



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Instituto de Biociências de Botucatu
Campus Botucatu – SP

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU, CAMPUS BOTUCATU

**Análise da distribuição de dose em microplacas de titulação para culturas
de carcinoma escamoso bucal: Uma simulação Monte Carlo utilizando
TOPAS**

RAFFAEL FELIPE DE SOUZA MOREIRA

BOTUCATU
2024



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Instituto de Biociências de Botucatu
Campus Botucatu - SP

RAFFAEL FELIPE DE SOUZA MOREIRA

**Análise da distribuição de dose em microplacas de titulação para culturas
de carcinoma escamoso bucal: Uma simulação Monte Carlo utilizando
TOPAS**

Monografia apresentada à Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Campus Botucatu, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientador: Joel Mesa Hormaza

BOTUCATU
2024

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

Moreira, Raffael Felipe de Souza.

Análise da distribuição de dose em microplacas de titulação para culturas de carcinoma escamoso bucal : uma simulação Monte Carlo utilizando TOPAS / Raffael Felipe de Souza Moreira. - Botucatu, 2024

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física Médica) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu

Orientador: Joel Mesa Hormaza

Capes: 10504001

1. Radiação - Dosimetria. 2. Modelos matemáticos.
3. Métodos de simulação. 4. Monte Carlo, Método de.

Palavras-chave: Distribuição de dose; Modelagem de irradiação; Simulação.

Raffael Felipe de Souza Moreira

**Análise da distribuição de dose em microplacas de titulação para culturas
de carcinoma escamoso bucal:**

Uma simulação Monte Carlo utilizando TOPAS

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado a Universidade Estadual
Paulista, como parte das exigências para
a obtenção do título de Bacharel, do curso
de Graduação em Física Médica.

Botucatu, 25 de novembro de 2024.

(data da defesa)

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Joel Mesa Hormaza
Dep. Biofísica e Farmacologia

Prof. Dr. William Fernando Zambuzzi
Dep. Ciências Químicas e Biológicas

Prof. Beatriz Moreira Magiori
Dep. Biodiversidade e Bioestatística

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou; aos meus amigos que sempre foram bons influenciadores e a todos que, de alguma forma, participaram dos meus caminhos até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Dr. Joel Mesa Hormaza pela orientação e por acreditar nesse projeto que iniciamos. Seu auxílio foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também à minha família que prestou suporte emocional e financeiro todos estes anos, e aos amigos que fizeram parte de toda a trajetória até aqui.

“O insucesso é apenas uma oportunidade para recomeçar com mais inteligência.”

Henry Ford

RESUMO

O trabalho aborda uma simulação Monte Carlo de distribuição de dose em microplacas de titulação com culturas de carcinoma escamoso bucal, irradiadas raios X gerados por acelerador linear de energia 6 MeV e raios gama gerados por Cobalto-60 de raios de energia 1,33 MeV; identificando a viabilidade da metodologia escolhida para um experimento futuro. A simulação é realizada usando a aplicação TOPAS baseada no *framework* Geant4, e sua metodologia inclui a reprodução tridimensional de um exemplar de placa de titulação em Poliestireno e seus poços modelados com água para aproximar o tecido celular. Para o acelerador linear, os resultados demonstraram a homogeneidade da dose entre as placas de cada camada, apesar de variações na distribuição entre as três primeiras e a quarta camada. Para o Cobalto-60 observou-se maiores flutuações nas doses entre as camadas. Os resultados sugerem que o experimento com as culturas de células são viáveis em ambos os modelos, com pequenos ajustes: no caso do acelerador linear, a irradiação de dois lotes de dose simultâneos (em que o segundo corresponda à uma dose de 48% do primeiro); no caso do Co-60, considerar o fracionamento da dose e alternância das camadas em cada irradiação.

ABSTRACT

The study addresses a Monte Carlo simulation of dose distribution in microtiter plates containing cultures of oral squamous cell carcinoma, irradiated with X-rays generated by a 6 MeV linear accelerator and gamma rays produced by Cobalt-60 with 1.33 MeV energy. The aim is to assess the feasibility of the chosen methodology for a future experiment. The simulation is performed using the TOPAS application, based on the Geant4 framework, and its methodology includes the three-dimensional reproduction of a polystyrene microtiter plate model, with its wells filled with water to simulate cellular tissue. For the linear accelerator, the results demonstrated dose homogeneity across the plates within each layer, despite variations in distribution between the first three layers and the fourth. For Cobalt-60, greater dose fluctuations were observed between the layers. The results suggest that experiments with cell cultures are feasible in both models, with minor adjustments: for the linear accelerator, the simultaneous irradiation of two dose batches (where the second corresponds to 48% of the first dose); for Co-60, considering dose fractionation and alternating the layers for each irradiation.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	9
1.1. Simulação Monte Carlo.....	9
1.2. Programa TOPAS (Tool for Particle Simulation).....	10
2. Objetivo.....	11
3. Metodologia.....	11
3.1. TOPAS.....	13
3.2. Processamento dos dados no RStudio.....	18
4. Resultados e discussões.....	20
5. Conclusão.....	26
Referências bibliográficas.....	27

1. Introdução

Estima-se que, no triênio de 2023 a 2025, serão diagnosticados aproximadamente 15.100 casos de câncer de cavidade oral por ano no Brasil, sendo o carcinoma escamoso o tipo predominante entre esses casos^{1,2}. Este subtipo de câncer é frequentemente tratado com radioterapia, aplicada antes ou após a cirurgia em casos avançados ou em situações com características histológicas de alto risco³. Diante disso, torna-se relevante investigar fatores que possam influenciar a radiosensibilidade das células de carcinoma escamoso, visando aprimorar as abordagens terapêuticas.

Neste contexto, propôs-se o estudo da influência de compostos na radiosensibilidade de células de carcinoma escamoso, que explora uma metodologia de exposição das culturas a diferentes compostos pré-selecionados, seguida de análise celular antes e após o tratamento radioterápico *in vitro*. Para aumentar a robustez dos dados experimentais, foi definida uma divisão das culturas em lotes com diferentes compostos, tempos de exposição e doses de radiação. Contudo, essa abordagem resulta em um grande número de grupos experimentais, o que aumenta a complexidade logística da irradiação. A fim de otimizar o processo, propõe-se realizar a irradiação em conjuntos de lotes, utilizando as culturas em microplacas de titulação (que contém 96 poços), agrupadas em camadas de 4 unidades, totalizando 4 camadas sobrepostas (o que permite a irradiação de 1.536 culturas distintas).

Para validar a geometria proposta e garantir a uniformidade na dosagem aplicada antes da aplicação prática, usaremos no presente trabalho o método de simulação computacional Monte Carlo.

1.1. Simulação Monte Carlo

A simulação Monte Carlo, ou Método Monte Carlo (MMC), é um método estatístico que utiliza de sequências aleatórias exaustivamente repetidas descritas por Funções de Densidade de Probabilidade (FDP) para aproximar com notável exatidão um resultado de algum evento com características estocásticas⁴. Esse método reproduz um cenário com eventos aleatórios um grande número de vezes e analisa os resultados obtidos para concluir qual o cenário mais provável.

No contexto da física das radiações, o MMC analisa a seção de choque (probabilidade de uma interação da radiação com a matéria ocorrer) do tipo de radiação; avaliando para cada faixa de energia quais eventos podem ocorrer (sendo estes o efeito fotoelétrico, espalhamento compton, produção de pares e espalhamento Rayleigh) e qual sua FDP, traçando qual a

dinâmica mais provável do sistema e como ele evolui. Na simulação, cada uma das histórias (sejam elas partículas ou ondas eletromagnéticas) é calculada com um trajeto - que sofre com interações que podem mudar sua direção original, diminuir sua energia ou produzir outras partículas - até que tenham sua energia completamente absorvida ou deixem a faixa de análise determinada na simulação (corte de região). Um maior número de histórias representa uma flutuação estatística menor e uma simulação mais confiável, já que o comportamento médio do sistema como um todo passa a convergir para um valor em comum^{5,6}.

Atualmente, existem diversos códigos MMC para transporte de radiações. No contexto do presente trabalho, abordaremos somente sobre o código desenvolvido pelo CERN (Conselho Europeu para a Pesquisa Nuclear) chamado *Geant*. O *Geant4 - Simulation Toolkit* é um *framework* (conjunto de bibliotecas e estruturas para simplificar a criação de ferramentas do MMC) que utiliza a programação em C++ orientada a objetos para simular a trajetória e interação de partículas com diferentes materiais para diversas configurações de geometria⁷.

1.2. Programa TOPAS (Tool for Particle Simulation)

O TOPAS (*Tool for Particle Simulation*) é uma extensão do Geant4 desenvolvida para facilitar a modelagem das simulações para o usuário, já que dispensa prévio conhecimento da linguagem de programação C++, necessitando apenas do conhecimento da sintaxe básica da ferramenta⁸. O TOPAS utiliza-se de arquivos de texto, escritos com parâmetros que seguem uma mesma estrutura, para simular a natureza da radiação e sua energia (fonte), os objetos com os quais haverá interação (geometrias), e gerar dados de saída (*scorer*). Ele também é capaz de gerar uma visualização gráfica simples para a simulação utilizando OpenGL (*Open Graphics Library*), uma Interface de Programação de Aplicações que gera gráficos 2D e 3D em tempo real.

A sintaxe usada pelo TOPAS segue um modelo padrão. Primeiro é feita a declaração do tipo de valor que a variável do parâmetro receberá; em seguida a classe do parâmetro; o nome do componente; qual o parâmetro e, por fim, o valor da variável. Os tipos de variáveis devem ser classificados em s (*string*) para texto, d (*dimensioned*) para valores com unidade, b (*boolean*) para valores booleanos, i (*integer*) para números inteiros e u (*unitless*) para valores sem unidade. As classes de parâmetros principais usadas neste trabalho foram “Ge/” para as geometrias, “So/” para a fonte e “Sc/” para o *scorer*.

Figura 1: Exemplificação da sintaxe usada pelo TOPAS.

```
s:So/NomeDaFonte/BeamPartcile           = "gamma"
i:So/NomeDaFonte/NumberOfHistoriesInRun = 100000000
d:Ge/NomeDaGeometria/HL                  = 1 m
b:Sc:/NomeDoScorer/PropagateToChildren   = "True"
```

Fonte: Próprio autor.

As geometrias simuladas seguem uma lógica baseada em elementos *parents* e elementos *child*. Uma geometria ambiente onde ocorre a simulação, chamada *world*, é o *parent* por padrão de todos novos elementos adicionados à simulação. Após a modelagem completa da simulação desejada, o TOPAS utiliza as bibliotecas do Geant4 para efetuar o MMC e retorna os dados de saída em arquivo com formato previamente definido.

2. Objetivo

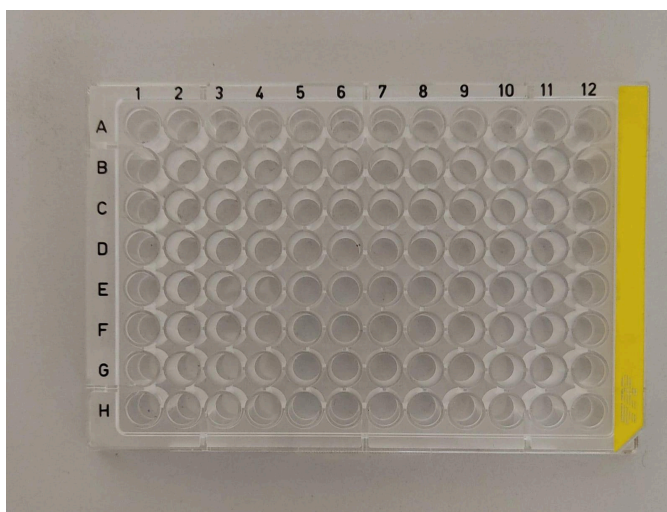
Este estudo tem como objetivo principal analisar a distribuição da dose de radiação em uma geometria composta por quatro camadas de microplacas de titulação contendo culturas celulares de carcinoma escamoso bucal, irradiadas com raios X de 6 MeV e raios gama de 1,33 MeV. Utilizando o método de simulação Monte Carlo por meio do framework TOPAS, baseado no Geant4, busca-se avaliar distribuição de dose ao irradiar a geometria, avaliando posteriormente a viabilidade dos modelos pensados para irradiação simultânea de múltiplos lotes de culturas, sem comprometer a dose planejada e otimizando o experimento; garantindo a qualidade e homogeneidade da irradiação.

3. Metodologia

No ambiente operacional Lubuntu 20.04 LTS a instalação do TOPAS 3.9 foi feita conforme orientado em sua documentação oficial⁹.

As microplacas foram modeladas utilizando um exemplar (figura 2) da marca TPP (Techno Plastic Products), com suas dimensões aferidas utilizando um paquímetro. A microplaca é fabricada em poliestireno (PS) e possui 85.18 mm de largura, 125.76 mm de comprimento, 16.5 mm de altura; cada poço possui um raio de 3.375 mm, profundidade de 10.91 mm e espaçamento entre si de 2.23 mm, sendo no total 96 poços dispostos em 8 linhas com distância de 9 mm da borda e 12 colunas com distância de 6.65 mm da borda.

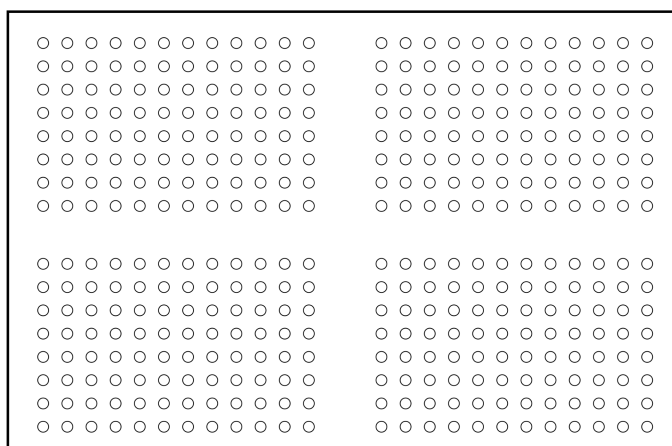
Figura 2: Microplaca de titulação utilizada na modelagem da simulação.



Fonte: Próprio autor.

Cada camada da geometria da simulação é composta por quatro microplacas posicionadas no formato dois por dois. Nesta simulação, não foi utilizado espaçamento horizontalmente entre as placas pois o *scorer* desejado necessita da divisão de cada objeto em seções, e objetos que possuem elementos *child* tem um *parallel world* automaticamente criado pela aplicação. Entretanto a aplicação é limitada a trabalhar no máximo com 16 *worlds* em uma simulação, o que gera conflitos em nosso modelo (pois além dos 16 *parallel worlds* criados automaticamente, ainda existe o *world* onde ocorre a simulação). Ao unir as placas em um único objeto não temos alteração significativa em nosso modelo e contornamos essa limitação para prosseguir com a simulação.

Figura 3: Esboço do esquema de cada camada de placas.



Fonte: Próprio autor.

Como no TOPAS os elementos são movidos em relação ao seu centro e os elementos *child* são posicionados de acordo com o centro de seus *parents*, para o posicionamento de cada poço foi preciso realizar o cálculo de cada par de coordenadas. A metodologia do cálculo foi baseada no espaçamento dos poços das extremidades, seguido da soma do valor de um poço com o espaçamento que possuem entre si para definir o posicionamento do próximo poço.

Após o primeiro cálculo do posicionamento X e Y (tabela 1) um código escrito na linguagem R (figura 15) foi usado para combinar os valores calculados em repetição para cada um dos poços na matriz 16x24.

Tabela 1: Valores de coordenadas dos poços.

Valores para coordenada X	Valores para coordenada Y
±74,52	±112,27
±65,54	±103,29
±56,56	±94,31
±47,58	±85,33
±38,60	±76,35
±29,62	±67,37
±20,64	±58,39
±11,66	±49,41
	±40,51
	±31,53
	±22,55
	±13,54

Posteriormente as camadas foram posicionadas uma acima da outra formando a geometria que será submetida à simulação.

3.1. TOPAS

Após a geometria ser completamente definida teoricamente, foi implementado em um arquivo de texto *.txt* (formato padrão de leitura do TOPAS) cada um dos parâmetros da simulação. Inicialmente, foi definido um *world* (figura 4) onde ocorreria a simulação e também um objeto ao qual a fonte está atribuída (figura 5), posicionada à 1 m do isocentro. Nesta etapa, também são definidas as propriedades do feixe, tal como tipo de radiação, energia e colimação.

Figura 4: Definição dos parâmetros do “world”.

```

s:Ge/World/Type           = "TsBox"
s:Ge/World/Material       = "Air"
d:Ge/World/HLX            = 0.2 m
d:Ge/World/HLY            = 0.2 m
d:Ge/World/HLZ            = 2 m

```

Fonte: Próprio autor.

Figura 5: Definição dos parâmetros da fonte e suas propriedades.

```

s:Ge/BeamPosition/Parent  = "World"
d:Ge/BeamPosition/TransX  = 0. m
d:Ge/BeamPosition/TransY  = 0. m
d:Ge/BeamPosition/TransZ  = 1 m
d:Ge/BeamPosition/RotX    = 180. deg
s:So/Fonte/Type           = "Beam"
s:So/Fonte/Component      = "BeamPosition"
s:So/Fonte/BeamParticle   = "gamma"
dc:So/Fonte/BeamEnergy    = 1.33 MeV
s:So/Fonte/BeamPositionDistribution = "Flat"
s:So/Fonte/BeamPositionCutoffShape = "Rectangle"
dc:So/Fonte/BeamPositionCutoffX = 86. mm
dc:So/Fonte/BeamPositionCutoffY = 127. mm

```

Fonte: Próprio autor.

As geometrias de cada placa foram feitas em arquivos separados, onde foi primeiramente definido seu *parent* retangular de poliestireno (figura 6) e, em seguida, posicionado cada um dos 384 poços cilíndricos maciços compostos de água (figura 7), que fornece uma boa aproximação da interação da radiação com as tecidos biológicos¹⁰.

Figura 6: Parâmetros para a definição do *parent* da camada em PS.

```

s:Ge/Camada1/Material     = "G4_POLYSTYRENE"
s:Ge/Camada1/Parent       = "World"
s:Ge/Camada1/Type        = "TsBox"
d:Ge/Camada1/HLX         = 86.18 mm
d:Ge/Camada1/HLY         = 126.76 mm
d:Ge/Camada1/HLZ         = 7.24 mm
d:Ge/Camada1/TransX      = 0. m
d:Ge/Camada1/TransY      = 0. m
d:Ge/Camada1/TransZ      = 7.24 mm

```

Fonte: Próprio autor.

Figura 7: Parâmetros para posicionamento dos poços.

```

s:Ge/Poco1e1/Material      = "G4_WATER"
s:Ge/Poco1e1/Parent       = "Camada1"
s:Ge/Poco1e1/Type        = "TsCylinder"
d:Ge/Poco1e1/RMax        = 3.375 mm
d:Ge/Poco1e1/HL         = 5.455 mm
d:Ge/Poco1e1/TransX     = -74.52 mm
d:Ge/Poco1e1/TransY     = -112.27 mm
d:Ge/Poco1e1/TransZ     = 1.785 mm

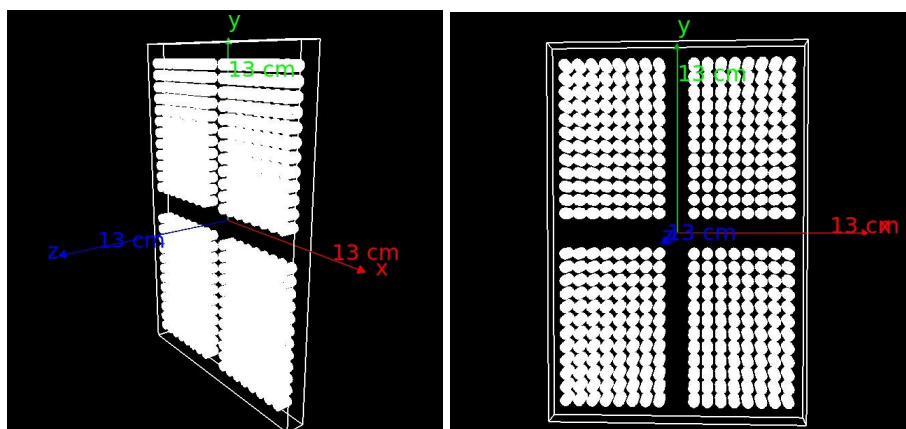
...

s:Ge/Poco16e24/Material   = "G4_WATER"
s:Ge/Poco16e24/Parent    = "Camada1"
s:Ge/Poco16e24/Type      = "TsCylinder"
d:Ge/Poco16e24/RMax      = 3.375 mm
d:Ge/Poco16e24/HL       = 5.455 mm
d:Ge/Poco16e24/TransX   = 74.52 mm
d:Ge/Poco16e24/TransY   = 112.27 mm
d:Ge/Poco16e24/TransZ   = 1.785 mm

```

Fonte: Próprio autor.

Figura 8: Modelo 3D da camada de placas de microtitulação.



Fonte: Próprio autor.

As camadas foram definidas em arquivos separados, para evitar dificuldades devido a sua extensão de linhas em caso de necessidade de edições nos parâmetros principais da simulação, e posteriormente adicionadas no código principal.

Figura 9: Importação das camadas no código principal.

```

includeFile      = Camadas/camadasolid1.txt
includeFile      = Camadas/camadasolid2.txt
includeFile      = Camadas/camadasolid3.txt
includeFile      = Camadas/camadasolid4.txt

```

Fonte: Próprio autor.

Ao definir um *scorer* para os dados de saída de interesse, devemos também definir o número de *bins* (divisões para cada leitura) do detector. Para cada camada foi definida uma divisão de 158 *bins* no eixo X e 208 no eixo Y, tendo cada *bin* então um diâmetro de 1.1 x 1.2 mm. Os dados de saída são registrados em uma planilha .csv, que fornece as colunas de coordenadas da leitura em *bins* (eixos x, y e z), e uma coluna de dose absorvida em Gy.

Figura 10: Estrutura geral dos quatro *scorers* da simulação.

```
s:Sc/Dose/Quantity           = "DoseToMedium"
s:Sc/Dose/Component         = "Camada1"
s:Sc/Dose/OutputFile        = "Output/dose/DoseCamada1"
s:Sc/Dose/OutputType        = "csv"
i:Sc/Dose/XBins             = 158
i:Sc/Dose/YBins             = 208
i:Sc/Dose/ZBins             = 1
...

s:Sc/Dose4/Quantity         = "DoseToMedium"
s:Sc/Dose4/Component        = "Camada4"
s:Sc/Dose4/OutputFile       = "Output/dose/DoseCamada4"
s:Sc/Dose4/OutputType       = "csv"
i:Sc/Dose4/XBins            = 158
i:Sc/Dose4/YBins            = 208
i:Sc/Dose4/ZBins            = 1
```

Fonte: Próprio autor.

Para uma simulação com baixa flutuação estatística o número de histórias na sequência deve ser alto, e isso influencia diretamente no tempo necessário de simulação. Por este motivo, também foi implementado no arquivo principal um parâmetro definindo uma sequência extra com energia alterada para simulação do acelerador linear e a instrução de gravar novamente os dados de saída com nome enumerado (para não haver sobrescrição do arquivo da sequência anterior).

Figura 11: Parâmetros para sequência extra.

```
sv:Ts/ExtraSequenceFiles    = 1
dc:So/Fonte/BeamEnergy      = 6. MeeV
d:Ts/ExtraSequenceSleepInterval = 10. s
i:Ts/RunIDPadding           = 1
b:Sc/Dose/OutputAfterRun    = "True"
...
b:Sc/Dose4/OutputAfterRun   = "True"
```

Fonte: Próprio autor.

No ajustes finais, foram definidos o número de histórias na simulação (100 milhões) e ajustes para otimizar o desempenho da simulação, habilitando o uso de todos núcleos do processador e desativando a interface gráfica.

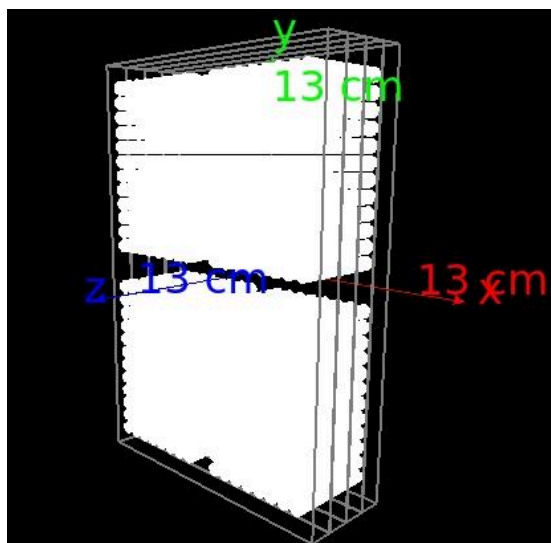
Figura 12: Definição das características técnicas da simulação.

```
i:So/Fonte/NumberOfHistoriesInRun = 100000000  
i:Ts/NumberOfThreads = 0  
b:Gr/Enable = "False"
```

Fonte: Próprio autor.

Após implementação dos parâmetros e das geometrias (figura 13), foram definidas as variáveis de ambiente do Geant4 e, então, iniciada a simulação (figura 14), com duração de 32h (16h para cada sequência) para o seu término. Os dados de saída gerados pelo TOPAS foram coletados e posteriormente tratados utilizando a ferramenta RStudio.

Figura 13: As quatro camadas de placas devidamente posicionadas.



Fonte: Próprio autor.

Figura 14: Terminal com os comandos de definição das variáveis de ambiente (primeira linha) e abertura do TOPAS com o arquivo simulacao.txt (segunda linha).

```

raffaelmoreira@raffael-inspiron1545:~/topas/mysim$ export TOPAS_G4_DATA_DIR=~/G4Data
raffaelmoreira@raffael-inspiron1545:~/topas/mysim$ /home/raffaelmoreira/topas/bin/topas simulacao.txt

Welcome to TOPAS, Tool for Particle Simulation (Version 3.9)
Loading parameters starting from: simulacao.txt

Geant4 Data directory has been specified by the
TOPAS_G4_DATA_DIR environment variable as /home/raffaelmoreira/G4Data

*****
Geant4 version Name: geant4-10-07-patch-03 [MT] (19-November-2021)
<< in Multi-threaded mode >>
      Copyright : Geant4 Collaboration
      References : NIM A 506 (2003), 250-303
                  : IEEE-TNS 53 (2006), 270-278
                  : NIM A 835 (2016), 186-225
                  WWW : http://geant4.org/
*****

Available UI session types: [ Qt, GAG, tcsh, csh ]
TOPAS is in MT mode, setting number of threads to: 2

TOPAS set the tolerances based on the World size to:
Surface tolerance = 0.002 nm, and radial tolerance = 0.002 nm.

```

Fonte: Próprio autor.

3.2. Processamento dos dados no RStudio

Foi utilizada a linguagem R através do RStudio, tanto para a confecção de um dos arquivos de entrada da geometria do experimento (figura 15), quanto para o processamento dos dados de saída das simulações (figuras 16 e 17).

Figura 15: Loop para fazer a combinação das coordenadas calculadas em cada parâmetro dos poços.

```

1 # Valores das coordenadas X e Y
2 transX_vals <- c(-74.52, -65.54, -56.56, -47.58, -38.6, -29.62, -20.64, -11.66,
3               11.66, 20.64, 29.62, 38.6, 47.58, 56.56, 65.54, 74.52)
4 transY_vals <- c(-112.27, -103.29, -94.31, -85.33, -76.35, -67.37, -58.39,
5               -49.41, -40.51, -31.53, -22.55, -13.54, 13.54, 22.55, 31.53,
6               40.51, 49.41, 58.39, 67.37, 76.35, 85.33, 94.31, 103.29, 112.27)
7
8 arquivo_saida <- "poços_configuração.txt"
9 sink(arquivo_saida)
10
11 #Loop para gerar os parâmetros dos poços da placa
12 for (linha in 1:length(transX_vals)) {
13   for (coluna in 1:length(transY_vals)) {
14     # Nome do poço
15     poco <- sprintf("Poco%d%d", linha, coluna)
16
17     # Escrever os parâmetros
18     cat(sprintf("s:Ge/%s/Material\t\t\t= \"G4_WATER\"\n", poco))
19     cat(sprintf("s:Ge/%s/Parent\t\t\t= \"Camada1\"\n", poco))
20     cat(sprintf("s:Ge/%s/Type\t\t\t= \"TsCylinder\"\n", poco))
21     cat(sprintf("d:Ge/%s/RMax\t\t\t= 3.375 mm\n", poco))
22     cat(sprintf("d:Ge/%s/RMin\t\t\t= 0. mm\n", poco))
23     cat(sprintf("d:Ge/%s/HL\t\t\t= 5.455 mm\n", poco))
24     cat(sprintf("d:Ge/%s/TransX\t\t\t= %.2f mm\n", poco, transX_vals[linha]))
25     cat(sprintf("d:Ge/%s/TransY\t\t\t= %.2f mm\n", poco, transY_vals[coluna]))
26     cat(sprintf("d:Ge/%s/TransZ\t\t\t= 1.785 mm\n\n", poco))
27   }
28 }
29
30 sink()

```

Fonte: Próprio autor.

Para análise dos *outputs* e obtenção dos resultados de ambas simulações, o código foi escrito utilizando de uma mesma sintaxe, diferenciando-se apenas no carregamento do arquivo e nome das variáveis. As bibliotecas utilizadas no código foram: *dplyr* (versão 1.1.4) para trabalhar com os *data frames* gerados como saída pelo TOPAS para cada camada da geometria simulada; *ggplot2* (versão 3.5.1) para a confecção dos gráficos juntamente com a biblioteca *scales* (versão 1.3.0) para ajustes de rotulação e escalas e *gridExtra* (versão 2.3) para criação de grades de gráficos.

Na simulação, cada camada necessita um *scorer* individual que gera um arquivo de saída com as coordenadas de cada bin e a nos mesmos. Para elaboração dos gráficos, foi necessária uma estrutura de código que carrega os dados (figura 16) e logo em seguida une cada camada em um só *data frame* (figura 17), com a criação de uma nova coluna para identificação das camadas.

Figura 16: Carregamento dos dados.

```
camada1AL <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada1_Run_0.csv")
camada2AL <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada2_Run_0.csv")
camada3AL <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada3_Run_0.csv")
camada4AL <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada4_Run_0.csv")
camada1Co <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada1_Run_1.csv")
camada2Co <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada2_Run_1.csv")
camada3Co <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada3_Run_1.csv")
camada4Co <- read.csv("/home/raffaellmoreira/topas/mysim/Output/dose/DoseCamada4_Run_1.csv")
```

Fonte: Próprio autor.

Figura 17: Combinação dos dados nos *data frames* para acelerador linear e Cobalto-60.

```
camada1Co$Placa <- "Camada 1"
camada2Co$Placa <- "Camada 2"
camada3Co$Placa <- "Camada 3"
camada4Co$Placa <- "Camada 4"
camada1AL$Placa <- "Camada 1"
camada2AL$Placa <- "Camada 2"
camada3AL$Placa <- "Camada 3"
camada4AL$Placa <- "Camada 4"
# Combinar os data frames em um único data frame
dados_combinadosCo <- rbind(camada1Co, camada2Co, camada3Co, camada4Co)
dados_combinadosAL <- rbind(camada1AL, camada2AL, camada3AL, camada4AL)
print(dados_combinadosCo)
```

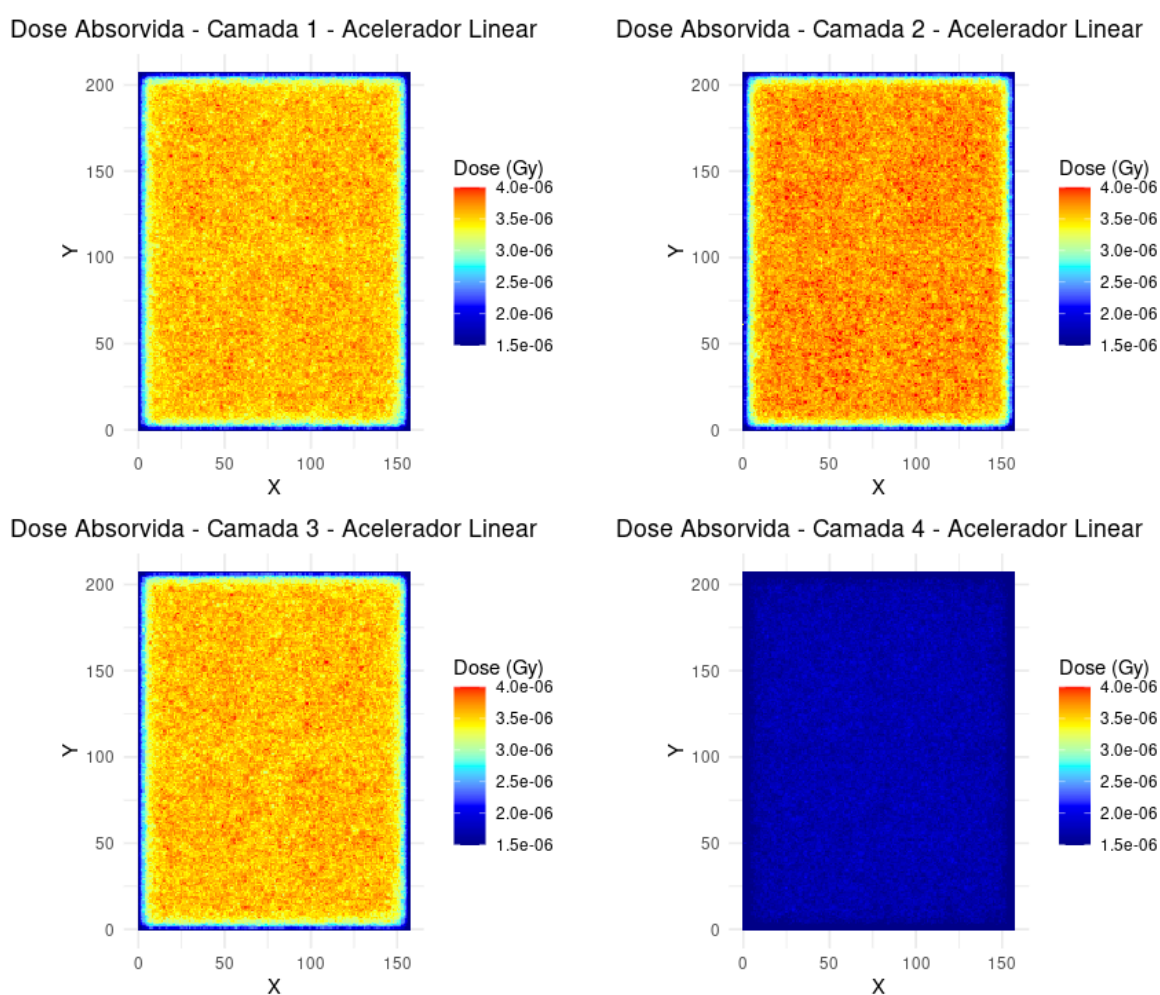
Fonte: Próprio autor.

4. Resultados e discussões

Nas figuras 18 e 19, são apresentadas, em formato *heatmap*, as distribuições de dose em cada camada, para a simulação em AL e em Co-60, respectivamente.

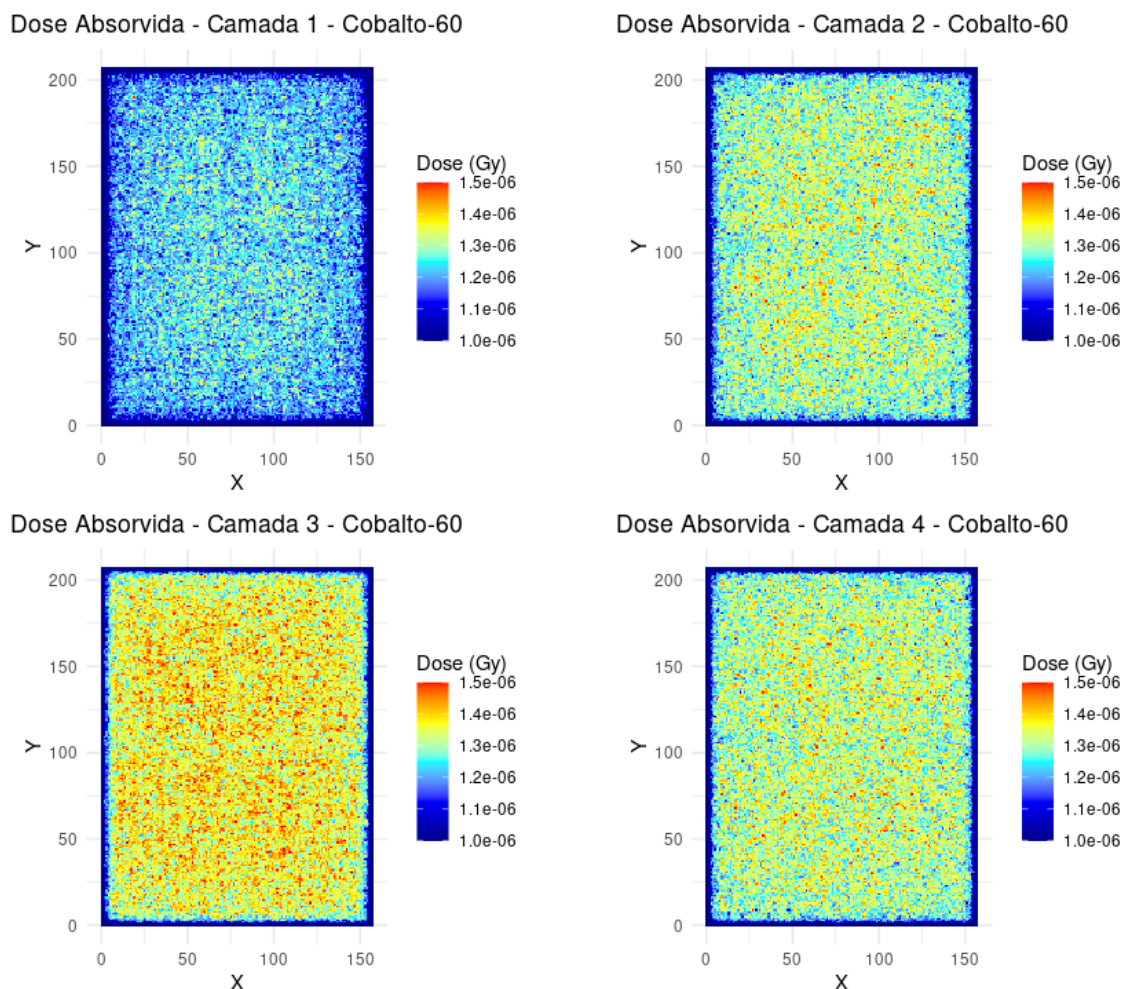
A abordagem do tipo *heatmap* é útil neste contexto em específico para demonstrarmos que, apesar das doses entre as camadas serem diferentes, as doses entre as placas de cada camada são homogêneas e consistentes nas áreas importantes (onde estão localizados os poços de titulação), demonstrando apenas um efeito de borda ao redor da camada devido ao ajuste do campo do feixe⁵. Este efeito já era esperado e não traz prejuízos ao experimento.

Figura 18: Distribuição de dose ao longo de cada camada para acelerador linear.



Fonte: Próprio autor.

Figura 19: Distribuição de dose ao longo de cada camada para Cobalto-60.

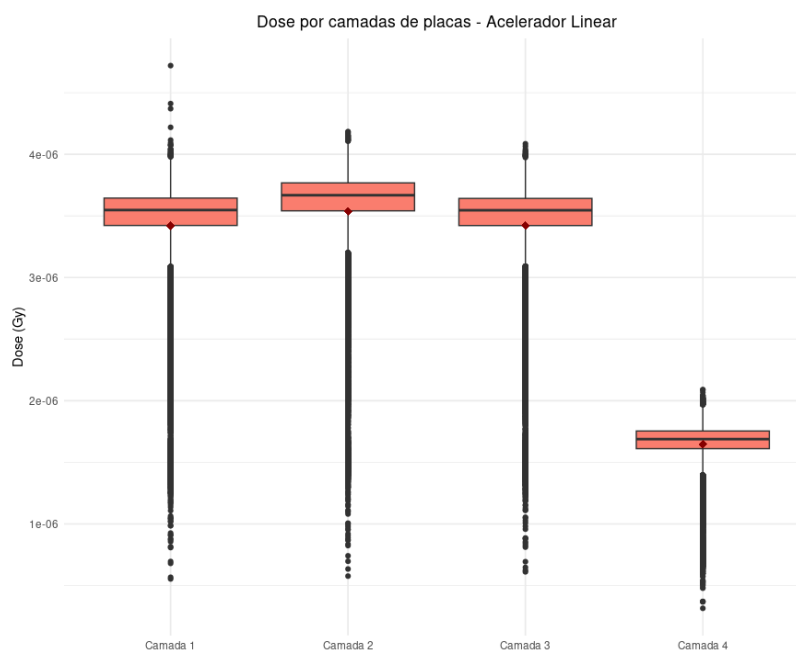


Fonte: Próprio autor.

Para a simulação do AL (figura 18) é possível observar doses consistentes entre as três primeiras camadas, com uma queda significativa na quarta camada. Enquanto na simulação para Co-60 (figura 19) existe uma maior constância entre todas as camadas.

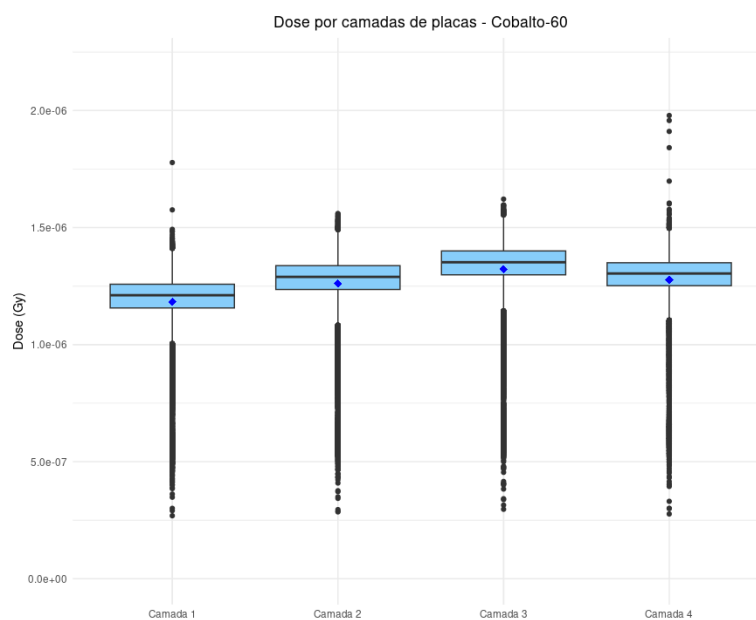
A seguir, as deposições de dose entre cada camada foram representadas em formato de *boxplot* em função de cada camada, para AL (figura 20) e para Co-60 (figura 21).

Figura 20: Boxplot da dose para cada camada para a simulação de acelerador linear. Em vinho, o ponto de média de dose.



Fonte: Próprio autor.

Figura 21: Boxplot da dose para cada camada para a simulação de Co-60. Em azul escuro, o ponto de média de dose.



Fonte: Próprio autor.

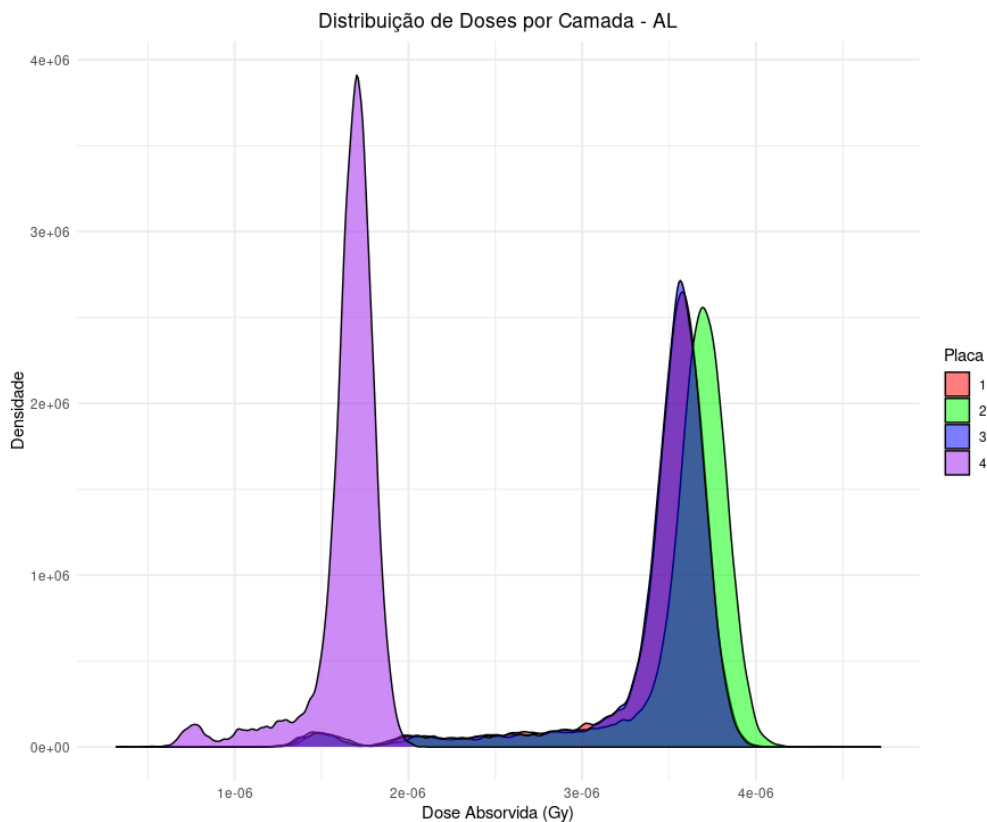
No *boxplot* de ambas as simulações é possível observar um alto número de *outliers* abaixo da mediana. Isso ocorre principalmente pelo efeito de bordas da colimação (tamanho

do campo). Acima da mediana também existem alguns *outliers*, estes podem ocorrer por flutuações estatísticas na simulação.

Analisando os primeiros e terceiros quartis observamos que a amplitude interquartil (AIQ) é pequena e isso indica que a maior parte dos dados se acumulam em torno de um intervalo de dose pequeno e bem definido. Também é possível observar que a mediana está bem centralizada entre os primeiros e terceiros quartis (Q1 e Q3), indicando que dentro desse intervalo não existe uma tendência nos dados. Ambas as análises demonstram homogeneidade na distribuição da dose em cada camada. Ainda nos mesmos gráficos, foi introduzido um ponto representativo para a média de dose de cada camada. Este ponto é relevante para representar que, embora existam muitos *outliers* nos gráficos, a média se mantém dentro do intervalo entre Q1 e Q3, demonstrando que esses *outliers* não têm impacto na distribuição central.

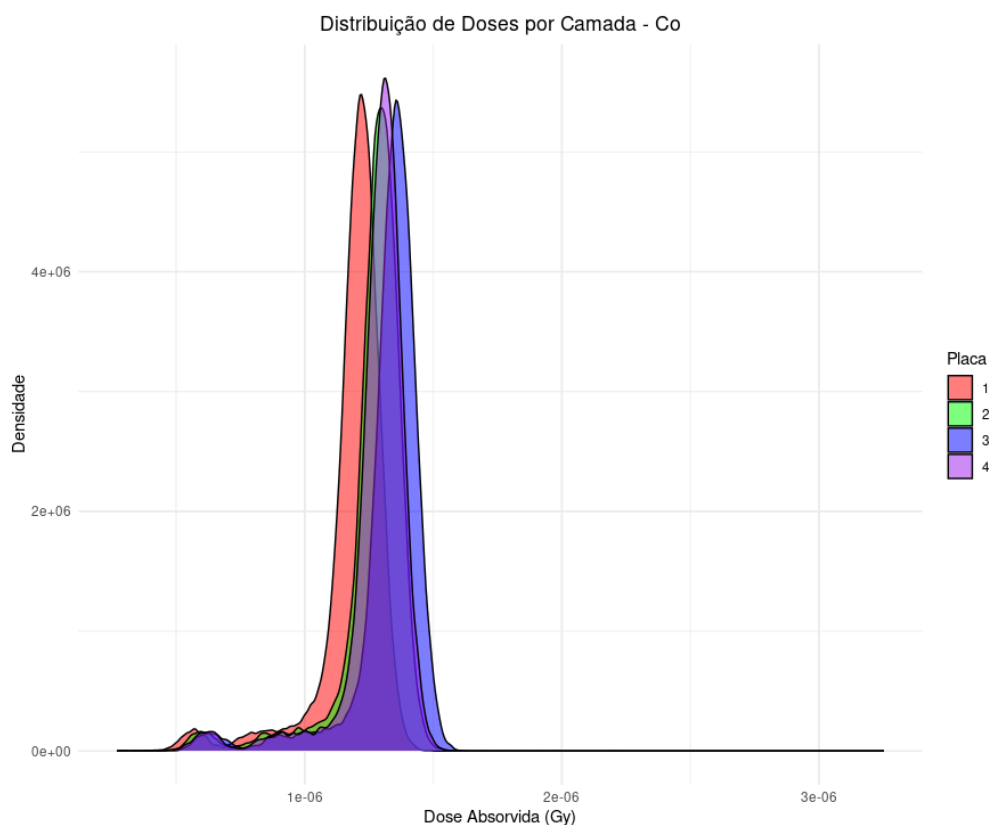
É possível representar essa constância por meio de um gráfico de densidade, normalizado de acordo com a maior dose de cada placa.

Figura 22: Densidade de doses para cada camada na simulação para acelerador linear.



Fonte: Próprio autor.

Figura 23: Densidade de doses para cada camada na simulação para Cobalto-60.



Os gráficos representados nas figuras 22 e 23 apresentam, para cada placa, os dados de densidade de doses obtidos. A existência de somente um pico com alta amplitude e baixa largura indica que a maior parte dos dados se encontram numa mesma região, com baixa dispersão. Com essas inferências conseguimos observar que a dose para cada camada se encontra homogênea.

Fazendo o somatório da dose de cada camada e calculando sua razão em relação à primeira camada, obtemos a proporção da distribuição de dose.

Tabela 2: Proporção da dose em cada camada em relação à primeira camada na simulação para acelerador linear.

Acelerador Linear		
Camada	Total de Dose (Gy)	Proporção em relação a Camada 1
1	0,112	1
2	0,116	1,03
3	0,112	1
4	0,0541	0,481

Fonte: Próprio autor.

Tabela 3: Proporção da dose em cada camada em relação à primeira camada na simulação para Cobalto-60.

Cobalto-60		
Camada	Total de Dose (Gy)	Proporção em relação a Camada 1
1	0,0389	1
2	0,0414	1,07
3	0,0435	1,12
4	0,0420	1,08

Fonte: Próprio autor.

Analisando as proporções entre a distribuição de dose de cada simulação, é possível observar que existe uma flutuação nas doses entre camada para o Cobalto-60 indicando que haverá ligeira diferença na absorção de dose do lote de culturas indicando que haverá ligeira diferença na absorção de dose do lote de culturas. As proporções obtidas na simulação do acelerador linear apresentam consistência e homogeneidade nas três primeiras camadas, enquanto a quarta camada evidencia uma queda acentuada na dose.

A análise da homogeneidade da dose em microplacas teve como principal objetivo avaliar a viabilidade de irradiar simultaneamente múltiplos lotes de culturas celulares sem comprometer a dose planejada. As simulações realizadas com duas fontes de radiação - acelerador linear de 6 MeV e Cobalto-60 de 1,33 MeV - demonstraram uma distribuição de dose notavelmente homogênea dentro de cada camada das microplacas. Os heatmaps gerados nas análises revelaram uma consistência na distribuição de dose nas áreas críticas, particularmente nos poços de titulação, sendo que o efeito de borda identificado se manteve restrito às extremidades das placas, sem afetar a qualidade da irradiação nas culturas celulares. Essa homogeneidade é essencial para garantir que todas as culturas de uma mesma camada recebam doses equivalentes, permitindo comparações confiáveis entre diferentes tratamentos.

Ao avaliar a distribuição de dose entre camadas, observou-se uma variabilidade que merece atenção específica. No caso do acelerador linear, as três primeiras camadas apresentaram uma distribuição consistente, mas a quarta camada sofreu uma redução significativa de dose, aproximadamente 48%. Apesar de inicialmente vista como uma limitação, essa diferença pode ser aproveitada como uma oportunidade experimental. Por exemplo, experimentos podem ser desenhados para utilizar apenas as três primeiras camadas, garantindo uniformidade para até 1.152 culturas, ou para explorar dois níveis de dose simultaneamente, com as primeiras camadas recebendo uma dose padrão e a quarta camada

uma dose reduzida. Essa abordagem amplia a eficiência experimental sem a necessidade de irradiações adicionais. Já nas simulações com Cobalto-60, as variações entre camadas foram menos pronunciadas, mas ainda assim exigem cuidados no desenho experimental. Uma estratégia proposta seria alternar a ordem das camadas entre sessões de irradiação fracionada, garantindo uma dose média equivalente para os grupos de culturas ao longo do tratamento.

5. Conclusão

Os resultados alcançados validam a geometria proposta para irradiação, ao mesmo tempo que abrem novas possibilidades de otimização experimental. A homogeneidade dentro das camadas assegura eficiência logística, permitindo a irradiação simultânea de um grande número de amostras e reduzindo o tempo necessário para experimentos em larga escala. As variações entre camadas, por sua vez, oferecem flexibilidade para desenhar experimentos mais complexos, incorporando diferentes níveis de dose em uma única sessão de irradiação. Além disso, a compreensão detalhada da distribuição de dose em cada configuração proporciona um controle mais rigoroso das condições experimentais, aumentando a reprodutibilidade e a confiabilidade dos resultados. Por fim, a capacidade de irradiar múltiplos lotes simultaneamente não só otimiza recursos humanos e materiais, como também torna os processos de pesquisa mais econômicos e eficientes.

Referências bibliográficas

1. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2023**: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em 4 de novembro de 2024.
2. American Cancer Society. **What is oral cavity cancer?**. Cancer.org, 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/oral-cavity-and-oropharyngeal-cancer/about/what-is-oral-cavity-cancer.html>. Acesso em 4 de novembro de 2024.
3. SCHIFF, B. A.. **Carcinoma oral de células escamosas**. Manual MSD, 2022. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbios-do-ouvido-nariz-e-garganta/tumores-da-cabe%C3%A7a-e-do-pesco%C3%A7o/carcinoma-oral-de-c%C3%A9lulas-escamosas>. Acesso em 4 de novembro de 2024.
4. KALOS, M. H.; WHITLOCK, P. A.. **Monte Carlo Methods**: Second, Revised and Enlarged Edition. 2ª Edição. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008.
5. KHAN, F. M.; GIBBONS, J. P.; SPERDUTO, P. W.. **Treatment Planning in Radiation Oncology**. 4ª Edição. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.
6. OLIVEIRA, A. C. H.. **Desenvolvimento de um sistema computacional baseado no código Geant4 para avaliações dosimétricas em radioterapia**. 2016. 101 p.. Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologias Energéticas e Nucleares - Universidade Federal de Pernambuco, Recife - PE, 2016.
7. AGOSTINELLI, S., et al. **Geant4**: a simulation toolkit. Science Direct, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, vol. 506, fascículo 3, p. 105-340, julho de 2003.
8. PERL, J.; SHIN, J.; SCHÜMANN, J.; FADDEGON, B.; PAGANETTI, H. **TOPAS**: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications. Medical

Physics, v. 39, n. 11, p. 6818-6837, nov. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em 18 novembro de 2024.

9. PERL, J.. **READ.ME**: Installation instructions for TOPAS Version 3.9. TOPAS MC, 2023. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/1S87uBvhNwNmLABKiceuw65X3RP1P9RrZ/view>. Acesso em 16 de outubro de 2024.

10. ASLAM, Ambreen, et al. **Soft tissue and water substitutes for megavoltage photon beams**: An EGSnrc-based evaluation. Journal of Applied Clinical Medical Physics, AAPM, vol. 17, fascículo 1, p. 408-415, janeiro de 2016.