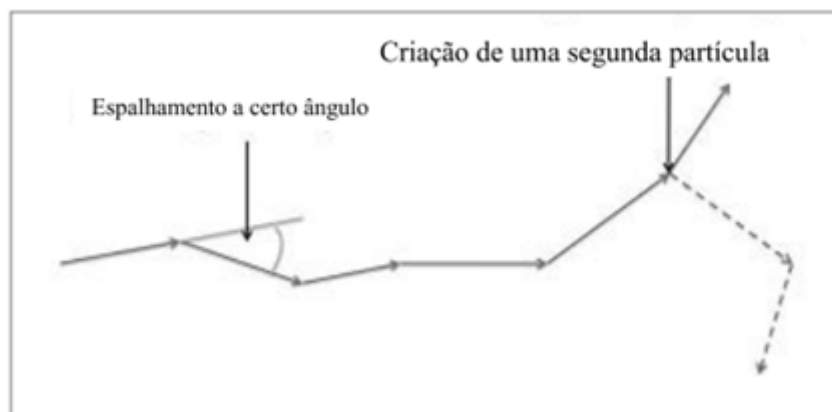
5. Resultados e Discussão

A interação do próton com a matéria, ou se considerarmos qualquer partícula pesada e com carga, gera, através de interações nucleares (como descrito na seção anterior), partículas secundárias, que podem ser também prótons e estes serão detectados, não como um próton secundário, mas um próton primário que saiu naquela direção detectada, usando o formalismo da trajetória mais provável. A figura 17 mostra o caminho feito por um próton até a interação e a criação de uma segunda partícula.

Estas partículas são de extrema importância para os diversos estudos de imagem ou tratamento, mas em geral muito negligenciadas, tanto que a maioria dos códigos de simulação ou de cálculo analítico não traz com sua devida relevância.

Figura 17 - Esquema de um caminho do próton utilizando Monte Carlo. A partícula sofre várias deflexões angulares até alguma interação que produz uma segunda partícula. A partir deste momento duas partículas deverão ser acompanhadas independentemente

Fonte: PAGANETTI, 2012b, com modificações



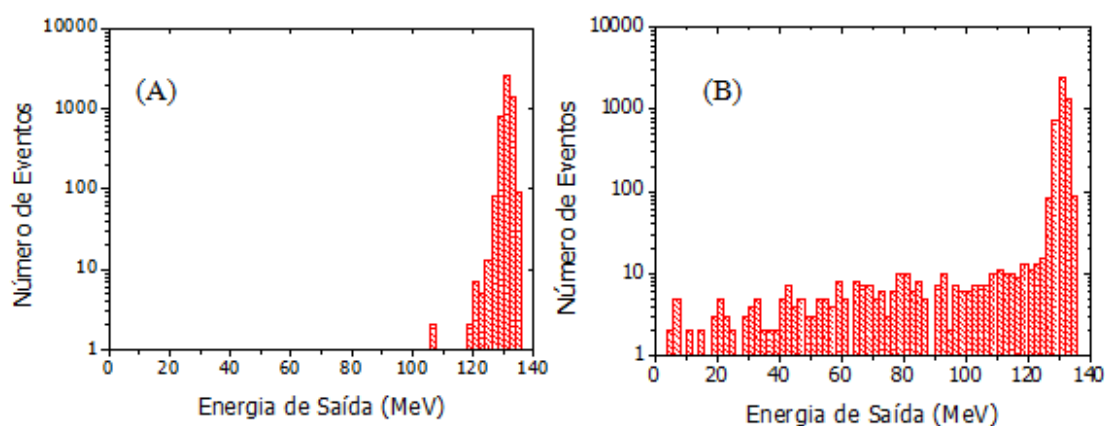
5.1. Validação dos cálculos por simulação

Durante o processo de simulação, as partículas secundárias são gravadas na memória do computador e simuladas somente após terminado o acompanhamento das primárias. Excluir dos cálculos as partículas secundárias com baixa energia pode

influenciar a perda média de energia e, conseqüentemente, modificar os resultados da simulação (VAN GOETHEM *et al.*, 2009).

A utilização dos códigos exige uma atenção cuidadosa e um tratamento minucioso dos dados. Através de simulações com o código MCNPX, é possível observar discrepâncias ao se considerarem também as partículas secundárias, em comparação com as simulações que as excluem.

Figura 18 - Gráficos das energias média de saída. (A) resultado das simulações apenas com o feixe primário de prótons; (B) simulações com as partículas secundárias, observando mais de partículas de baixa energia.



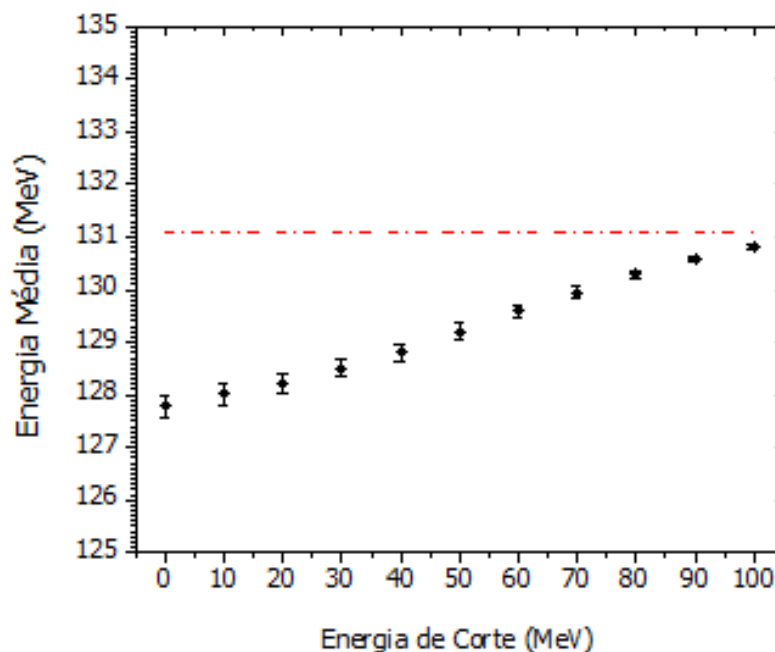
A Figura 18 ilustra os resultados obtidos a partir de duas simulações distintas. Na primeira simulação, a configuração foi estabelecida para registrar apenas as partículas do feixe primário que atingiram o detector. Já na segunda simulação, as partículas secundárias geradas também foram consideradas. Uma observação importante é que o segundo gráfico apresenta uma notável prevalência de eventos caracterizados por baixa energia, o que resulta na manifestação visível de uma cauda nos resultados.

A relação entre a cauda e eventos de baixa energia pode ser atribuída ao fato de que as partículas secundárias, em muitos casos, possuem energias menores em comparação com as partículas primárias devido a interações múltiplas e processos de disseminação.

Essas partículas secundárias de baixa energia contribuem para o alongamento da cauda nos resultados, uma vez que suas energias mais reduzidas se manifestam como leituras que se estendem além do espectro predominante.

Isso é particularmente evidente em situações em que as partículas secundárias têm energias próximas aos níveis de ruído do sistema de detecção, resultando em um efeito perceptível de cauda nos dados observados também na figura 19.

Figura 19 - Resultados dos cortes cinemáticos da energia de saída para simulações em que todas as partículas secundárias foram levadas em conta. Nesse contexto, é perceptível um padrão no qual a média de energia aumenta à medida que o limiar de corte é elevado, acompanhado de uma redução do erro associado. A linha vermelha, que se destaca, representa a energia média de saída nas simulações que não consideraram as partículas secundárias.



Geralmente, é necessário levar em conta todos os diferentes modos de interação possíveis, como ionização, excitação, espalhamento múltiplo Coulombiano e interações nucleares, para entender adequadamente como eles influenciam a forma e a posição do pico de Bragg.

Embora as interações nucleares não sejam as principais responsáveis pela configuração do pico de Bragg (já que a maior parte da dose é gerada por meio de ionização e excitação eletromagnética), elas têm um impacto significativo na distribuição de doses. Isso ocorre devido à diminuição na quantidade de prótons que atinge o alvo final devido às interações nucleares, cerca de 1% dos prótons primários

sofrem interações nucleares a cada centímetro de penetração do feixe(PAGANETTI, 2002).

Os espalhamentos múltiplos Coulombianos também têm um papel crucial, pois contribuem para o alargamento do feixe de prótons. Em outras palavras, eles atenuam a nitidez da penumbra, que é a transição entre a região onde o feixe atinge sua profundidade máxima (pico de Bragg) e a área onde ele começa a diminuir. Esse alargamento do feixe é uma consequência natural dos espalhamentos múltiplos Coulombianos, e é importante considerá-lo ao projetar e compreender terapias com feixes de prótons.

A compreensão das diferentes interações dos prótons com o tecido é crucial para a obtenção de imagens precisas na pCT. A forma e a posição do pico de Bragg podem afetar diretamente a precisão das imagens, pois a localização das interações dos prótons dentro do paciente contribui para a reconstrução da distribuição de densidade dos tecidos.

Isso é fundamental para a obtenção de informações detalhadas sobre o paciente, auxiliando no planejamento de tratamentos de terapia com feixes de prótons. A compreensão das interações dos prótons com diferentes tipos de tecidos é essencial para o desenvolvimento da protonterapia FLASH.

A técnica FLASH envolve a administração de doses muito altas de radiação em frações de segundo, proporcionando um efeito biológico diferenciado comparado à radioterapia convencional. O conhecimento sobre os efeitos das interações nucleares e do espalhamento de prótons múltiplos ajuda a modelar com precisão os efeitos biológicos em tecidos e células alvo.

Compreender como as interações nucleares e os espalhamentos múltiplos afetam a distribuição de doses é vital para a protonterapia FLASH. O alargamento do feixe de prótons devido a espalhamentos múltiplos pode ter implicações na sobreposição da dose nas áreas circundantes ao alvo. O conhecimento desses efeitos ajuda a minimizar os danos aos tecidos saudáveis circundantes e a aumentar a eficácia terapêutica.

Com o objetivo de estabelecer um referencial comparativo conforme informações disponíveis na literatura, foram empregados dados provenientes do NIST (National Institute of Standards and Technology) para correlacionar a penetração dos prótons na água em relação à variação de energia, conforme apresentado na figura 20.

Figura 20 - gráfico de alcance do feixe de prótons em água em função da energia

Fonte: NIST, 2022, com modificações

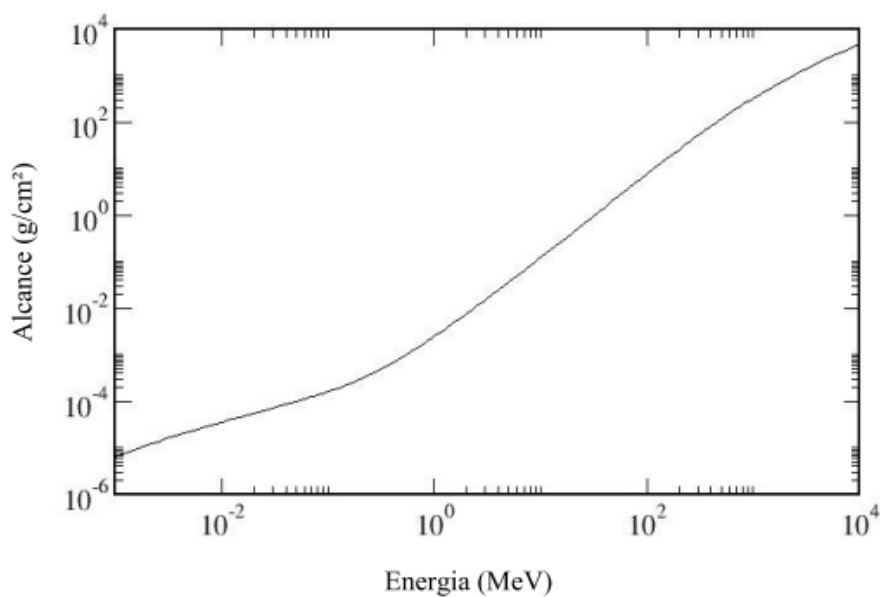
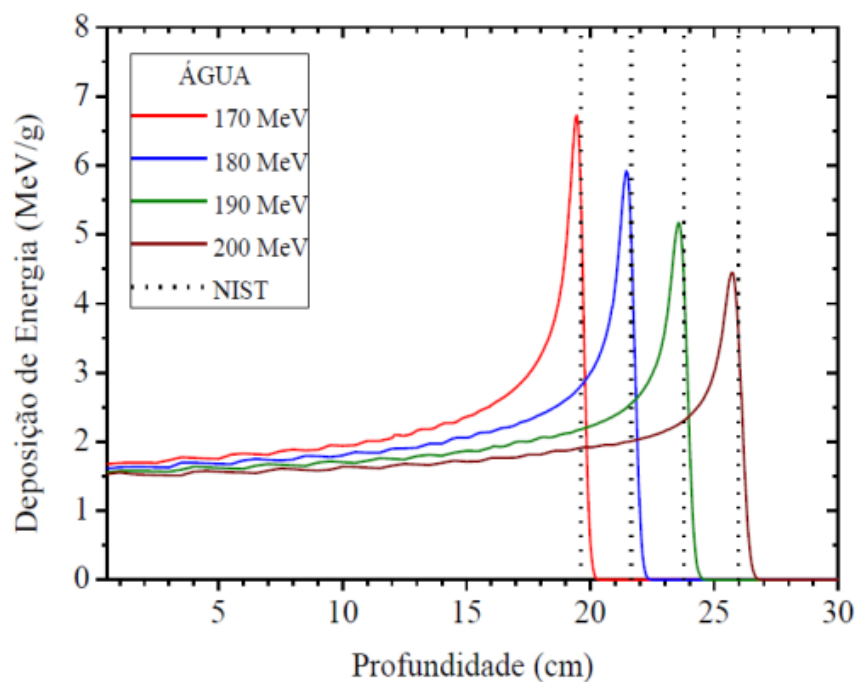


Figura 21 -Curvas de deposição de energia do próton com feixes incidentes de 170, 180, 190 e 200 MeV em água, comparados com valores de referencias do NIST (2022)



Posteriormente, foram geradas curvas para as energias de 170, 180, 190 e 200 MeV, sendo estas comparadas com informações também obtidas do NIST, conforme observado na figura 21.

Utilizando os dados de alcance obtidos a partir das referências do NIST e os resultados derivados das simulações realizadas com o código MCNPX, é possível estabelecer uma análise comparativa, como demonstrado de maneira abrangente na tabela 7.

Os dados de alcance do NIST são geralmente provenientes de medições experimentais ou cálculos teóricos precisos. O NIST coleta, compila e disponibiliza informações confiáveis sobre propriedades físicas e materiais, incluindo dados de alcance de partículas. Esses dados podem ser obtidos a partir de estudos de interações de partículas com diferentes materiais, por meio de experimentos e técnicas de modelagem teórica.

O NIST fornece esses dados em suas bases de dados ou publicações, tornando-os acessíveis para uso em estudos e simulações. O MCNPX simula a trajetória das partículas no material alvo, rastreando suas interações com base em modelos físicos e probabilidades estatísticas.

Ao final da simulação, os resultados incluem informações sobre a distância que a partícula percorreu no material alvo antes de se dissipar ou interagir de maneira significativa. Esta comparação conjunta permite avaliar a concordância entre os resultados experimentais e os obtidos por meio da simulação, contribuindo para uma validação mais completa do modelo e da metodologia empregados.

Tabela 6 - Comparação entre os alcances em água dos feixes de prótons em simulação por MCNPX e dados de referência, variando a energia de entrada

Feixe incidente (MeV)	Alcance (cm)	
	NIST	MCNPX
170	19,61	19,45
180	21,65	21,45
190	23,77	23,55
200	25,96	25,76

Adicionalmente foi verificado que à medida que o número de interações aumenta, os resultados obtidos pelo MCNPX tendem a se aproximar ainda mais dos valores fornecidos pelo NIST. Nota-se que a discrepância para as energias listadas na

tabela é inferior a 1%, o que confere uma estimativa consistente por meio da abordagem de simulação.

Esta convergência dos resultados é devida à natureza do processo de simulação, que gradualmente refina a representação das interações das partículas com o material, resultando em uma correspondência mais próxima com os dados de referência do NIST. Esse alinhamento dos resultados é respaldado pelo estudo conduzido por (RODER, 2014), consolidando ainda mais a confiabilidade dos resultados da simulação em questão.

5.2. Cálculos realizados da trajetória mais provável em água

Com o objetivo de explorar o comportamento dos prótons em um ambiente similar ao tecido biológico, realizamos simulações utilizando os códigos SRIM e MCNPX. Para isso, utilizamos um cilindro de água como meio de estudo (conforme geometria apresentada na figura 9), selecionando diferentes energias de prótons (150, 180, 230, 200 e 250 MeV) com base nas referências literárias que descrevem os alcances máximos para cada nível de energia.

A escolha do fantoma de água é fundamental, uma vez que a água possui características que a tornam um equivalente razoável para tecidos biológicos em termos de densidade e composição. Mesmo sendo um material simples, a água apresenta semelhanças cruciais com a matéria biológica em termos de interações com partículas carregadas.

Ao empregar a água como meio de estudo, podemos examinar de maneira realista como os prótons interagem com um material que se assemelha ao tecido humano. Isso nos permite não apenas compreender as interações próton-matéria de forma mais abrangente, mas também comparar nossos resultados com dados experimentais e modelos teóricos já existentes.

Por meio dessas simulações, investigamos o espalhamento angular em ângulos reduzidos e a deflexão lateral do feixe inicial de prótons, enriquecendo nosso entendimento sobre como essas partículas penetram em meios semelhantes ao biológico.

Os resultados obtidos possuem implicações significativas em aplicações médicas, como a radioterapia, e em pesquisas relacionadas a terapias de feixes de partículas. As figuras 22, 23, 24, 25 e 26 proporcionam uma visualização clara dos

resultados desses estudos, oferecendo *insights* valiosos sobre as interações próton-matéria investigadas.

Figura 22 - Comparação entre os códigos SRIM, MCNPX e o cálculo analítico para (A) o cosseno do ângulo de deflexão, e (B) a deflexão lateral, para um feixe de prótons com energia de 150 MeV

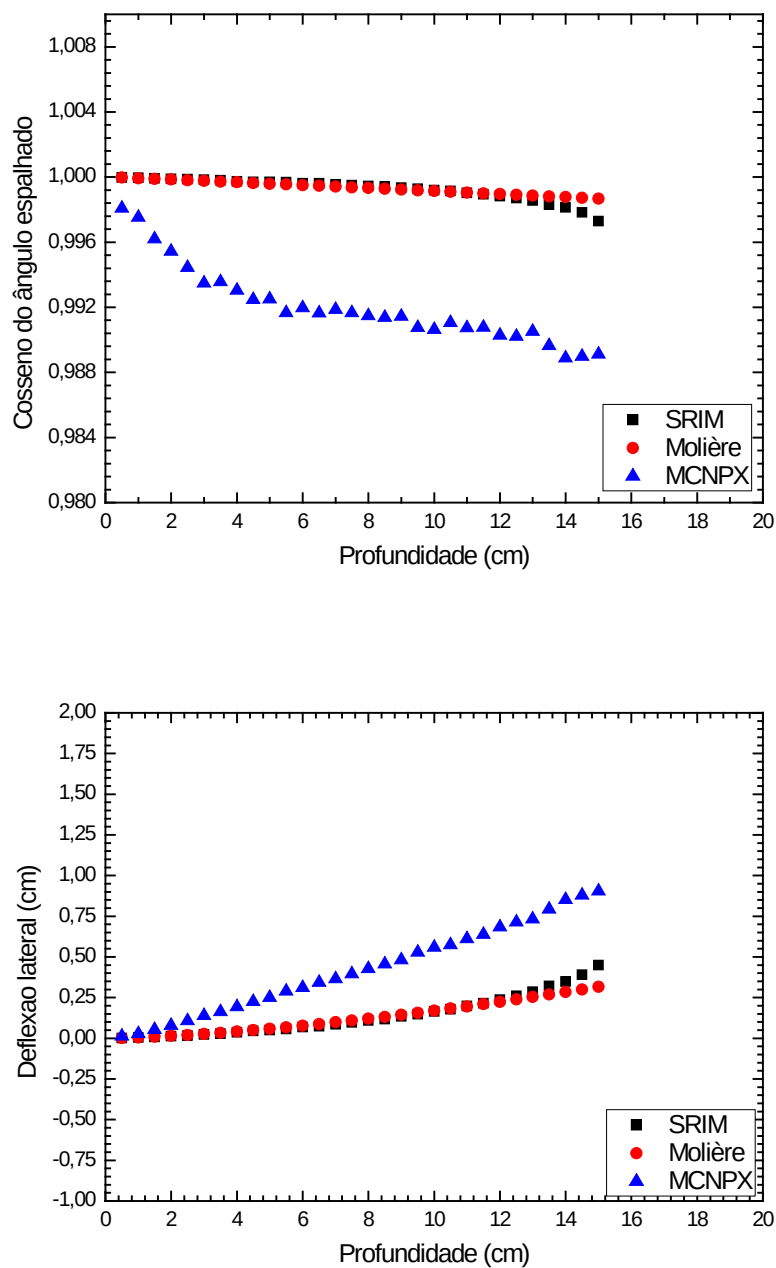


Figura 23 - Comparação entre os códigos SRIM, MCNPX e o cálculo analítico para (A) o cosseno do ângulo de deflexão, e (B) a deflexão lateral, para um feixe de prótons com energia de 180 MeV

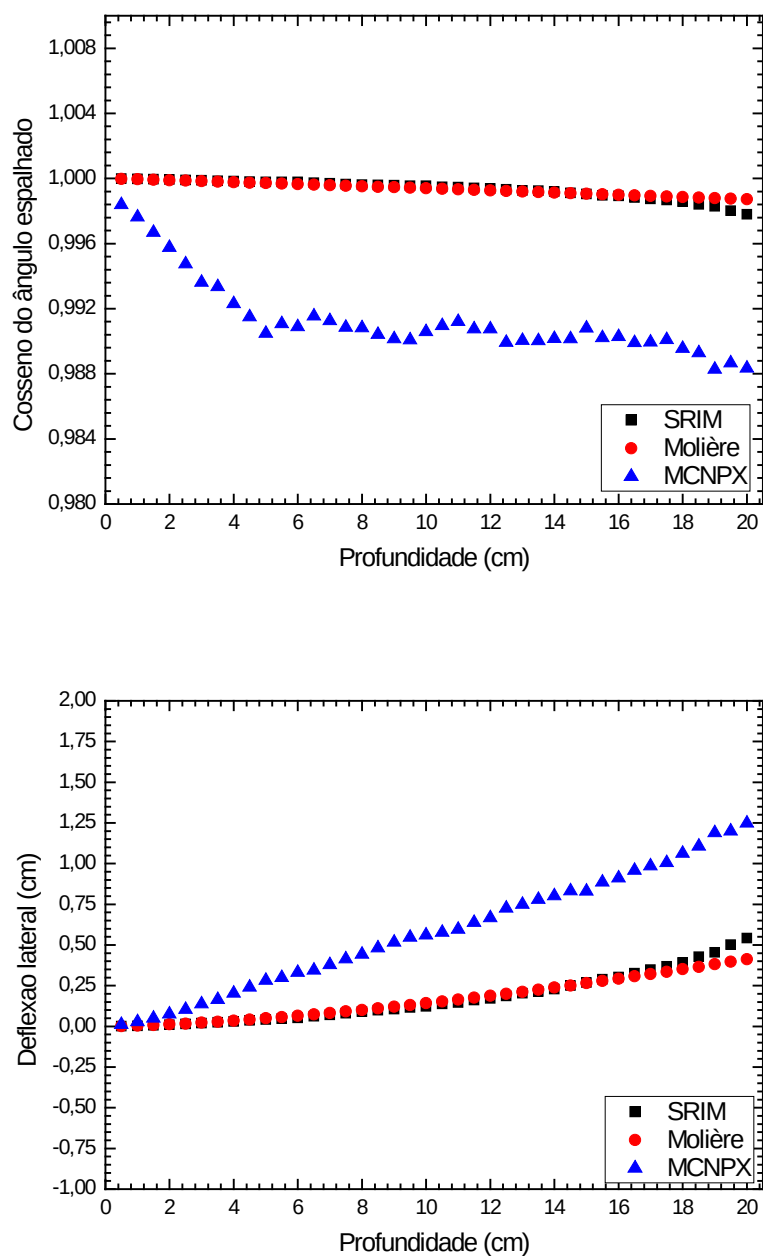


Figura 24 - Comparação entre os códigos SRIM, MCNPX e o cálculo analítico para (A) o cosseno do ângulo de deflexão, e (B) a deflexão lateral, para um feixe de prótons com energia de 230 MeV

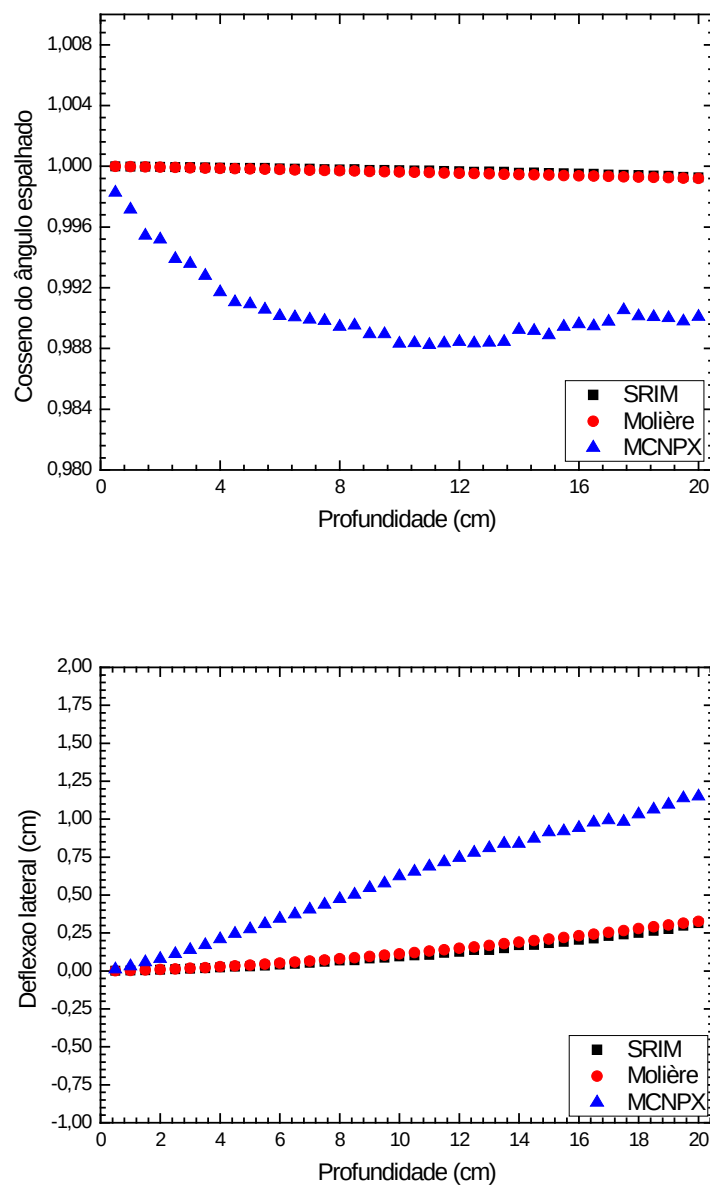


Figura 25 - Comparação entre os códigos SRIM, MCNPX e o cálculo analítico para o cosseno do ângulo espalhado, para um feixe de prótons com energia de 200 MeV

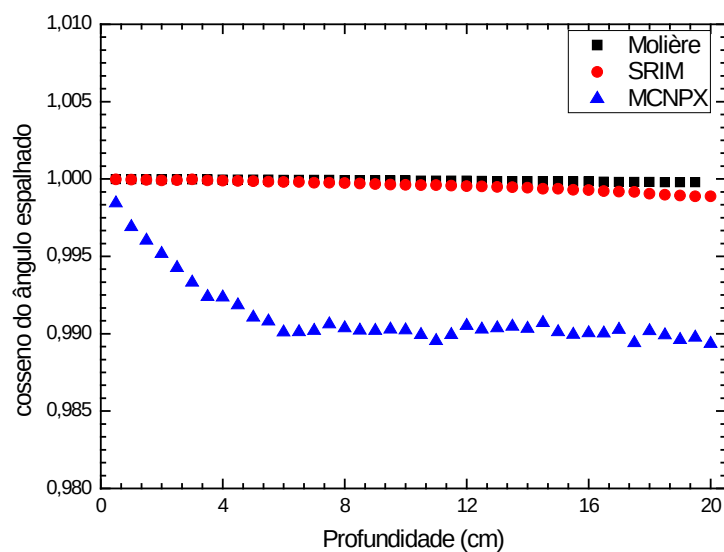
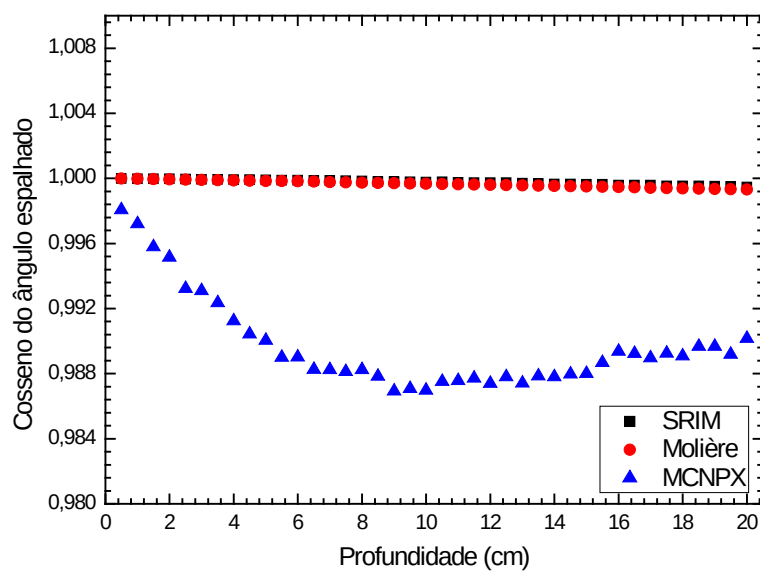
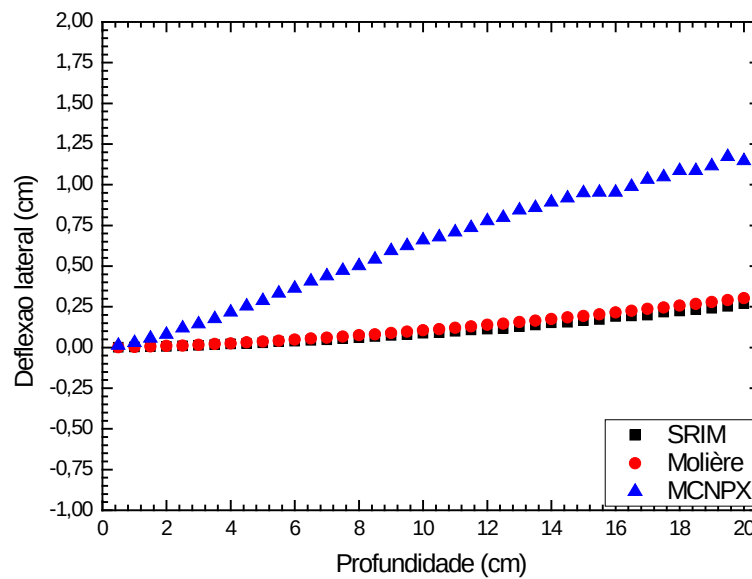


Figura 26 - Comparação entre os códigos SRIM, MCNPX e o cálculo analítico para (A) o cosseno do ângulo de deflexão, e (B) a deflexão lateral, para um feixe de prótons com energia de 250 MeV





Vale ressaltar que o código SRIM leva em consideração que o próton interage com a matéria por excitação e ionização ou pela interação com o campo Coulombiano. O cálculo analítico por sua vez considera apenas choques elásticos com desvios da trajetória sem perda de energia a baixo ângulo.

Pelos gráficos observamos a discrepância entre a simulação pelo MCNPX e os outros dois cálculos acima mencionados. Este código por ser mais completo, considera os diversos tipos possíveis de interação do próton com a matéria, e também a contribuição de partículas secundárias geradas a partir dessas interações. Essa queda brusca no cosseno do ângulo, conseqüentemente o aumento do ângulo e da deflexão lateral, pode ser devido a contribuição de prótons secundários, como simulado na subseção anterior.

É nítido observar que essas contribuições são fortemente influenciadas pela energia inicial. Quanto maior a energia, mais brusca se torna a curva. Isso se deve principalmente a seção de choque para prótons que é muito maior quando comparado com fótons.

Abaixo, têm-se os gráficos 27 e 28 com a relação como o próton perde energia em função da profundidade, para a água, pelos dois códigos de simulação computacional.

Figura 27 - Comportamento da energia em função da profundidade, considerando as energias iniciais de 150, 200, 230 e 250 MeV, calculado pelo código SRIM 2006

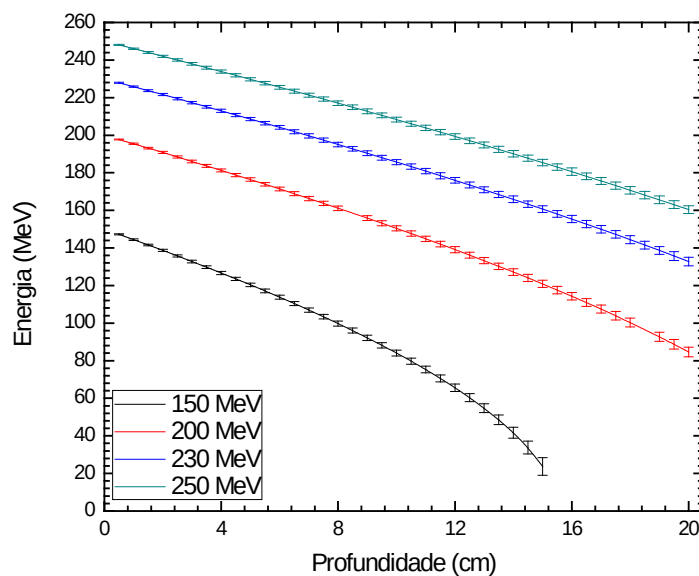
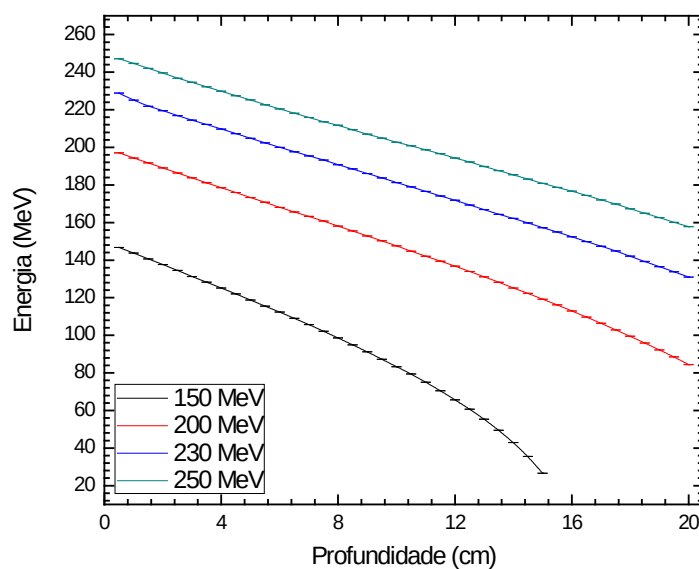


Figura 28: Comportamento da energia em função da profundidade, considerando as energias iniciais de 150, 200, 230 e 250 MeV, calculado pelo código MCNPX

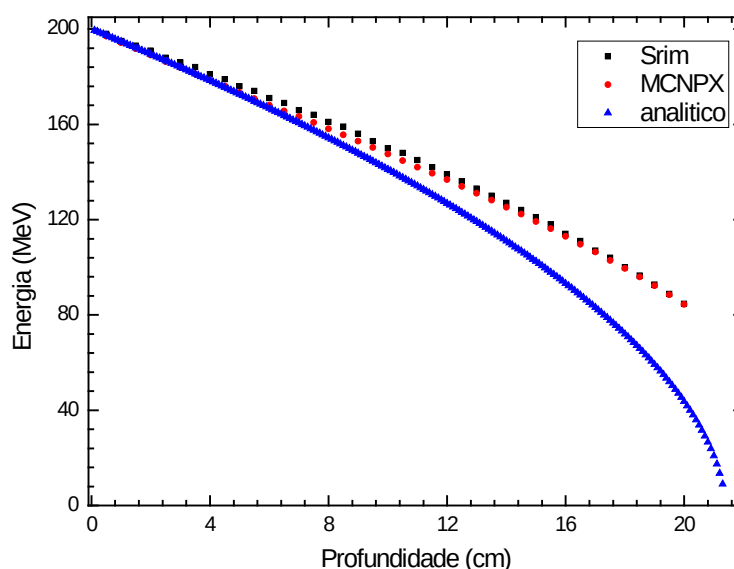


A figura 29 descreve o comportamento da energia em relação a profundidade de um feixe de próton, com energia inicial de 200 MeV, em um cilindro contendo água. O gráfico demonstra uma comparação de cálculos realizados com os softwares MCNPX e SRIM e com os dados do cálculo analítico para determinação do Stopping Power. É

importante perceber a diferença dos resultados entre os modelos, o que vai influenciar diretamente na trajetória da partícula, uma vez que no cálculo de Molière a energia é fator dependência para o espalhamento angular e por consequência, para a deflexão lateral.

Padronizar o cálculo é essencial, visto que na literatura apresentada traz várias contribuições da simulação no planejamento. Identificar se essas simulações consideram as interações nucleares vai tornar o tratamento mais correto, pois estará fidedigno com os valores reais apresentados.

Figura 29 - Comparação do comportamento da energia em função da profundidade, com o modelo analítico e os cálculos computacionais, para a água



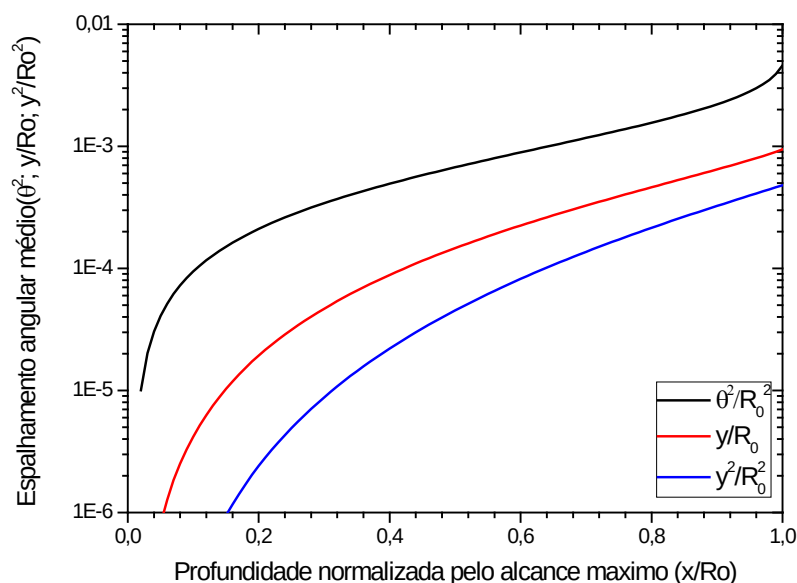
Em seguida foram realizados os cálculos para traçar o comportamento do feixe de prótons em água. O espalhamento angular tem importante significado na reconstrução de imagens, pois, como são determinados por processos estocásticos o feixe tem uma área de caminho provável, o que vai interferir diretamente na posição de saída do feixe em relação a posição de entrada. Essa diferença pode acarretar problemas de ruído/sinal na imagem, borrão, perda de nitidez que são causados pela sobreposição de sinal detectado.

Com diferentes cálculos (analítico e computacional) é possível verificar o espalhamento angular em razão da profundidade, em um cilindro contendo água, como mostrado nas figuras 22 a 26. Com esse espalhamento pode-se determinar trajetórias mais provável dos prótons, rastreando ele da entrada até a saída. É importante salientar

que esse rastreamento só é possível através de cálculos computacionais, sendo que em pacientes temos só a posição de entrada e a posição de saída, sem saber se de fato o próton que está sendo detectado naquela posição corresponde ao mesmo próton que entrou nas mesmas coordenadas.

O comportamento da posição lateral y e do ângulo θ calculado por Fermi-Eyges, modificado por Kanematsu (2008b), em água é mostrado na figura 30. Kanematsu traz uma abordagem para o cálculo em que a energia só é relevante para prever o alcance do próton, não se interessando em como o próton perde energia ao longo do caminho. A correlação é direta entre a distância percorrida e o alcance máximo apenas.

Figura 30 - Comportamento do ângulo espalhado e da deflexão lateral pela teoria de Fermi-Eyges

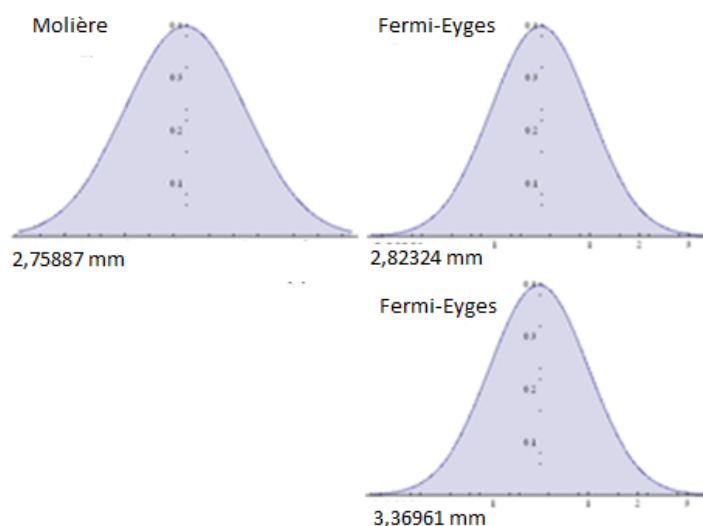


Com os cálculos realizados por Molière e por Fermi-Eyges, é verificado a abertura do feixe em pontos estratégicos. Fazendo o próton parar na água, foi calculado com Molière e Fermi-Eyges à 21,3 cm de profundidade, na parte inicial do pico de Bragg, a abertura do feixe, e à 25,96 cm (distância máxima R_0 que o próton percorre na água com energia inicial de 200 MeV) com Fermi-Eyges a abertura do feixe no fim do pico de Bragg. Essa função probabilidade de posição é mostrada na figura 31 tendo um espalhamento esperado de 5,5174 mm para Molière e 6,7932 mm para Fermi-Eyges.

Algumas limitações são relevantes para a discussão do cálculo e os valores escolhidos. Com o cálculo de Molière é impossível ter valores no alcance máximo, apenas no começo do pico de Bragg. Como mostra a literatura, o cálculo baseado em Molière é sensível a baixas energias, tendo um limiar que se pode obter resultado, abaixo desse valor não é possível calcular.

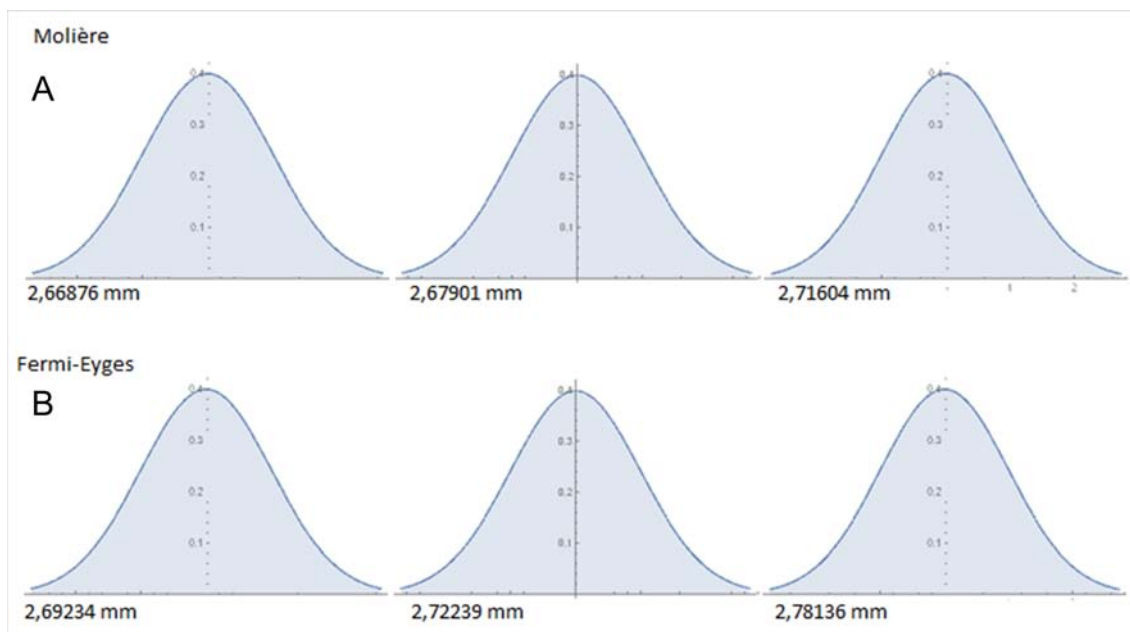
A vantagem do cálculo baseado em Fermi-Eyges está justamente em que ele não tem o fator dependência da energia e, portanto, os cálculos são realizáveis até o alcance final.

Figura 31 - Função probabilidade espacial para as posições de início e fim do pico de Bragg, na água para energia de 200 MeV



Para comparação tem-se o perfil do feixe, distribuição de probabilidade, na água nas profundidades de 35 mm, 100 mm e 200 mm (figura 32). Pode-se inferir que a medida que o próton vai atingindo maior distância, maior é essa abertura do feixe, o que pode interferir na medição desse mesmo próton por detectores, causando possíveis erros de medida e que influenciarão na qualidade da imagem.

Figura 32 - Função probabilidade espacial para as posições de 35 mm, 100 mm e 200 mm, na água ($E=200$ MeV). A) cálculo realizado pela teoria de Molière; b) cálculo por Fermi-Eyges.



Uma última análise foi comparar valores na literatura para o número atômico efetivo do material em que o próton está interagindo e o potencial de ionização. A tabela 8 traz valores de espalhamento angular e deflexão lateral.

Tabela 7 - Ângulo de dispersão e espalhamento lateral calculados, nas profundidades de 35, 100 e 200 mm, para diferentes números atômicos (Z) e potenciais de ionização (I) para a água

I	33 eV		75 eV		75 eV		100 eV		100 eV	
	3,3		3,3		7,5		10		10	
Z										
Prof. (mm)	θ	y (cm)	θ	y (cm)	θ	y (cm)	θ	y (cm)	θ	y (cm)
35	0,621	0,3058	0,6211	0,3058	0,6479	0,3741	0,6537	0,3774	0,6537	0,3774
100	0,623	0,3076	0,6226	0,3074	0,6500	0,3753	0,6563	0,3789	0,6562	0,3778
200	0,625	0,3112	0,6250	0,3103	0,6547	0,3780	0,6656	0,3843	0,6649	0,3839

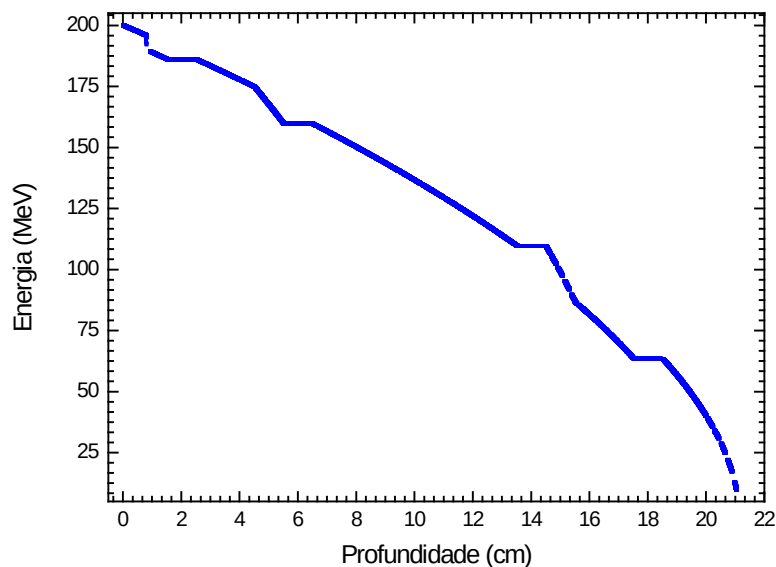
5.3. Cálculos realizados da trajetória mais provável em material heterogêneo

Utilizando a geometria citada na figura 10 deu-se sequência aos cálculos a fim de se obter trajetórias mais prováveis do próton, e o perfil de abertura do feixe tipo “pencilbeam”.

Diferente dos raios-X, cuja trajetória é praticamente uma linha reta por toda a extensão do alvo, o próton interage com a matéria por espalhamentos elásticos e inelásticos que irão mudar seu caminho no alvo.

Para essa geometria, a energia ao longo do caminho percorrido tem seu comportamento alterado quando troca de material, onde pode-se notar que ela é praticamente constante no ar e tem as maiores variações no osso (figura 33). Para 200 MeV de energia incidente do feixe de prótons, a distância máxima no ar e no osso são, aproximadamente, $29,37 \text{ g/cm}^2$ e $27,91 \text{ g/cm}^2$.

Figura 33 - Comportamento da energia, dado pelo cálculo analítico, para a geometria descrita na figura 13.



Os cálculos para a deflexão angular (a) e para o espalhamento lateral (b) estão representados na figura 34. Esses resultados permitem uma comparação entre os valores obtidos de θ e de y , por Møller e por Fermi-Eyges diretamente e Fermi-Eyges pela

equação 4.9. É possível perceber uma notável diferença angular ao longo da trajetória, e pouca diferença no caso da deflexão lateral.

A região de fronteira (região onde dois meios materiais se interceptam) tem grandes implicações para o próton. Na figura 35 vê-se claramente que nas regiões onde ele passa da água para o ar ou da água para o osso ou ainda do ar para o osso o comportamento do próton é inteiramente imprevisível. Isso acaba gerando esses pulos, tornando-se ainda mais árdua e trabalhosa a reconstrução de imagens.

Tomando as equações de Fermi-Eyges é de extrema importância observar que elas dependem da densidade do material e não da massa atômica ou do número atômico, como Molière. E vê-se que, quando comparado os resultados desses dois cálculos, a densidade é mais fator dependência que massa e número atômicos.

Figura 34- Comparações do espalhamento angular obtidas por Fermi-Eyges e Molière, para a geometria da figura 10.

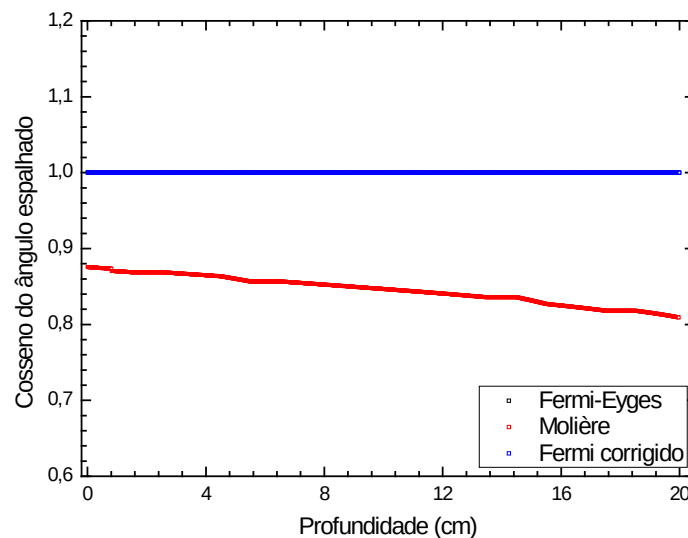
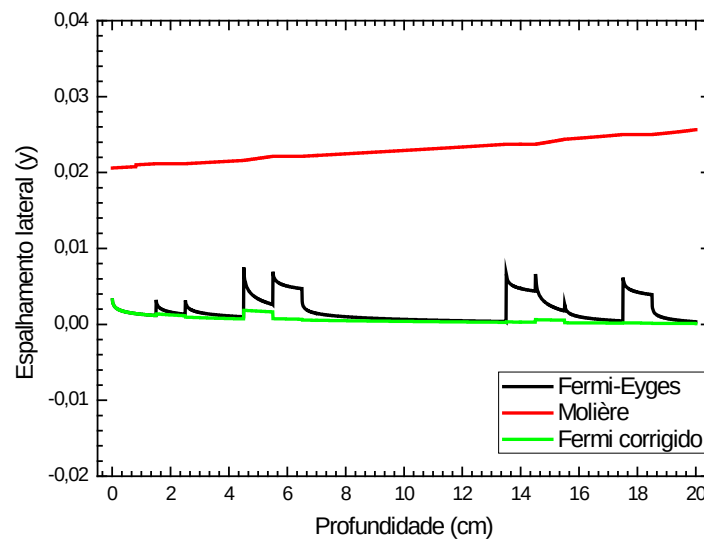
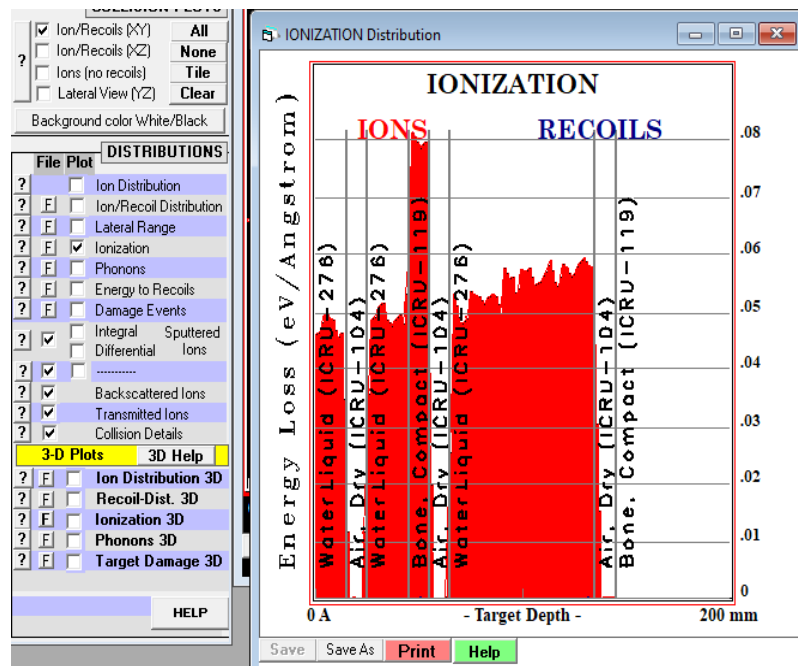


Figura 35- Comparações do espalhamento lateral obtidas por Fermi-Eyges e Molière, para a geometria da figura 10.



Na figura 36 é possível perceber como a ionização do próton ocorre nos diferentes meios, ar, água e osso. Estes resultados foram obtidos pelo código SRIM e ajudam na interpretação dos “saltos” apresentados na figura 37.

Figura 36: Ionização do próton na geometria heterogênea da figura 13 pelo código SRIM.

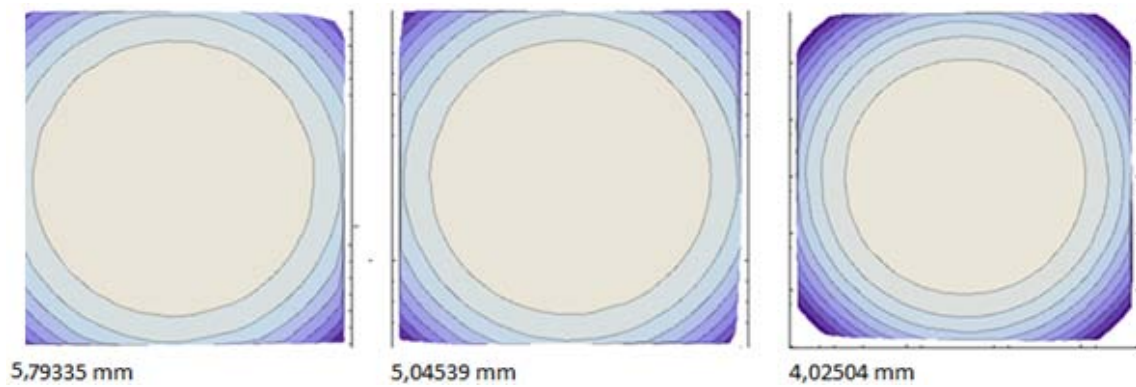


Hanson (1951) descreveu a probabilidade de deflexão espacial, considerando as coordenada x e y e o espalhamento angular característico θ_H .

$$\psi(x, y, z, E) = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi} z \theta_H(z)} \right)^2 \exp \left[-\frac{x^2 + y^2}{2z^2 \theta_H(z)^2} \right] \quad (5.1)$$

Essa probabilidade de deflexão espacial mostra a posição que o próton pode se encontrar, considerando um feixe tipo *pencil beam*. Esse resultado é de grande importância na reconstrução de imagens, sabendo-se que pela localização que o próton foi detectado acarretará em problemas na imagem (qualidade).

Figura 37 - Função probabilidade espacial, para a geometria da figura 13, nas posições de 35mm 100 mm e 200 mm.



Como mostrado na figura 36 era previsto que conforme o próton fosse atingindo maior alcance, maior seria a abertura do feixe, dado por uma função de distribuição de probabilidade, porém utilizando a equação 5.1 de Hanson (1951) verifica-se que essa distribuição diminui o que pode ser explicado pelos pontos que foram escolhidos (35 mm, 100 mm e 200 mm, na geometria da figura 10), já que são pontos que o próton acabou de passar por uma espessura composta de ar, onde as interações ficam drasticamente reduzida e pode-se inferir que ele caminha em linha reta.

6. Conclusão

Ao longo deste estudo, foram investigadas as propriedades da interação do próton com diferentes meios, como água e meio heterogêneo, ao longo de sua trajetória. Os resultados obtidos demonstraram que o comportamento da energia e do *stopping power* do próton varia significativamente entre esses meios, com diferenças observadas na perda de energia do próton à medida que ele se propaga.

Essas informações são fundamentais para compreender o comportamento dos prótons em diferentes ambientes e para aprimorar as técnicas de tratamento e diagnóstico médico baseadas na pCT. Além disso, foram avaliados os efeitos do espalhamento angular e da deflexão lateral do próton em um feixe tipo "*pencil beam*". A análise detalhada desses efeitos revelou a importância de considerar a dispersão e a alteração da trajetória dos prótons, especialmente em casos de feixes estreitos como o "*pencil beam*".

Essas informações são cruciais para garantir a precisão do tratamento e a correta administração da dose de radiação em terapias de prótons. A compreensão das trajetórias mais prováveis percorridas pelo próton em ambientes homogêneos e heterogêneos também foi investigada. Os resultados mostraram que as características físicas do meio, como densidade e composição, afetam a trajetória do próton, resultando em desvios e modificações na sua rota.

Essa compreensão é fundamental para a otimização dos tratamentos de radioterapia com prótons, permitindo um planejamento mais preciso e personalizado para cada paciente. Outro aspecto abordado neste estudo foi a relação entre as funções de probabilidades espaciais calculadas em diferentes profundidades e a qualidade da imagem reconstruída na pCT.

Através da análise e cálculo dessas funções, foi possível estabelecer uma correlação entre a distribuição espacial dos prótons e a precisão na reconstrução da imagem. Essa informação é essencial para aprimorar os algoritmos de reconstrução e a qualidade final das imagens geradas pela pCT. No contexto geral, os objetivos deste estudo foram alcançados com sucesso.

Os resultados obtidos forneceram uma compreensão aprofundada das propriedades da interação do próton com diferentes meios, os efeitos do espalhamento angular e da deflexão lateral do próton, as trajetórias mais prováveis percorridas pelo

próton em ambientes homogêneos e heterogêneos, bem como a relação entre as funções de probabilidades espaciais e a qualidade da imagem reconstruída na pCT. Essas descobertas têm implicações significativas para o campo da radioterapia com prótons.

Os avanços na compreensão desses fenômenos permitem um planejamento mais preciso dos tratamentos, resultando em uma administração mais eficaz e segura da dose de radiação nos pacientes. Além disso, a melhoria na qualidade das imagens reconstruídas pela pCT proporciona uma melhor visualização e caracterização das estruturas anatômicas, auxiliando no diagnóstico e no monitoramento dos tratamentos.

No entanto, é importante ressaltar que este estudo apresenta algumas limitações. As simulações e cálculos realizados são baseados em modelos teóricos e simplificados, o que pode resultar em algumas discrepâncias com relação aos resultados experimentais. Portanto, é recomendado que pesquisas futuras incorporem dados experimentais para validar e aprimorar os modelos utilizados. Em suma, os resultados e conclusões deste estudo fornecem uma contribuição significativa para o campo da radioterapia com prótons.

A compreensão das propriedades da interação do próton, dos efeitos do espalhamento angular e da deflexão lateral, das trajetórias em diferentes ambientes e da qualidade da imagem reconstruída na pCT permite avanços no desenvolvimento de técnicas mais precisas e eficientes de tratamento e diagnóstico. Essas descobertas têm o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e impulsionar a evolução da medicina radioterápica.

7. Referências Bibliográficas

ATTIX, F. H. Charged particle interactions in matter. In: ATTIX, F. H. **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry**. New Jersey: Wiley Publication, 1987. cap. 8, p.196.

BAUMANN, M.; PETERSON, C. TCP and NTCP: a basic introduction. **Rays**, Milano, v. 30, n. 2, p. 99-104, 2005.

BOURHIS, J. *et al.* Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. **Radiotherapy Oncology**, Limerick, v. 139, p. 18-22, 2019.

BRENEMAN, J. *et al.* Methodical approach to FLASH clinical trials: a comment on Buchsbaum *et al.* **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 110, n. 5, 2021.

BRANDT, W. KITAGAWA, M. Effective stopping-power charges of swift ions in condensed matter. **Physics Review B** v. 25, p. 5631, 1982

BRIESMEITER, J. F. (ed.). **MCNP - a general Monte Carlo N-particle transport code**: version 4C. Los Alamos: Los Alamos National Laboratory, 2000. (LA-13709-M).

BUCHSBAUM, J. C. *et al.* FLASH radiotherapy: new technology plus biology required. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 110, n. 4, p. 1248-1249, 2021.

BUONANNO, M.; GRILJ, V.; BRENNER, D. J. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons. **Radiotherapy Oncology**, Limerick, v. 139, p. 51-55, 2019.

CHABI, S. *et al.* Ultra-high-dose-rate FLASH and conventional-dose-rate irradiation differentially affect human acute lymphoblastic leukemia and normal hematopoiesis. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 109, n. 3, p. 819-829, 2020.

CHANG, J. Y. *et al.* Clinical implementation of intensity modulated proton therapy for thoracic malignancies. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 90, n. 4, p. 809-818, 2014.

CIRRONE, G. A. *et al.* Monte Carlo evaluation of the Filtered Back Projection method for image reconstruction in proton computed tomography. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research**, Amsterdam, v. 658, n. 1, p. 78-83, 2011.

COUTRAKON, G. *et al.* A performance study of the Loma Linda proton medical accelerator. **Medical Physics**, Hoboken, v. 21, n. 11, p. 1691-1701, 1994.

DEDES, G. *et al.* Experimental comparison of proton CT and dual energy x-ray CT for relative stopping power estimation in proton therapy. **Physics in Medicine and Biology**. v.16, p.64, 2019

DEDES, G. *et al.* The role of Monte Carlo simulation in understanding the performance of proton computed tomography. **Zeitschrift für Medizinische Physik**, Jena, v. 32, n. 1, p. 23-38, 2022.

DURANTE, M. Faster and safer? FLASH ultra-high dose rate in radiotherapy. **British Institute of Radiology**, London, v. 91, n. 1082, p. 20170628, 2018.

ERDELYI, B. A comprehensive study of the most likely path formalism for proton-computed tomography. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.54, n. 20, p. 6095-6122, 2009.

FAIVRE-FINN, C. *et al.* Four-year survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-an Update from the PACIFIC trial. **Journal of Thoracic Oncology**, Hagerstown, v. 16, n. 5, p. 860-867, 2021.

FAVAUDON, V. *et al.* Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. **Science Translational Medicine**, Washington, v. 6, n. 245, p. 245ra93, 2014.

FRANK, S. J. *et al.* Multifield optimization intensity modulated protontherapy for head and neck tumors: a translation to practice. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 89, n. 4, p. 846-853, 2014.

GARCIA MOLINA, R.; ABRIL, I.; HEREDIA-AVALOS, S.; KYRIAKOU, I.; EMFIETZOGLOU, D. A combine molecular dynamics and Monte Carlo simulation of the spatial distribution of energy deposition by proton beams in liquid water. **Physics in Medicine Biology**. v.56, p.6475-6493, 2011.

GILLIN, M.T. *et al.* Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the university of Texas MD Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston. **Medical Physics**, Hoboken, v. 37, n. 1, p. 154-163, 2010.

GOITEIN, M.; ABRAMS, M. Multi-dimensional treatment planning: I. delineation of anatomy. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 9, n. 6, p. 777-787, 1983.

GOITEIN, M. *et al.* Multi-dimensional treatment planning: II. Beam' seye-view, backprojection, and projection through CT sections. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 9, n. 6, p. 789-797, 1983.

GOMÀ, C.; ALMEIDA, I. P.; VERHAEGEN, F. Revisiting the single-energy CT calibration for proton therapy treatment planning: a critical look at the stoichiometric method. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.63, n. 23, p. 235011, 2018.

HANSEN, D. C. Fast reconstruction of low dose proton CT by sinogram interpolation. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.61, n. 15, p. 5868-5882, 2016.

HANSEN, D. C. *et al.* Improved proton computed tomography by dual modality image reconstruction. **Medical Physics**, Hoboken, v. 41, n. 3, p. 031904, 2014.

HANSON A. O. *et al.* Measurement of Multiple Scattering of 15.7-Mev Electrons. **Physics Review** v.84, p.634, 1951.

HANSON, K. M. *et al.* The application of protons to computed tomography. **IEEE Transactions on Communication Technology**, New York, v. 25, n. 1, p. 657-660, 1977.

HANSON, K. M. *et al.* Proton computed tomography of human specimens. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 27, n. 1, p. 25-36, 1982.

HANSON, K. M. Proton computed tomography. **IEEE Transactions on Nuclear Science**, New York, v. 26, n. 1, p. 1635-1640, 1979.

HENDEE, W. R.; RITENOUR, E. R. (ed.). **Computed tomography**. Minnesota: Wiley-Liss, 2002. 512 p.

HOBBIE, R. K.; ROTH, B. J. Interaction of Photons and Charged Particles with Matter *In*: HOBBIE, R. K.; ROTH, B. J. Intermediate physics for medicine and biology. 5th ed. Chaim: Springer, 2015, cap.15 p.401.

HUGHES, J. R.; PARSONS, J. L. FLASH radiotherapy: current knowledge and future insights using proton-beam therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, Basel, v. 21, n. 18, p. 6492, 2020.

HYER, D.E. *et al.* A dynamic collimation system for penumbra reduction in spot-scanning proton therapy: proof of concept. **Medical Physics**, Hoboken, v. 41, n. 9, p. 091701, 2014a.

HYER, D.E. *et al.* Effects of spot size and spot spacing on lateral penumbra reduction when using a dynamic collimation system for spot scanning protontherapy. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.59, n. 22, p. N187-N196, 2014b.

JOHNSON, R. P.*et al.* A fast experimental scanner for proton CT: technical performance and first experience with phantom scans.**IEEE Transactions on Nuclear Science**, New York, v. 63, n. 1, p. 52-60, 2016.

JONES, D. T. L. Present status and future trends of heavy particle radiotherapy. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE CYCLOTRONS AND THEIR APPLICATIONS, 15., 1998, Caen. **Proceedings [...]**. Bristol: Institute of Physics Publishing, 1999.p. 13-21.

JONES, B. The case for particle therapy. **The British Journal of Radiology**, London, v.79, n. 937, p.24-31, 2006.

KAHALLEY, L. S. *et al.* Superior intellectual outcomes after proton radiotherapy compared with photon radiotherapy for pediatric medullo blastoma. **Journal of Clinical Oncology**,New York, v. 38, n. 5, p. 454-461, 2020.

KANEMATSU, N. Semi-empirical formulation of multiple scatteringfor Gaussian beam model of heavy charged particlesstopping in tissue-like matter. **Physics in Medicine Biology** v.54, p.67-73 (2009)

KANG, M.*et al.* A study of the beam-specific interplay effect in proton pencil beam scanning delivery in lung cancer. **Acta Oncologica**, London, v. 56, n. 4, p. 531-540, 2017.

KARONIS, N. T.*et al.* Distributed and hardware accelerated computing for clinical medical imaging using proton computed tomography (pCT). **Journal of Parallel and Distributed Computing**, New York, v. 73, n. 12, p. 1605-1612, 2013.

KHELLAF, F. *et al.* 2D directional ramp filter. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.65, n. 8, p. 08NT01, 2020a.

KHELLAF, F. *et al.* A comparison of direct reconstruction algorithms in proton computed tomography. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 65, n. 10, p. 105010, 2020b.

KIM, Y. E.*et al.* Effects of ultra-high dose rate FLASH irradiation on the tumor microenvironment in lewis lung carcinoma: role of myosin light chain. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**,New York, v. 109, n. 5, p. 1440-1453, 2020.

LAWRENCE, J.H. *et al.* Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. **Cancer Research**, Baltimore, v. 18, n. 2, p. 121-134, 1958.

LI, T. *et al.* Reconstruction for proton computed tomography by tracing proton trajectories: a Monte Carlo study. **Medical Physics**, Hoboken, v.33, n. 3, p. 699-706, 2006.

LOHSE, I. *et al.* Effect of high dose per pulse flattening filter-free beams on cancer cell survival. **Radiotherapy and Oncology**, Limerick, v. 101, n. 1, p. 226-232, 2011.

LOMAX, A. J. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 44, n. 1, p. 185-205, 1999.

LOMAX, A. J. *et al.* Intensity modulated protontherapy: a clinical example. **Medical Physics**, Hoboken, v. 28, n. 3, p. 317-324, 2001.

LOMAX, A. J. *et al.* Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: initial experiences. **Medical Physics**, Hoboken, v. 31, n. 11, p. 3150-3157, 2004.

LOMAX, A. J. *et al.* A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. **Radiotherapy and Oncology**, Limerick, v. 51, n. 3, p. 257-271, 1999.

LOMAX, A. J. *et al.* The clinical potential of intensity modulated proton therapy. **Zeitschrift für Medizinische Physik**, Jena, v. 14, n. 3, p. 147-152, 2004.

MA, L. *et al.* A current review of dose-escalated radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. **Radiology and Oncology**, Warsaw, v. 53, n. 1, p. 6-14, 2019.

MOHAN, R.; GROSSHANS, D. Proton therapy: present and future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Amsterdam, v. 109, p. 26-44, 2017.

MOHAN, R. A review of proton therapy: current status and future directions. **Precision Radiation Oncology**, Queensland, v. 6, n. 2, p. 164-175, 2022.

MOHAN, R.; DAS, I. J.; LING, C. C. Empowering intensity modulated pro-ton therapy through physics and technology: an overview. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 99, n. 2, p. 304-316, 2017.

MONTAY-GRUEL, P. *et al.* X-rays can trigger the FLASH effect: ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. **Radiology and Oncology**, Warsaw, v. 129, n. 3, p. 582-588, 2018.

MONTAY-GRUEL, P. *et al.* Expanding the therapeutic index of radiation therapy by normal tissue protection. **The British Journal of Radiology**, London, v. 92, n. 1093, p. 20180008, 2019.

MUTAFI, A. A. M.; JACKSON, D. F. Small-angle multiple scattering and spatial resolution in charged particle tomography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 26, p. 461-472 (1981)

NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY. **National Institute of Standards and Technology**. Maryland: U.S. Department of Commerce, 2014. Disponível em: <https://www.nist.gov>. Acesso em: 10 mar. 2020.

NILS K, *et al.* Energy-adaptive calculation of the most likely path in proton CT. **Physics in Medicine and Biology**, v. 66, p. 20-28 2021

PAGANETTI, H. *et al.* Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 53, n. 2, p. 407-421, 2002.

PAGANETTI, H. Relating the proton relative biological effectiveness to tumor control and normal tissue complication probabilities assuming interpatient variability in α/β . **Acta Oncologica**, London, v. 56, n. 11, p. 1379-1386, 2007.

PAGANETTI, H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy: variations as a function of biological end point, dose, and linear energy transfer. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 59, n. 22, p. R419-R472, 2014.

PAGANETTI, H. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 47, n. 5, p. 747-764, 2002.

PENFOLD, S. N. *et al.* Characteristics of proton CT images reconstructed with filtered backprojection and iterative projection algorithms. *In*: IEEE NUCLEAR SCIENCE SYMPOSIUM CONFERENCE RECORD, 2009, Orlando. **Proceedings**[...]. Orlando: Nuclear & Plasma Sciences Society, 2009a. p. 4176-4180.

PENFOLD, S. N. *et al.* A more accurate reconstruction system matrix for quantitative proton computed tomography. **Medical Physics**, Hoboken, v. 36, n. 10, p. 4511-4518, 2009b.

PENFOLD, S. N. **Image reconstruction and Monte Carlo simulations in the development of proton computed tomography for applications in proton radiation therapy**. 2010. 202 f. Thesis (Doctor of Philosophy) - Faculty of Engineering, University of Wollongong, Wollongong, 2010.

Disponível em: [https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=4305&context=theses&httpsredir=1&ref](https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=4305&context=theses&httpsredir=1&referer=)
 erer=. Acesso em: 20 jan. 2020.

PHYSICS WORLD. **FLASH radiotherapy**: from preclinical promise to the first human treatment. Bristol: IOP Publishing, 2019. Disponível em: physicsworld.com/a/flash-radio-therapy-from-preclinical-promise-to-the-first-human-treatment/. Acesso em: 10 set. 2019.

POLUDNIOWSKI, G.; ALLINSON, N. M.; EVANS, P. M. Proton computed tomography reconstruction using a backprojection-then- filtering approach. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.59, n. 24, p. 7905-7918, 2014.

RIT, S. *et al.* Filtered backprojection proton CT reconstruction along most likely paths. **Medical Physics**, Hoboken, v.40, n. 3, p. 031103, 2013.

RODER, A. F. V. **Estudo da interação de prótons com alvos não homogêneos, aplicado a tomografia com feixe de prótons**. 2014. 98 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/108789>. Acesso em: 10 set. 2019.

RONALD-CHOW, M. S. *et al.* FLASH radiation therapy: review of the literature and considerations for future research and proton therapy FLASH trials. **Applied Radiation Oncology**, Scotch Plains, v. 10, n. 2, p. 15-21, 2021.

SADROZINSKI, H. F. W. *et al.* Issues in proton computed tomography. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment**, v.511, n. 1-2, p. 275-281, set 2003

SCHAFFNER, B.; PEDRONI, E. The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 43, n. 6, p. 1579-1592, 1998.

SCHNEIDER, U.; PEDRONI, E.; LOMAX, A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 41, n. 1, p. 111-124, 1996.

SCHÜLER, E. *et al.* Experimental platform for ultra-high dose rate FLASH irradiation of small animals using a clinical linear accelerator. **International Journal Radiation Oncology, Biology, Physics**, New York, v. 97, n. 1, p. 195-203, 2017.

SCHULTE, R. W. *et al.* E. A maximum likelihood proton path formalism for application in proton computed tomography. **Medical Physics**, Hoboken, v. 35, n. 11, p. 4849-4856, 2008a.

SCHULTE, R. W. *et al.* Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy. **IEEE Transactions on Communication Technology**, New York, v. 51, n. 3, p. 866-872, 2004.

SCHULTE, R.W. *et al.* A maximum probability proton path formalism for application in proton computed tomography. **Medical Physics**, Hoboken, v. 35, n. 11, p. 4849-4856. 2008b.

SELTZER, S. M. **An assessment of the role of charged secondaries from nonelastic nuclear interactions by therapy proton beams in water**. Gaithersburg: U.S. Department of Commerce Report, 1993. 80 p. (NISTIR, n.5221).

SETTI, J. A. P. Tomografia Computadorizada por feixe de prótons de baixa energia. **Tese (Doutorado)** - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, fev 2006.

SIMMONS D.A. *et al.* Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation. **Radiotherapy Oncology**, Limerick, v. 139, p. 4-10, 2019.

SIMON, J. *et al.* Technical challenges for FLASH proton therapy. **Physica Medica**, Pisa, v. 78, p. 71-82, 2020.

SIPALA, V. *et al.* A proton computed tomography system for medical applications. **Journal of Instrumentation**, Bristol, v. 8, p. 1-8, 2013.

SMITH, A. R. Vision20/20: protontherapy. **Medical Physics**, Hoboken, v. 36, n. 2, p. 556-568, 2009.

SMITH, A.R. Proton therapy. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 51, n. 13, p. R491-R504, 2006.

SMYTH, L. M. L. *et al.* Comparative toxicity of synchrotron and conventional radiation therapy based on total and partial body irradiation in a murine model. **Scientific Reports**, Detroit, v. 8, n. 12044, p. 1-11, 2018.

SODEMAN, W.A. **Interaction of photons and charged particles with matter**. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

TAASTI, V. T. *et al.* Inter-centre variability of CT-based stopping-power prediction in particle therapy: survey-based evaluation. **Physics and Imaging in Radiation Oncology**, Amsterdam, v. 6, p. 25-30, 2018.

TZAVLAKI, K.; MOUSTAKAS, A. TGF- β Signaling. **Biomolecules**, Basel, v. 10, n. 3, p. 487, 2020.

VAN DE WATER, S. *et al.* Towards FLASH proton therapy: the impact of treatment planning and machine characteristics on achievable dose rates. **Acta Oncologica**, London, v. 58, n. 10, p. 1-7, 2019.

VAN GOETHEM, M. J. *et al.* Geant4 simulations of proton beam transport through a carbon and beryllium degrader and following a beam line. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.54, n. 19, p. 5831-5846, 2009.

VERHAEGEN, F. *et al.* Considerations for shoot-through FLASH proton therapy. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v.66, n. 6, p. 06NT01, 2021.

VERMA, V.; SIMONE, C. B.; WERNER-WASIK, M. Acute and late toxicities of concurrent chemoradiotherapy for locally-advanced non-small cell lung cancer. **Cancers**, Basel, v. 9, n. 9, p. 120, 2017.

VOZENIN, M. C. *et al.* The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. **Clinical Cancer Research**, Denville, v. 25, n. 1, p. 35-42, 2019.

WANG, D.; MACKIE, T. R.; TOMÉ, W. A. On proton CT reconstruction using MVCT-converted virtual proton projections. **Medical Physics**, Hoboken, v. 39, n. 6, p. 2997-3008, 2012.

WANG, D.; MACKIE, T. R.; TOMÉ, W. A. On the use of a proton path probability map for proton computed tomography reconstruction. **Medical Physics**, Hoboken, v. 37, n. 8, p. 4138-4145, 2010.

WATERS, L. S. MCNPX™ USER'S MANUAL. Version 2.3.0. ed. [S.l.]: [s.n.], 174 p., 2002.

WILSON, P. *et al.* Revisiting the ultra-high dose rate effect: implications for charged particle radiotherapy using protons and light ions. **The British Journal of Radiology**, London, v. 85, n. 1018, p. e933-e939, 2012.

WILSON, R. R. Radiological use of fast protons. **Radiology**, Easton, v. 47, n. 5, p. 487-491, 1946.

WOHLFAHRT, P. *et al.* Comment on - Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning. **Medical Physics**, Hoboken, v. 44, n. 10, p. 2845-2854, 2017.

WOHLFAHRT, P.; RICHTER, C. Status and innovations in pré-treatment CT imaging for proton therapy. **The British Journal of Radiology**, London, v. 93, n. 1107, p. 20190590, 2019.

WOHLFAHRT, P. **Dual-energy computed tomography for accurate stopping-power prediction in proton treatment planning**. 2018. 145 f. Dissertation (Doctor of Medical Technology) - Medical Faculty Carl Gustav Carus, Technical University of Dresden, Dresden, 2018. Disponível em: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:14-qucosa2-317554>. Acesso em: 12 jan. 2020.

YAN, M.; VESE, L. A. Expectation maximization and total variation based model for computed tomography reconstruction from under sampled data. *In: THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR OPTICAL ENGINEERING*, 2011, San Francisco. **Proceedings**[...]. San Francisco: SPIE, 2011. (SPIE, v. 7961).

ZHU, X. R. *et al.* Intensity modulated protontherapy treatment planning using single-field optimization: the impact of monitor unit constraints on plan quality. **Medical Physics**, Hoboken, v. 37, n. 3, p. 1210-1219, 2010.

ZIEGLER, J. F. Stopping of energetic light ions in elemental matter. **Journal of Applied Physics**, New York, v.85, p. 1249-1272, 1999.

ZOU, W.*et al.* Current delivery limitations of proton PBS for FLASH. **Radiotherapy and Oncology**, Limerick, v. 155,p. 212-218, 2021.

ZYGMANSKI, P.*et al.* The measurement of proton stopping power using proton-cone-beam computed tomography. **Physics in Medicine and Biology**, Bristol, v. 45, n. 2, p. 511-528, 2000.