

Luciana Rocha Hirsch

Dinâmica nuclear para reações secundárias aplicadas
a próton-terapia

Dissertação de Mestrado

Orientador: Dr. Marcello Gonçalves - IRD/CNEN

Co-orientador: Sérgio B. Duarte - CBPF/MCT

Coordenação de Pós-Graduação
Instituto de Radioproteção e Dosimetria
Comissão Nacional de Energia Nuclear

Rio de Janeiro

- 2006 -

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Dinâmica nuclear para reações secundárias aplicadas a próton-terapia

Luciana Rocha Hirsch

Dissertação submetida à Comissão de Pós-Graduação do Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Radioproteção e Dosimetria.

Aprovada por:

Dr. Marcello Gonçalves - IRD/CNEN

Dr. Sebastião Alves Dias - CBPF/MCT

Dr. Ricardo Fraga Gutterres - CNEN

Dr. Luiz Tauhata - IRD/CNEN

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Junho - 2006

O presente trabalho foi desenvolvido no Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear, sob a orientação do Dr. Marcello Gonçalves, co-orientação do Dr. Sérgio B. Duarte (CBPF/MCT) e colaboração de Edgar C. de Oliveira, com auxílio concedido pelas seguintes instituições: CAPES, CBPF, CPG/IRD e SEFME/IRD.

Ficha Catalográfica

Hirsch, Luciana Rocha.

Dinâmica nuclear para reações secundárias aplicadas a próton-terapia.
Rio de Janeiro: IRD, 2006.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Radioproteção e Dosimetria - Rio
de Janeiro, 2006.

1. Próton-terapia. 2. Reações nucleares. 3. Partículas secundárias. 4.
Pico de Bragg. 5. Câncer. 6. Teses.

I. Instituto de Radioproteção e Dosimetria. II. Título.

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Fundamentos teóricos	6
2.1	Hádrons	6
2.2	Interação entre prótons e a matéria	8
2.3	Eficiência biológica relativa	12
2.4	Próton-terapia	15
2.4.1	Breve histórico da próton-terapia	15
2.4.2	Indicações e resultados clínicos	20
2.4.3	Encaminhamento de pacientes para próton-terapia	25
2.4.4	Custos, políticas e expectativas envolvendo a próton-terapia	25
2.5	Grandezas Dosimétricas	34
3	Aplicação do modelo MCMC à Próton-terapia	36
3.1	Método de Monte Carlo	36
3.2	Teoria utilizada para as reações próton-núcleo	37
3.3	Massa efetiva	42
3.4	Simulação	43
4	Resultados	51
5	Conclusão	56
A	Massa efetiva e temperatura na dinâmica intranuclear	58

Lista de Figuras

2.1	Ilustração da curva de Bragg para um feixe de prótons (linha sólida) comparado com um típico feixe de raios-X (linha tracejada).	11
4.1	Rendimento de nucleons em função da energia do feixe de prótons incidente.	52
4.2	Distribuição angular de prótons emitidos para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio.	53
4.3	Espectro de prótons emitidos para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio, em função da energia cinética.	54
4.4	Espectro de prótons emitidos para o elemento platina, em função da energia cinética.	55
A.1	Evolução temporal da massa efetiva para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio, em função da energia.	59
A.2	Evolução temporal da massa efetiva para a platina, em função da energia.	60
A.3	Espectro (a) e massa efetiva (b) em função da massa efetiva adotada para o estado fundamental do núcleo, obtidos para o carbono, com energia do feixe incidente de 250 MeV.	61
A.4	Temperatura do núcleo residual.	62

Lista de Tabelas

2.1	Propriedades mais importantes dos quarks [15].	8
2.2	Avanços técnicos estabelecidos em RT oncológica nos últimos 50 anos [26].	17
2.3	Instalações de PT inauguradas antes de 1998 [31, 32].	21
2.4	Instalações de PT inauguradas após 1998 [31, 32].	22
2.5	Instalações de PT que estão sendo construídas [53].	33
3.1	Subrotinas que compõem o código numérico.	45
3.2	Composição dos principais materiais usados na dosimetria de prótons [60].	50

Lista de siglas e abreviaturas

AVM	Má-formação arteriovenosa
BG	Radiação de fundo
CAP	Posicionamento computadorizado de alvo
CT	Tomografia computadorizada
HT	Hádron-Terapia
ICRU	Comissão internacional de unidades e medidas de radiação
IMRT	Radioterapia de intensidade modulada
LET	Transferência linear de energia
MCMC	Monte Carlo Multi-Colisional
MLC	Colimador de múltiplas folhas
MRI	Imagem de ressonância magnética
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PT	Próton-terapia
RBE	Eficiência biológica relativa
RT	Radioterapia
SOBP	Dispersão do pico de Bragg
SNVM	Membrana Neo-Vascular Sub-Retinal
US	Ultra-som

Agradecimentos

- Minha gratidão mais imediata é aos meus pais: Haydée e Walter. Eles não pouparam nenhum tipo de sacrifício, nunca.
- Minha tia Iracema também é uma pessoa importante, a quem sou muito grata também.
- No IRD compartilhei mais com Bárbara Rodrigues, Bruno Robalinho, Léu Prata e Luciana Tourinho. Léu, minha dupla sertaneja, anti-partícula e amigo mais próximo. Fernando Ribeiro também me apoiou muito e lhe sou grata.
- Toda a CPG trabalhou muito bem e agradeço a todos aqui. Carlos Bonacossa foi de importância crucial nas minhas tentativas de encontrar meu nicho e seus esforços na CPG foram notáveis.
- Depois de tanto movimento em tão pouco tempo, apenas uma pessoa teria energia para orientar um trabalho em pouco tempo: Marcello. Somado à Sérgio Duarte, tive a oportunidade de aprender muito mais do que imaginava. Trabalhei com uma dupla de pessoas e cientistas notáveis. Uma dupla de orientadores fantásticos, um grande privilégio para mim.
- O IRD (e em especial o SEFME) foi um ambiente muito bom e motivante.
- Na tomada de decisão de começar o trabalho, contei com o apoio especial de Cláudio L. César, audacioso e competente pesquisador e nobre amigo.
- *Can't keep* do Pearl Jam também foi um combustível providencial.
- Não é possível um raio cair tantas vezes no mesmo lugar, deve haver alguém no controle, e, de qualquer forma, tenho só a agradecer.

Resumo

No cenário da simulação computacional aplicada à física médica, o planejamento do tratamento do paciente é de suma importância. Este trabalho apresenta uma proposta inicial para, futuramente, fornecer uma maneira precisa de se determinar a dose, baseando-se essencialmente em leis de conservação e conceitos fundamentais de física, para simular reações entre prótons e núcleos atômicos. Tais reações ocorrem em pacientes submetidos à próton-terapia, que é um tipo de radioterapia com resultados superiores no tratamento de tumores profundos e/ou resistentes à radiação, ou próximos a estruturas sensíveis, quando comparada à terapia com feixes de fótons, o tipo mais comum de tratamento com radiação. Através de observáveis dinâmicos, verifica-se que a multiplicidade de nucleons emitidos pode não contribuir de maneira significativa na deposição de dose ao redor do tumor e também no ambiente de tratamento. Posteriormente, os resultados aqui apresentados poderão ser utilizados numa abordagem mais extensa para o planejamento de tratamentos.

Abstract

In the scene of the computational simulation applied to medical physics, the dose planning of patient treatment has been one of most importance. This work presents an initial proposal to furnish a precise dose description based on conservation laws and fundamental concepts of physics to simulate reactions between protons and atomic nuclei. Such reactions occur in patients submitted to proton-therapy, a kind of radiotherapy exhibiting better results in the treatment of tumors deeply seated and/or resistant to radiation, or close to sensible structures, when compared to the x-ray modality, the most common type of treatment with radiation. Among several dynamical observables which could be extracted from present calculation, one verifies that nucleons multiplicity could not enough to provide a reliable estimative of total dose delivered in the tissue around the tumor and the treatment environment. In the future, the results showed here could be applied to improve treatment planning systems available in the literature.

Capítulo 1

Introdução

O câncer é uma doença que altera o metabolismo celular e faz com que as células se reproduzam de forma incorreta, causando problemas em organismos vivos e até a morte do seu portador quando em estágios mais avançados. Este problema de saúde pública ocorre em quase metade de todas as pessoas (em algum momento na expectativa média de vida) e é responsável por cerca de 25% das mortes [1].

Existem diversas maneiras de se combater este distúrbio: radioterapia (RT)¹, quimioterapia, cirurgia clínica e terapia gênica (em estágio de pesquisas, sendo uma técnica promissora, mas que somente começará a obter resultados nos próximos anos). Estas maneiras podem ser utilizadas concomitantemente e são recomendadas a partir da avaliação individual de cada caso. As três principais terapias contra o câncer, em ordem de eficiência são: cirurgia, RT e quimioterapia [2], e quando são combinadas se tornam ainda mais eficientes. A RT é prescrita para 60% de todos os pacientes que sofrem de câncer, sendo 40% dos distúrbios curáveis e 77% dos tratamentos paliativos feitos com RT [1].

Radioterapia é a designação geral para terapia usando radiação. Esta radiação pode

¹A RT se divide em dois tipos: teleterapia e braquiterapia. A teleterapia é a irradiação à distância, a forma mais comum de RT. A braquiterapia é a irradiação por contato direto entre fonte e paciente.

ser de raios-X, raios gama, elétrons, nêutrons, prótons, anti-prótons, íons pesados e outras partículas elementares (como múons e píons). Estes tipos de radiação têm seu uso em proporção muito desigual, pois alguns são mais antigos, simples, difundidos e baratos, e outros são mais recentes e também muito mais caros. Estas radiações apresentam propriedades físicas peculiares e muito diferentes. Neste trabalho a radiação escolhida para investigação é a de prótons, por motivos explicados posteriormente. Esta radiação de prótons aplicada no combate ao câncer é conhecida por *Próton-Terapia* (PT).

O comportamento da radiação de prótons ao atingir a matéria é bem conhecido e sua extensão para aplicação médica é feita com sucesso: a próton-terapia é usada contra tumores internos em geral, e principalmente, perto de outros órgãos e tecidos normais ou muito sensíveis à radiação (radio-sensíveis) e também em tumores resistentes à RT convencional (ou quimioterapia) [3].

Os prótons interagem não apenas com os núcleos, mas também com os elétrons. Conforme a energia aumenta a importância da interação nuclear também aumenta. No capítulo seguinte este assunto será retomado.

As reações entre feixes de prótons incidentes no tecido humano aparecem em estudos teóricos e também apresentaram bons resultados na prática clínica. Estas reações podem ser interpretadas como sendo compostas de duas etapas: de *cascata* (que é uma fase fora do equilíbrio) seguida uma fase de *evaporação* (que é uma fase em equilíbrio). As contribuições de cada etapa do processo não são completamente conhecidas, apenas se sabe que o comportamento macroscópico provê bons resultados clínicos, pois era prevista a maneira como a energia seria transferida de forma coulombiana, mas sem um entendimento do processo em detalhes em escala nuclear (conforme aumenta a energia, a contribuição destes processos também aumenta e pode apresentar efeitos significativos no paciente).

Tais reações podem produzir partículas tais como prótons, nêutrons e íons, que podem contribuir na entrega de dose tanto no próprio tumor quanto em tecidos sadios

circundantes. Além disso as partículas secundárias que porventura escapem do paciente também podem contribuir na dose ambiental da sala do tratamento [4, 5].

Estas reações nucleares são de difícil tratamento teórico. Isto faz com que ferramentas computacionais sejam de grande utilidade. Um código computacional (MCMC, Método de Cascata Multicolisional) foi desenvolvido para simular reações nucleares em física nuclear teórica [6]. O código mostrou-se profícuo e foi ampliado para ser aplicado na solução dessas reações de baixas energias e de aplicação médica.

A energia das partículas emitidas varia conforme o tecido ou o fantoma (simulador) irradiado. A partir da constituição química de um determinado tecido e de posse dos resultados individuais de cada elemento, é possível realizar estimativas de observáveis físicos de interesse médico. Por exemplo, no tecido ósseo o elemento mais abundante será o cálcio e a contribuição da reação entre próton e núcleos de cálcio terá predominância.

Os primeiros trabalhos nesta área são recentes [4, 5] e indicam claramente que esta questão está em aberto e é de interesse da comunidade científica internacional. Os resultados obtidos nos trabalhos citados acima, também utilizam técnica de Monte Carlo e mesmo estimando doses absorvidas nos tecidos, curiosamente tratam apenas de nêutrons secundários. Ou seja, outros canais de produção de partículas não foram contemplados. O presente trabalho contempla todas probabilidades de emissão, inclusive prótons secundários (os quais não estão presentes nos trabalhos disponíveis), restando uma posterior estimativa de doses absorvidas. Estas estimativas são uma próxima etapa nessa linha de pesquisa.

A ferramenta utilizada na realização do trabalho existente mais próximo a este [4] foi um código para hádrons [7] adaptado para um contexto de física médica [8]. Foram simulados os seguintes materiais: água, tecido mole, fantoma multi-material de meio heterogêneo. Apesar de feixes de prótons, íons de He, Li e C haverem sido simulados, este trabalho relata a falta de resultados conclusivos nessa direção. A contribuição devida a produção de partículas secundárias foi estimada na ordem de 10^{-10} Gy (ou J/kg, grandeza descrita adiante) no paciente, já no que se refere à contribuição para o

ambiente, $H^*(10)$ foi de 10^{-12} Gy.

Ainda neste sentido, também sobre a contribuição (apenas) de nêutrons, fora do campo de tratamento, existe um outro trabalho [5]. A técnica de Monte Carlo foi descrita como sendo uma ferramenta confiável neste tipo de estudo por esta referência.

Neste mesmo trabalho, curvas de isodose (um tipo de curva de nível para doses) são da ordem de mSv/Gy (Sv e Gy tem mesma unidade, são diferentes maneiras de posicionar os campos irradiadores, estes detalhes não influem no enfoque deste trabalho) e indicam que as medidas superestimam a contribuição dos nêutrons de cascata, de alta energia. Isto se deve, em parte, ao sistema de detecção usado (espectrometria de esfera de Bonner [9]). Também houve uma subestimativa da contribuição dos nêutrons de evaporação.

Este trabalho, paralelamente, iniciou a investigação da fase de evaporação com o cálculo de probabilidades [10]. Estes são resultados prévios para a obtenção de distribuições espectrais e angulares (para posterior estimativas de doses).

Os feixes de prótons mais utilizados clinicamente estão no intervalo de energias entre 50 e 250 MeV. Os tecidos humanos e seus fantasmas são compostos pelos elementos simulados, variando apenas sua proporção. Os núcleos destes elementos foram simulados através de uma aproximação de campo médio.

A primeira concepção de campo médio nuclear foi de WALECKA [11]. O campo médio usado neste trabalho foi uma versão nova do trabalho inicialmente proposto por MEDEIROS [12]. De posse da descrição dos núcleos-alvo e dos feixes incidentes são processadas as reações próto-nucleares.

A irradiação de pacientes portadores de próteses de platina (Pt) por feixes de prótons é outro ponto em aberto. Ainda não há previsão do comportamento deste elemento, que é muito diferente dos tecidos humanos, ao serem irradiados por feixes de prótons.

Simular as reações entre prótons (em energias utilizadas em física médica) e núcleos e incluir o elemento platina nos cálculos são os objetivos deste trabalho. Este objetivo é a continuação e ampliação de outros trabalhos de pesquisa, incluindo uma dissertação

de mestrado onde este tema teve uma primeira abordagem [13]. Da mesma forma este trabalho fornecerá resultados sobre a multiplicidade das partículas, além das distribuições angulares e espectrais. A forma de cálculo usou um parâmetro que mostra a evolução dinâmica do processo e é uma abordagem nova para este problema e está descrita no capítulo pertinente.

Concatenando estas características de uma maneira mais simples: podemos afirmar que a próton-terapia produz reações entre prótons do feixe e os núcleos componentes dos tecidos humanos. Estas reações não são bem conhecidas em escala nuclear. Este trabalho pretende avaliá-las utilizando conceitos de física nuclear teórica. Estes conceitos indicam que uma forma eficiente de lidar com este problema é através de uma simulação estatística dos processos, usando a técnica de Monte Carlo. Os resultados buscados devem indicar o comportamento energético dos núcleos irradiados. Este comportamento serve como ponto de partida para uma estimativa de dose absorvida, que é definida como energia depositada por unidade de massa. Desta maneira pode ser feita uma estimativa da contribuição dos efeitos nucleares ao que acontecerá ao paciente e também no ambiente da sala e tratamento. Estes resultados são de interesse para proteção e segurança radiológica na área de física médica.

Capítulo 2

Fundamentos teóricos

2.1 Hádrans

Todos os fenômenos físicos podem ser explicados por quatro tipos de interação: a gravitacional, a eletromagnética, e as nucleares forte e fraca. Acredita-se que todas estas interações sejam intermediadas por algumas partículas, que são trocadas entre os elementos que estão sujeitos a estas interações.

É importante ter em mente algumas definições, muito úteis:

- *Férmions*: são partículas que obedecem à estatística de Fermi-Dirac e estão sujeitas ao princípio da exclusão de Pauli. Possuem spin semi-inteiro.
- *Nucleons*: são os constituintes básicos dos núcleos, ou seja, prótons e nêutrons. São férmions.
- *Isospin*: é o spin isotópico. É o número quântico que distingue os férmions. Na verdade, prótons e nêutrons podem ser vistos como estados da mesma entidade, o nucleon. Prótons e nêutrons são quase idênticos, diferem muito pouco nas suas massas e *momenta* magnéticos, mas prótons possuem carga e nêutrons são eletricamente neutros. Seus operadores satisfazem às mesmas relações do tipo $[J_x, J_y] = i\hbar J_z$, típicas dos operadores de *momentum* angular e de spin.

Em 1947, C. F. Powell, o físico brasileiro César Lattes e sua equipe, observaram novas partículas carregadas. Após esta descoberta surgiram novas tentativas de explicar sua existência. Em 1964, M. Gell-Mann e G. Zweig propuseram, de maneira independente, um modelo. Estas novas partículas teriam estrutura interna e seriam compostas por tijolos elementares, os *quarks*, de spin semi-inteiro, que se agrupariam em três, originando os bárions (férmions) e ou em dupla, originando os mésons (bósons). Além dos quarks, existem também os léptons. Os quarks possuem carga elétrica fracionária de $+2/3$ e $-1/3$ e são diferenciados por seus números quânticos internos, conhecidos como *sabores*: up (u), down (d), strange (s), charm (c), top (t) e bottom (b). Os quarks u e d são os mais leves e os prótons e nêutrons são formados a partir deles [14].

O próton é formado pelos quarks u , u e d , com carga total igual a 1. O nêutron é formado por u , d e d , com carga total igual a 0.

Os hádrons são constituídos por dois tipos de combinações de quarks, os bárions e os mésons. A teoria de campos empregada no cálculo de seções de choque de processos envolvendo interações fortes é conhecido por QCD ou cromodinâmica quântica, devido ao conceito de cor. O modelo que explicava a estrutura interna dos hádrons estava baseado na simetria apresentada entre isospin e estranheza. Mas existiam bárions constituídos por três quarks iguais (down ou up ou strange), o que fez com que surgisse o número quântico de cor. São elas: vermelha, azul e verde para os quarks. Todos os estados de mésons e bárions observados são brancos, não possuem cor. As reações envolvendo partículas elementares podem ser explicadas pelo modelo quarkônico, além de seções de choque [14].

A seguinte tabela lista as propriedades dos quarks¹:

¹As cores r,g,b são, respectivamente: vermelho, verde, azul.

<i>Sabor</i>	<i>Carga (e)</i>	<i>Massa (MeV/c²)</i>	<i>Cor</i>
up	2/3	5	r,g,b
down	-1/3	9	r,g,b
charme	2/3	1300	r,g,b
strange	-1/3	180	r,g,b
top	2/3	Indeterminado	—
bottom	-1/3	4000	r,g,b

Tabela 2.1: Propriedades mais importantes dos quarks [15].

2.2 Interação entre prótons e a matéria

O corpo humano possui 10^{29} partículas elementares (quarks e léptons), sendo este um sistema extremamente complexo.

A ausência de carga e massa dos fótons e a pequena massa dos elétrons usados em terapia convencional resulta numa maior deposição de energia nos tecidos normais mais próximos da superfície e antes do tumor (alvo). Por sua vez, os prótons, diferentemente dos fótons (e também dos elétrons), são energizados de outra maneira. Estas energias determinam a profundidade no corpo onde os prótons depositarão sua energia máxima. Há um ponto exato de profundidade no corpo onde a dose de radiação mais intensa será depositada.

Estas características favoráveis que os prótons apresentam se devem à sua carga e sua grande massa (1836 vezes a massa do elétron). Estes fatores permitem ao oncologista prever e controlar a profundidade do feixe no paciente. A carga e a massa dos prótons geram uma atuação exata, o que reduz efeitos colaterais e melhora os benefícios do tratamento. Os pacientes não sofrem alterações significativas na sua rotina, devido a redução dos efeitos colaterais.

A interação dos prótons com a matéria depende de propriedades desta matéria e da energia fornecida aos prótons. A energia é transferida à matéria em processos que

variam conforme seu valor.

Podemos considerar os seguintes intervalos de energia [16]:

- Baixas energias: $E < 10^{-5}m_0$.
- Energias intermediárias: $10^{-5}m_0 \leq E < m_0$.
- Altas energias: $E \geq m_0$.

onde $m_0 = 938$ MeV é a massa de repouso do próton livre.

Cada uma dessas regiões apresenta um fenômeno predominante diferente.

Em baixas energias (cerca de 0,01 MeV), as colisões elásticas entre essas partículas e os átomos do meio são predominantes, pois o próton tem um alcance menor que 1 μm no tecido. Estas reações podem ser desprezadas para o cálculo realizado aqui. As de altas energias estão fora das condições usuais da próton-terapia.

Em energias intermediárias (normalmente entre 50 e 250 MeV, as energias da próton-terapia), os prótons atingem profundidades entre um micrômetro e 35 cm e as interações com os elétrons são dominantes, mas as interações nucleares passam a ter importância, conforme a energia aumenta.

A taxa em que os prótons transferem energia para a matéria por ionização (um processo importante na quebra de DNA) é inversamente proporcional à energia do próton. Portanto, à medida que os prótons se aproximam do fim do seu alcance, sua energia cinética diminui e a ionização aumenta, bruscamente, formando um pico muito estreito. Aí está a grande diferença entre prótons e raios-X e gama, que torna os prótons uma alternativa tão interessante para RT (os últimos sofrem uma atenuação exponencial simples) [17].

Este pico estreito, que tem alta densidade de ionização, concentraria o feixe no paciente em pouquíssimos milímetros, mas através de superposição (como de Fourier), este feixe pode sofrer um “alargamento”, conhecido como pico de Bragg espalhado (ou disperso) (SOBP), que o modela para o tamanho do tumor a ser tratado [18], atingindo

uma largura de até alguns centímetros, conforme o tamanho do tumor. Este pico é conseguido através do uso de colimadores de múltiplas folhas (MLC) para esta finalidade.

Numa forma mais concreta de aplicar estes conceitos, surge outro conceito, o de LET.

A transferência linear de energia, LET é a energia absorvida pelo meio por unidade de comprimento da trajetória da partícula (em keV/ μm).

As LETs de fótons e de íons no tecido obedecem a diferentes processos físicos gerando perfis de dose *versus* profundidade totalmente diferentes. Em energias da ordem de MeV, o perfil de dose em profundidade dos fótons é predominantemente definido por colisões que absorvem a maior parte ou toda a energia do fóton incidente, enquanto a perda de energia dos íons é feita por um grande número de colisões leves. A LET de fótons no tecido é dominada por uma única reação por fóton (que gera a função de atenuação exponencial). Apenas para íons uma pequena fração da energia do projétil é transferida a um elétron individual e a absorção final é dependente do grande número de elétrons livres, tais que o alcance é aproximadamente uma função determinística da energia.

As partículas carregadas perdem energia, principalmente, por colisões com os elétrons ligados através de interações coulombianas. Os elétrons podem ser promovidos a níveis mais energéticos (excitação) ou sofrer ionização. A ionização é dominante quando a energia cedida à partícula é maior que a energia de ligação. A taxa de transferência de energia devida a colisões com elétrons foi calculada classicamente por Bohr e a versão quântica foi feita por Bethe e Bloch. O resultado, conhecido como equação de Bethe-Bloch é:

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{4\pi n z^2 e^4}{m_e v^2} \right) \left[\ln \frac{2m_e v^2}{I[1 - (v/c)^2]} - \left(\frac{v}{c} \right)^2 \right] \quad (2.1)$$

onde $-dE$ é a energia transferida na trajetória dx , n é o número de elétrons por cm^3 na substância para onde a energia é transferida, m_e é a massa do elétron, ze e v são,

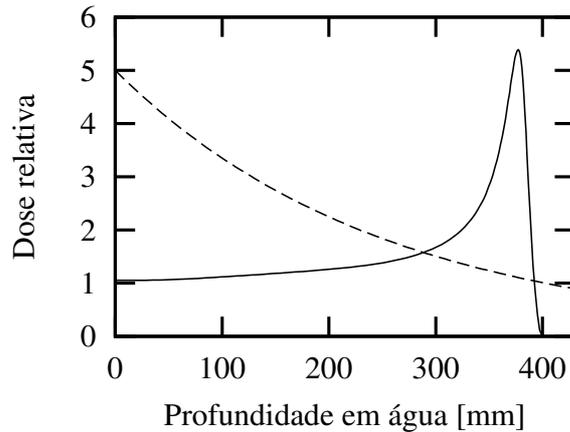


Figura 2.1: Ilustração da curva de Bragg para um feixe de prótons (linha sólida) comparado com um típico feixe de raios-X (linha tracejada).

respectivamente, a carga e a velocidade da partícula e I é o potencial médio de excitação dos átomos da substância [15].

O aspecto físico mais bem compreendido dos feixes de prótons é a curva de dose em função da profundidade, ou de forma mais usual, curva dose-profundidade. Este cálculo considera somente o poder de freamento e os efeitos coulombianos sofridos pelo feixe. Próximo à superfície do material irradiado, a velocidade do próton (num feixe de 250 MeV) é de cerca de 60% da velocidade da luz. Entre a superfície e a profundidade de 360 mm, a velocidade diminui para cerca de 30% da velocidade da luz, enquanto a variação do poder de freamento é mínima. Nessa região de “entrada” (platô), a entrega de dose varia pouco com a profundidade e pode ser considerada constante. Após isto a taxa de perda de energia aumenta rapidamente até um máximo, para prótons de energia de 0,15 MeV. O “stopping power” (poder de freamento), então diminui imediatamente antes do próton não ter mais energia para transferir. A região de rápido aumento de dose é o pico, conhecido como pico de Bragg e é ilustrada na figura 2.1.

Embora a forma da curva de dose por profundidade seja dominada pelo “stopping power” dos prótons, ela é também modificada por partículas produzidas pelos prótons no paciente (as partículas secundárias) e nos dispositivos de formação do platô do

feixe. Aproximadamente 30% dos prótons de 250 MeV incidentes no paciente serão provenientes de reações nucleares ao longo das suas trajetórias. Estas interações geram uma diversidade de produtos de curto alcance, íons leves de alta LET, prótons de longo alcance e um BG (radiação de fundo) de nêutrons [19].

Quando a energia do próton aumenta, a importância das interações nucleares também aumenta, pois as seções de choque do processo também aumentam.

O efeito líquido das interações nucleares não-elásticas sobre as distribuições de dose contribui para um aumento na dose e para um decréscimo de profundidade devido à perda dos prótons [20].

2.3 Eficiência biológica relativa

A RBE (eficiência biológica relativa) é definida como a razão entre a dose da radiação de referência e a dose necessária de radiação de prótons para que um mesmo efeito biológico seja observado [21]. A radiação de referência mais utilizada é de fótons.

A razão de aumento de oxigênio (OER) é a razão entre a dose necessária para o mesmo efeito biológico quando as células são irradiadas sem a presença de oxigênio (células hipóxicas) ou com oxigênio. Devido a apresentarem menor OER, as partículas de alta LET são mais eficientes que fótons para o controle tumoral de células hipóxicas (nesse quesito os prótons são menos eficientes que os íons pesados). Esta característica é muito útil para atacar tumores resistentes à radiação (hipóxicos) que são muito mais difíceis de eliminar com RT convencional.

Se a LET for alta, a RBE poderá aumentar substancialmente se comparada com fótons ou prótons energéticos. Embora a resposta biológica não seja determinada pela deposição geral de energia, apenas o aumento da RBE com irradiação de LET alta apresenta efeitos muito pronunciados. A diminuição da RBE para LETs dos íons, que são bem maiores que para outros tipos de radiação, é devida à uma grande produção de dano local (conhecido como efeito “overkill”) resultando também numa saturação

efetiva. O aumento da RBE pode ser explicado pelo aumento da densidade de ionização que causa um acúmulo dos danos produzidos, como por exemplo, simples, múltiplas e irreparáveis lesões ao DNA.

As radiações ionizantes criam lesões diretas nas moléculas das células e também lesões indiretas por radiólise da água. Estas lesões ao DNA podem causar morte, mutação, ou incapacidade de reprodução das células. As lesões podem ser letais, subletais ou potenciais.

O uso dos hádrons foi justificado primeiro em relação aos nêutrons, devido a considerações relativas a radiobiologia. A balística dos nêutrons é tão desfavorável e os efeitos colaterais são tão significativos que suas indicações são dramaticamente reduzidas para tumores grandes e profundos. O conhecimento sobre nêutrons e fótons indica [22]:

- A tipologia dos efeitos tardios.
- Uma montagem adequada da agenda de tratamento (segundo a biocinética do tumor em questão).
- A dose equivalente associada ao efeitos tardios observáveis.
- As limitações de dose de acordo com o tipo de tecidos, os efeitos colaterais aceitáveis, a segurança exigida e a RBE da parte do feixe que irradia os tecidos saudáveis.

Não há uma escala e nem descrição comum para os efeitos tardios, mas propostas para abordar estes temas têm sido realizadas. Os mecanismos biológicos dos efeitos tardios são associados com perda celular lenta, falhas micro-vasculares e fibroses ativas e necessitam de mais investigações para radiações de alta LET. A radiação não atinge as células tumorais seletivamente. Qualquer tecido é afetado. Além disso, normalmente as células tumorais se infiltram em tecidos sadios, misturando os tipos de células. Também podem se espalhar levemente ao redor do tumor, o que faz com que a aplicação de RT convencional (menos seletiva) se apresente como um complemento

no tratamento. Devido à estas incertezas na definição e evolução temporal do volume tumoral, há uma certa necessidade de irradiar também os tecidos sadios. Estes tecidos sadios normalmente resistem de mais forma eficiente à radiação, tornando possível a extinção do tumor sem toxicidade. O processo ocorre da seguinte maneira:

- O reparo do DNA normal é permitido quando há fracionamento de irradiação (são necessárias de seis a doze horas para isto).
- Durante o tratamento (várias semanas), os tecidos sadios afetados se proliferam com eficiência suficiente para compensar parcialmente as perdas celulares. Esta recuperação é muito boa em tecidos de rápida recuperação, como hematopoiético, mucosa e pele.
- Através de métodos sofisticados de irradiação esta é feita localmente no tumor (conhecida como técnica de conformação).

Aplicando estes três princípios surge um forte diferencial entre tecidos saudáveis e tumorais.

Os tecidos saudáveis são constituídos de células em equilíbrio dinâmico em comparação com células tumorais, que se reproduzem desordenadamente. A RT também busca diferenciá-las.

Em geral, quando a LET aumenta a RBE também aumenta, eventualmente alcançando um máximo e depois diminuindo [23]. Para as mesmas condições de irradiação, isto é mesma distribuição celular, taxa de dose, etc., a dose varia com o tipo de radiação, o que se relaciona a LET.

Os oncologistas têm um trabalho longo, pois seus pacientes devem continuar sendo observados por pelo menos cinco anos, para que a ocorrência dos efeitos tardios possa ser monitorada. Quando a irradiação terapêutica é feita com radiação de alta LET, a RBE do tratamento é maior e os efeitos tardios nos tecidos sadios podem aumentar, como ocorre com nêutrons rápidos.

No caso de partículas de LET muito alta, como íons de carbono, por exemplo, a modulação do feixe tem RBE heterogênea; em particular o canal de entrada do feixe apresenta baixa RBE, que reteria o efeito, embora reduzido, do fracionamento, para proteger os tecidos sadios no platô de entrada do feixe. Por outro lado, devido às características balísticas ótimas, a dose nos tecidos sadios será reduzida tanto quanto o seu volume. A radiação de hádrons poderia apresentar um alto potencial de causar danos genéticos, mas a experiência não confirmou esta hipótese [22].

A RBE varia muito conforme o sistema em questão. Um valor de 1,1 pode ser adotado de forma geral para PT [24]. Esta referência trata desta questão de uma maneira ampla, tabelando casos particulares e trazendo informações adicionais.

2.4 Próton-terapia

2.4.1 Breve histórico da próton-terapia

A motivação principal dos físicos nucleares era encontrar aplicações melhores para seu trabalho, depois dos eventos ruins ocorridos durante a Segunda Guerra Mundial.

O surgimento da idéia da utilização terapêutica dos prótons ocorreu em 1946, por iniciativa de WILSON [25]. Ele teve importante participação no desenvolvimento de armas nucleares durante a Segunda Guerra Mundial. Devido à sua experiência, ele foi induzido a fazer uma contribuição à física nuclear para aumentar o bem-estar da humanidade. Isto o estimulou a pensar sobre os prótons e então lançar a proposta da próton-terapia.

A próton-terapia é uma forma eficaz de tratamento utilizando radiação. Funciona pela mesma razão fundamental de qualquer tipo de radiação ionizante: causando alterações nos átomos das células e gerando alterações nessas células que causam suas mortes ou desativam suas funções. A próton-terapia é uma excelente forma de tratamento não-invasivo em pacientes com câncer bem localizado e apresenta poucos efeitos colaterais, assim os pacientes normalmente têm uma melhor qualidade de vida após o

tratamento a base de prótons que com outras formas de radiação. As metas de controle da doença e a minimização dos efeitos colaterais são os objetivos clássicos do tratamento com radiação: os feixes de prótons são eficientes em ambas.

O câncer é uma doença temida, de tratamento difícil e não é curado facilmente. Às vezes o tratamento se torna tão longo que os pacientes podem sofrer uma piora no quadro clínico geral por outros fatores que não a própria doença. Devido aos reduzidos efeitos colaterais e menor número de sessões de tratamento, os prótons diminuem este problema para muitos pacientes.

A próton-terapia só se consolidou devido aos esforços de equipes diversificadas ao longo dos anos. Durante mais de quatro décadas, físicos, engenheiros e médicos de todo o mundo trabalharam no seu desenvolvimento.

Desde 1946, os cientistas e a comunidade médica estão cientes dos benefícios potenciais do uso de prótons para terapia. Entretanto, a falta de equipamentos avançados de imagem retardaram o desenvolvimento da próton-terapia até recentemente (o diagnóstico não acompanhava a resolução da terapia). Após estas décadas de sucessivos avanços diagnósticos e técnicos a próton-terapia se tornou mais acessível ao público em geral.

De uma forma similar, os hádrons em geral também apresentam as mesmas propriedades balísticas que os prótons, mas com um pico mais intenso, este pico está sujeito a entregar uma maior dose devida às partículas secundárias (não prevista). Além disso o processo de formação do feixe é muito mais complexo e caro. Desta forma a próton-terapia é mais difundida. Embora seja um tema sem resultados conclusivos, é saliente que os hádrons em geral, usados como terapia (hádron-terapia, HT) apresentam resultados superiores à RT comum. A próton-terapia é um tipo de HT.

Espera-se que a próton-terapia seja largamente usada no tratamento de muitos tipos de câncer devido à sua habilidade de direcionar fortemente a radiação ao tecido canceroso enquanto protege o tecido saudável. Embora a precisão do feixe de prótons já seja conhecida há décadas, suas aplicações foram limitadas a algumas partes do corpo

Tabela 2.2: Avanços técnicos estabelecidos em RT oncológica nos últimos 50 anos [26].

<i>Fatores que contribuíram para a evolução das terapias oncológicas</i>
Portal films
Gantries (ver nota de rodapé na página 27)
Simuladores
Unidades de ^{60}Co e aceleradores lineares
Feixes de elétrons
CT, MRI, PET e US
Planejamento computadorizado do tratamento
Feixes de elétrons para terapia intra-operativa
Radiocirurgia estereotática e RT
IMRT (IMXT)
Braquiterapia por imagem guiada
Feixes de prótons

humano pois os aceleradores de prótons não haviam sido projetados para o tratamento de pacientes (e porque alguns tumores não poderiam ser diagnosticados com precisão suficiente).

Os feixes de prótons têm sido aplicados no tratamento desta doença desde a década de 1950, mas na maior parte do tempo somente em laboratórios de física, de uma forma limitada, usando máquinas projetadas para a pesquisa e não para tratamentos médicos.

A inauguração da instalação de feixe de prótons em Loma Linda, EUA, em 1990 mudou isto: lá os pacientes são tratados de forma simples e por um feixe de um acelerador projetado pra este fim. Outros centros seguiram e seguirão esta iniciativa.

No final da década de 1970 e seguindo pelos anos da década de 1980, as modalidades de imagens diagnósticas melhoraram a precisão com que o câncer poderia ser definido. A próton-terapia evoluiu e se consolidou também por este motivo (ver Tabela 2.2).

Com o avanço diagnóstico, a próton-terapia evoluirá ainda mais, com tratamentos quadridimensionais (três dimensões variando temporalmente) que devem aumentar ainda mais as taxas de controle tumorais e diminuir efeitos colaterais. Para a irradiação de grandes volumes-alvo, localizados na cavidade abdominal (onde há vários órgãos sensíveis perto destes volumes), a próton-terapia se mostrou uma técnica isocêntrica sofisticada, com potencial de alcançar distribuições de dose superiores, se comparadas às técnicas de irradiação de fótons [27].

A maior parte dos oncologistas conhecem a próton-terapia, mas não têm experiência de trabalho com esta tecnologia, tornando mais difícil o aconselhamento de seus pacientes a se submeterem a este tratamento. Os pacientes devem entender o processo tanto quanto possível para sanarem suas dúvidas e discutirem com seus médicos sobre as opções de tratamento.

A próton-terapia pode durar de um dia a sete semanas, dependendo da localização e tipo do tumor. O tratamento fica mais curto à medida que as doses por sessão aumentam. Com a maior parte dos cânceres, o tratamento é considerado bem sucedido se o câncer não reincidir dentro de cinco anos.

Os feixes de prótons oferecem um potencial significativo para aumentar os resultados da RT de feixes externos. Em problemas locais, onde o controle local é insatisfatório com tratamento de raios-X, os feixes de prótons podem ser usados para escalonar a dose tumoral sem aumentar as taxas de complicações. Nestes problemas, onde a morbidade é alta (como por exemplo o caso de tumores pediátricos), os feixes de prótons podem ser usados para diminuir ou eliminar efeitos posteriores relacionados ao tratamento [28].

A próton-terapia pode ser (deve ser) combinada com o tratamento tradicional de RT, quimioterapia e até mesmo cirurgia.

A radioproteção é baseada num princípio conhecido como ALARA, que em português significa “tão pouca quanto razoavelmente exequível” (sobre a irradiação). A próton-terapia atende a este princípio, posto que deposita uma dose menor nos tecidos

mais externos, minimizando os efeitos colaterais. Os custos do tratamento, de interesse de radioproteção serão discutidos na Seção 2.4.4. Na RT, o objetivo é eliminar o tumor, a grandeza de interesse é a dose absorvida pelo tumor, então ali a dose tem que ser intensa o suficiente para permitir que não haja recuperação biológica. A próton-terapia deposita doses maiores nos tumores que a RT convencional. Além disso, os tecidos sadios normalmente se recuperam bem da próton-terapia, já os tumores não. Então, a próton-terapia é eficiente em termos de radioproteção, pois atende a estes dois quesitos, ou seja, dose menor no tecido sadio (e maior no tumor, conforme a RT).

A próton-terapia está apoiada em princípios físicos e radiobiológicos bem estabelecidos e tem sido aprovado por muitos planos e seguros médicos em alguns países da Europa e dos EUA. Milhares de pessoas foram tratadas com prótons e obtiveram-se taxas de controle animadoras e redução significativa dos efeitos colaterais². As taxas obtidas de controle da doença para pacientes submetidos à próton-terapia é no mínimo igual àquelas para pacientes tratados de outras formas de RT.

Tudo isto não significa que prótons possam ser usados para tratar todos os pacientes com câncer. O tratamento com radiação de prótons serve para controlar problemas locais. Pacientes com câncer sistêmico, como a leucemia, ou câncer espalhado para outros lugares no corpo não podem ser tratados preferencialmente pelos feixes de prótons. Entretanto, estão sendo desenvolvidas técnicas para usar prótons para controlar metástases. Isto permitirá um aumento na qualidade de vida também de pacientes com metástase.

Pacientes em condições não-cancerosas também podem ser submetidos à próton-terapia com sucesso em alguns casos, que serão indicados em seguida.

²Mais de 50000 só no centro de Loma Linda [29].

2.4.2 Indicações e resultados clínicos

Os seguintes tipos de tumores radio-resistentes são melhores combatidos por próton-terapia ou HT [30]:

- Tumores localmente avançados nas glândulas salivares, não-operáveis ou recorrentes ou bem diferenciados;
- Adenocarcinomas, carcinomas de cabeça e pescoço, adenóide, cístico, carcinomas do seio paranasal;
- Outros tumores localmente avançados de cabeça e pescoço, adenopatias metastáticas;
- Sarcomas de tecidos moles, sarcomas ósseos, condrossarcomas;
- Adenocarcinomas de próstata localmente avançados ou bem diferenciados;
- Carcinomas do reto inoperáveis ou recorrentes;
- Alguns carcinomas de pulmão;
- Melanomas de mucosa.

O mesmo trabalho [30] fornece resultados comparativos com outras técnicas indicando a eficiência da próton-terapia e da HT.

De maneira geral, os tumores têm classificação oncológica detalhada e complexa. Neste trabalho os tumores são considerados da forma mais simples possível.

A utilização de feixes de prótons não está limitada ao tratamento de câncer. Ocasionalmente, condições não-cancerosas são tratadas por radiação. Isto inclui irradiação para rejeição cardíaca, irradiação pós-operatória para a prevenção de ossificação heterotópica, prevenção da restenose das artérias, dores crônicas e até mesmo no tratamento de epilepsia. Estes tratamentos ainda são possibilidades e não há resultados conclusivos a este respeito.

Tabela 2.3: Instalações de PT inauguradas antes de 1998 [31, 32].

<i>Instalações</i>	<i>Inauguração</i>	<i>Encerramento</i>	<i>Localização</i>
Berkeley 184	1954	1957	EUA
Uppsala	1957	1976	Suécia
Harvard	1961	—	EUA
Dubna	1967	1974	Rússia
Moscou	1969	—	Rússia
São Petersburgo	1975	—	Rússia
Chiba	1979	—	Japão
PMRC	1983	—	Japão
PSI (72 MeV)	1984	—	Suíça
Dubna	1989	—	Rússia
Uppsala	1989	—	Suécia
Clatterbridge	1989	—	Inglaterra
LLUMC	1990	—	EUA
Louvain-la-Neuve	1991	1993	Bélgica
Nice	1991	—	França
Orsay	1991	—	França
NAC	1993	—	África do Sul
MPRI	1993	—	EUA
UCSF - CNL	1994	—	EUA
TRIUMF	1995	—	Canadá
PSI (200 MeV)	1996	—	Suíça

Tabela 2.4: Instalações de PT inauguradas após 1998 [31, 32].

<i>Instalações</i>	<i>Inauguração</i>	<i>Localização</i>
HMI	1998	Alemanha
NCC	1998	Japão
HIBMC	2001	Japão
PMRC	2001	Japão
NPTC	2001	EUA
INFN-LNS	2002	Itália
Wakasa Bay, Tsuruga	2002	Japão
Shizuoka	2003	Japão
WPTC, Chiba	2004	Japão

Feixes de prótons são usados para tratar alguns tumores benignos e algumas condições não-neoplásicas, como pacientes com AVM (ver nota de rodapé) e há estudos sobre o seu uso em degeneração macular, ou SNVM³ [19].

A triagem feita no hospital de Loma Linda divulga que seleciona os seguintes casos para tratamento com PT [29]:

- Cérebro e medula espinal: metástases cerebrais isoladas, adenomas pituitários, AVM;
- Base do crânio: meningiomas, neuromas acústicos, cordomas e condrossarcomas;
- Olhos: melanomas uveais;
- Cabeça e pescoço: nasofaringe e orofaringe (localmente avançados);
- Tórax e abdome: câncer de pulmão não-operável (do tipo conhecido como células não-pequenas, que é o mais comum), além de cordomas e condrossarcomas;

³Má-formações arteriovenosas do cérebro e membranas de neovascularização subcavitárias.

- Pélvis: próstata, cordomas e condrossarcomas;
- Tumores em crianças: cérebro, tumores orbitais e oculares, sarcomas da base do crânio e espinha.

Para se obter detalhes sobre o aspecto oncológico, é recomendável buscar a referência [29], pois a partir dela estão indicadas as publicações individuais dos diferentes casos listados acima.

Além destes, outros casos que podem ser tratados com a próton-terapia são:

- Retinoblastoma [33] e melanoma ocular [34];
- Tumores paraespinais e da base do crânio;
- Tumores cerebrais;
- Tumores de próstata;
- Distúrbios na pélvis;
- Craniofaringioma;
- Tumores pulmonares;
- Carcinoma hepatocelular;
- Carcinomas colangiomas;
- Câncer de bexiga [35];
- Ablação pituitária.

As seguintes aplicações também são possíveis e estão sendo testadas:

- Mal de Parkinson;
- Meningioma;

- Astrocitoma;
- Diversos problemas cerebrais;
- Diversos distúrbios no tórax ou abdominais.

A próton-terapia apresenta alta eficácia para o tratamento de crianças devido à redução dos efeitos colaterais, trauma e maior facilidade de aplicação. A próton-terapia reduziu a incidência esperada de câncer secundário rádio-induzido para os pacientes com rabdomiossarcoma por um fator maior ou igual a 2 e por um fator entre 8 e 15 vezes em pacientes com meduloblastoma, se comparada com feixes de fótons conformacionais ou de intensidade modulada. Isto representa um argumento adicional para indicação da próton-terapia em oncologia pediátrica [36].

Alguns tumores infantis são imediatamente indicados para tratamento com PT [36, 37, 38, 39] devido ao metabolismo peculiar e às características clínicas de tratamento, isto é, menor tempo de exposição e menor número de sessões.

O melanoma ocular é um tumor tratável com sucesso notável pela PT [34, 40]. Outros tratamentos prejudicam muito a acuidade visual do paciente. Este tipo de tumor freqüentemente está associado ao surgimento de metástases. Em linhas gerais, após 10 anos de verificações, a próton-terapia apresentou um bom controle tumoral, preservou a estrutura ocular e a acuidade visual para metade de pacientes e se mostrou como a melhor opção de tratamento para este caso.

Ainda, a referência [41] indica os seguintes distúrbios para tratamento preferencial por próton-terapia: cordomas e condrossarcomas da base do crânio, tumores oculares, AVM, tumores de próstata e dos seios paranasais.

Considerando os dados epidemiológicos e que a tecnologia de construção de centros de próton-terapia ou de HT é muito mais cara que a RT convencional, é saliente a necessidade de coordenação de pesquisas cooperativas.

Tumores de esôfago, gástricos e de pâncreas não apresentaram resultados tão animadores quanto outros [42].

A capacidade dos feixes de prótons limitarem a dose no paciente, fora da região pretendida no tratamento, deve fazer deste tipo de irradiação ser preferível para essas condições em breve.

2.4.3 Encaminhamento de pacientes para próton-terapia

Conforme muda a relação custo/benefício e a experiência do centro de tratamento, alteram-se as proporções de pacientes encaminhados. Tumores de base do crânio, paravertebrais e alguns infantis entre outros, já tem indicação imediata de próton-terapia ou HT em centros que a dispõem.

Um trabalho recente, realizado na Suécia, sobre pacientes selecionados para próton-terapia indica que mais de 2000 deles tem relação custo/benefício suficiente para o justificar o custo maior. Esta proporção é de 14-15% de todos pacientes irradiados anualmente naquele país [43]. Na Áustria este valor é de 14% [44]. Estes casos compensariam os custos maiores.

2.4.4 Custos, políticas e expectativas envolvendo a próton-terapia

O tema custo/benefício é central atualmente na literatura sobre próton-terapia. Está na maior parte dos trabalhos científicos sobre próton-terapia em 2005. Primordialmente o foco das pesquisas eram validações clínicas, demonstrações da eficácia da técnica. Como a técnica obteve comprovação de sua eficácia, agora o problema do custo emergiu, visando implantação e “massificação” da técnica. A partir daí surgem desdobramentos em diversos aspectos, principalmente no aspecto técnico, que aprofundam a discussão de uma maneira inesperada.

Para se entender porque o custo é tão alto talvez seja útil uma breve explicação a respeito de como é formado o feixe de prótons.

Logo no início do processo os prótons iniciam sua trajetória num injetor, submetidos

a um campo elétrico. Nesse campo, átomos de hidrogênio são separados eletricamente em elétrons e prótons. Estes prótons são enviados para um tubo a vácuo dentro de um pré-acelerador, onde a energia é aumentada até dois milhões de eV (2 MeV). Os prótons seguem no tubo de vácuo e iniciam sua jornada de alta velocidade, neste caso, no síncrotron. Esta jornada é circular (numa estrutura chamada de anel), controlada pelos campos eletromagnéticos e os prótons percorrem o anel do síncrotron cerca de 10 milhões de vezes por segundo. Em cada volta percorrida, uma cavidade de radiofrequência dentro do anel entrega mais energia aos prótons até um total de 70 a 250 milhões de eV, o suficiente para atingir a profundidade desejada dentro do corpo do paciente. Após serem ejetados do síncrotron, os prótons se movem através de um sistema de transporte de feixe, seguindo no tubo de vácuo através de uma série de guias e magnetos focalizantes que conduzem o feixe para as salas de tratamento.

Cada sala de tratamento tem um sistema que direciona o feixe para o paciente. O sistema monitora o feixe até sua entrada na pele do paciente e a profundidade do pico de Bragg, para conformar (contornar) o tamanho e forma do tumor e o volume de risco de espalhamento do tumor, de acordo com o plano designado pelo médico. Os tamanhos dos campos médicos podem ser estendidos até 40 por 40 cm².

O sistema de entrega do feixe é o último dispositivo antes da sua entrada na pele do paciente. Ali se forma a distribuição tridimensional do feixe. Quando se calculam os parâmetros do feixe (velocidade, forma e fluxo), os equipamentos responsáveis pelo tratamento consideram a localização e forma do tumor, a densidade e a profundidade para formá-lo corretamente.

Toda a instalação é controlada por computadores equipados com medidas de segurança que garantem que os pacientes recebam os tratamentos prescritos corretamente. O acelerador, o sistema de transporte do feixe, e as saídas de cada feixe são controlados por computadores. Também verificam a identificação do paciente, seu plano de tratamento e direcionam o sistema para entregar o feixe adequado automaticamente, sem haver risco de falha humana neste processo.

Dada a atual tecnologia de aceleradores, o custo de próton-terapia é muito menor, se comparado a outras partículas pesadas carregadas, tais como píons, íons de hélio ou de carbono.

Uma nova tecnologia está começando a se inserir neste contexto. É a formação de feixes de prótons por laser [45, 46]. Esta tecnologia, a base de plasma, é uma maneira promissora e de vanguarda nesse campo de aplicação. Provavelmente impulsionará ainda mais a técnica da próton-terapia.

Os benefícios apresentados pela próton-terapia estão associados a um custo alto dos aceleradores tradicionais. Este cenário pode se alterar com a tecnologia de plasma. Mas, atualmente, para se disponibilizar uma instalação de próton-terapia é necessário um alto investimento e no projeto devem ser consideradas as necessidades mais diversas, que passam pela engenharia civil e arquitetura particulares dessa construção, a engenharia do acelerador (que exige instalações elétricas e hidráulicas específicas) e finalmente a parte médica e de física-médica [19].

Devido à complexidade e custos, muitas vezes é feita a opção de se adaptar um centro de pesquisas físicas de partículas para ter um feixe para uso clínico. De 1954 até 1990 todos pacientes foram tratados usando aceleradores originalmente projetados para pesquisas de física nuclear ou RT de nêutrons. Em alguns casos o tempo de disponibilidade do feixe era limitado, o que restringia o número de pacientes e também a duração dos tratamentos. Em 1990, o centro médico da universidade de Loma Linda (LLUMC) nos EUA, inaugurou a primeira instalação para uso clínico. Atualmente todas as salas possuem gantries⁴ rotativos e macas de tratamento robotizado. Isto permite uma irradiação do paciente sob praticamente qualquer ângulo [41].

Além dos fatores clínicos que importam na triagem do pacientes, existem outros, tais como: demografia oncológica, necessidade da população local, energia do acelerador disponível, disponibilidade de feixe, complexidade do tratamento [41].

⁴Gantries é plural de gantry. É a palavra corrente no jargão de RT para designar o dispositivo que direciona o ângulo sob o qual o paciente será irradiado, já na sala de tratamento.

Há uma ênfase no fato de que instalações exclusivas de uso clínico são preferíveis [30]. Esta demanda por aceleradores clínicos é bastante comum no cenário da próton-terapia. Até poucos anos, mais da metade dos centros de tratamento de próton-terapia ainda usavam aceleradores de pesquisas físicas, o que reduzia o tempo e a disponibilidade do feixe.

Atualmente, as terapias com partículas pesadas são necessariamente mais caras que a RT convencional (campos magnéticos mais intensos, maior espessura de concreto, mais treinamento dos recursos humanos envolvidos).

A instalação de um novo centro de próton-terapia incluindo um cíclotron, 2 gantries, mais um feixe fixo, por exemplo, operando numa taxa de 1000 pacientes atendidos por ano, representa um investimento de mais de 50 milhões de euros [1]. Este valor se refere a uma realidade europeia.

A RT está consolidada, por isso seus custos já estabilizaram. Para próton-terapia os custos ainda diminuirão pelo menos em 25% nos próximos 10 anos, porque os custos de inovações tecnológicas serão drasticamente reduzidos, não haverá alterações significativas de engenharia e as empresas competirão. Além disso o gasto com o treinamento pessoal tende a diminuir. Os gastos com financiamento são muito maiores para próton-terapia pois é uma proposta mais nova, mas também devem diminuir. O tempo para o tratamento com próton-terapia ainda é maior, uma vez que o posicionamento do paciente e o tempo de feixe, são maiores. Assim, quanto mais horas por dia o feixe estiver em operação, mais barato serão os custos finais. O uso de dois gantries também torna o tempo menor (otimiza o tempo), diminuindo ainda mais o custo por feixe e fração de tratamento. Quanto maior se tornar o porte da instalação mais barato será o tratamento [47].

Além disso, a próton-terapia precisa dispor de cerca de metade dos campos que a IMRT precisa, reduzindo o custo comparativo entre estas, pois o tempo gasto durante o tratamento diminui. E a previsão é o que o tempo de uma sessão de tratamento se torne o mesmo para as duas.

As tecnologias disponíveis para próton-terapia também podem alterar estes valores.

O número de frações de próton-terapia também tende a diminuir e ser otimizado pelo aumento de dose por fração.

A próton-terapia não foge à regra para o caso de câncer de mama [48, 49]. Entretanto este resultado pode ser compensador para pacientes com alto risco cardíaco ou com problemas pulmonares. A próton-terapia reduz problemas cardíacos em cerca de 76% dos casos. Este valor pode ser estendido para outros distúrbios cardiovasculares. No que se refere a complicações pulmonares, a próton-terapia reduz problemas em 96% dos casos [49, 50]. Comparando a mortalidade cardíaca, a RT comum oferece, no mínimo o dobro do risco que a próton-terapia e para problemas pulmonares apresenta resultados de mais de 90% de sucesso. A relação custo/benefício depende fortemente da possibilidade de uma seleção apropriada dos grupos de risco. Embora estas análises estejam sujeitas a muitas incertezas, estes resultados ainda indicam que a tecnologia da próton-terapia merece investimentos.

Recentemente foi publicado um trabalho abrangente (contando com 130 aspectos envolvidos no processo inteiro), tratando de todos aspectos envolvendo custos [47]. Um ponto especialmente interessante são as projeções feitas neste sentido. Atualmente a PT custa cerca de 2,4 vezes mais que a RT convencional, mas a previsão é que este valor diminua muito nos próximos anos, com a difusão da técnica e chegue ao intervalo de 1,6 a 1,3. Este cenário é o caso dos EUA e Europa. Também considera-se que não haverá alterações econômicas significativas.

Um aspecto interessante nesse cenário é que a disponibilidade de uma tecnologia como a próton-terapia atrai mais pacientes para o centro de tratamento, interessados num tratamento de ponta. As outras clínicas de RT comum podem sofrer diminuição de pacientes, pois a expectativa criada é de que o centro com próton-terapia seja mais (moderno e) eficiente. Estes pacientes atraídos também podem ser encaminhados à RT comum e não serem casos indicados para próton-terapia. Além disso usarão outros serviços. O serviço de CT é um deles. Provavelmente o mais afetado. O volume e necessidade de precisão de diagnósticos aumentariam muito.

Outros aspectos envolvidos neste custo são [1]:

- O número de frações ou seções de tratamento depende do protocolo médico (seria uma única fração para irradiações estereotáxicas; 4 ou 5 frações para tratamentos oftalmológicos, contra pelo menos 10 para um tratamento com fótons equivalente a um tratamento simples com prótons e 40 frações para haver equivalência a um tratamento de alta dose com prótons).
- Os cíclotrons ou síncrotrons podem operar cerca de 25 anos, contra 10 a 15 anos dos linacs⁵.
- A utilização do feixe pode ser otimizada fora do horário de atendimento clínico, na produção de radioisótopos ou irradiação para caracterização de materiais.
- A logística gasta com paciente representa metade do custo para tratamento com RT convencional.

Comparada com a IMRT de fótons, a limitação orçamentária da próton-terapia é escalonada pelo “mercado” em termos de eficiência de pesquisa e desenvolvimento: muito desenvolvimento é exigido para poucas instalações. Ou seja, a eficácia da próton-terapia tem que ser demonstrada conclusivamente para justificar os custos altos.

Os custos envolvidos neste processo também têm de ser avaliados num aspecto mais amplo. Se o custo com este tratamento é maior, por outro lado, o aumento do controle local e a sobrevida maior dos pacientes diminuem os gastos com terapias paliativas e reincidência. Além disto, as cirurgias, que são muito mais caras que todos outros tratamentos, também podem ser evitadas.

A disponibilidade de uma instalação de próton-terapia não deve ser encarada como uma subtração de recursos para o desenvolvimento de outras técnicas, e sim ser uma alternativa paralela a estas.

⁵Aceleradores lineares.

Em todo o mundo existe interesse no desenvolvimento da HT como ferramenta conformacional em RT. As muitas inovações técnicas e organizacionais fazem com que o principal desafio desta terapia seja alcançar uma rotina de tratamento.

Os Estados Unidos possuem uma associação nacional para próton-terapia, a Associação Nacional de Próton-Terapia (NAPT). O feixe de prótons foi aprovado pelo órgão americano responsável e, através de acordos com a NAPT, mais de 150 seguros e planos de saúde passaram a cobrir a próton-terapia. Há previsão do funcionamento de cinco instalações para próton-terapia ainda este ano naquele país [51].

O panorama da próton-terapia está sendo ampliado rapidamente na Europa. Dois grupos foram criados: ESTRO (Sociedade europeia de radiologia e oncologia terapêutica) e ENLIGHT (Rede europeia para terapia com íons leves), trabalhando conjuntamente e envolvidas também com a HT. Diversos países da Europa já têm suas instalações e outros países (Áustria, Itália e Suíça) têm projetos de instalações clínicas em andamento.

A Itália está se inserindo nesse contexto de maneira arrojada. Seu Ministério da Saúde tem um órgão específico, o CNAO (Centro nacional de HT oncológica) para este assunto. Seus recentes investimentos permitirão a construção de três salas de tratamento. O complexo também contará com CT, MRI, PET e CAP (consultar Lista de Abreviaturas) para complementação total dos tratamentos. Estes equipamentos atenderão à demanda de tratamentos à base de hádrons em toda a Itália. Cabe ressaltar que serão feixes de prótons e não de outros hádrons [30].

A Áustria tem sua Sociedade de Radiooncologia (OEGRO), que conta com o projeto MedAustron. Uma questão que ainda resta é a competição entre próton-terapia e HT. Os íons de carbono depositam uma dose maior no tumor, mas estariam sujeitos a uma dose secundária maior. Além disso, os custos são muito maiores que para próton-terapia. A instalação MedAustron pretende fazer esta comparação [44].

Na Alemanha está o projeto mais avançado dentre os existentes, é uma colaboração entre o GSI e NKFZ à base de feixes de prótons e também de íons de carbono.

A demanda e crescimento da próton-terapia tende a aumentar. Uma projeção revela um crescimento exponencial que atingirá o máximo em cerca de 15 anos [52].

O Brasil ainda está fora deste cenário, pois esta técnica ainda não é acessível, talvez pelos altos custos. A importação desta tecnologia também apresentaria custo especialmente elevado, devido à localização em relação a outros centros. Isto torna importante uma ampla divulgação da HT entre físicos, físicos-médicos, comunidade oncológica e população, para dar início a um movimento de inserção do Brasil nesta tecnologia. Isto salvaria vidas, diminuiria o sofrimento de muitos pacientes, melhoraria sua qualidade de vida, além de diminuir custos com quimioterapia e cirurgias profundas, que são tratamentos mais caros que aplicações de próton-terapia.

Numa outra avaliação [49] foram estimados os custos totais e também o custo anual revertido em qualidade de vida para quatro tipos de câncer: mama esquerda, próstata, meduloblastoma infantil e um grupo de cabeça e pescoço juntos. Neste cenário a próton-terapia teria uma relação custo/benefício compensadora, embora seja um estudo sujeito a muitas incertezas.

Cabe uma análise adequada na relação de cada caso de custo/benefício, pois a próton-terapia é efetivamente mais cara [47].

A transferência mútua de tecnologia entre terapias conformais torna possível aumentar a qualidade dos tratamentos e consolidam a HT no arsenal terapêutico no combate ao câncer.

A disponibilização de centros de próton-terapia/HT permite atingir um padrão de excelência, se comparado com todas as outras técnicas em termos de validação clínica. A seletividade física e biológica é apresentada como característica intrínseca das partículas carregadas. É necessário enfatizar que devido a estas características, técnicas como RT conformal tridimensional (3D-CRT) e IMRT mesmo modificando e modulando os raios-X não apresentarão total equivalência em termos de distribuição de dose física ou biológica [30].

Tabela 2.5: Instalações de PT que estão sendo construídas [53].

<i>Instalações</i>	<i>Previsão de Inauguração</i>	<i>Localização</i>
RPTC	2006	Alemanha
PSI	2006/2007	Suíça
NCC	2006	Coréia
FPTI	2006	EUA
Med-AUSTRON	2010	Áustria
Trento	2010	Itália
CNAO (Milão)	2010	Itália
GSI	2007	Alemanha
iThemba Labs	2009	África do Sul
RPTC (Koeln)	2009	Alemanha
WPE (Essen)	2009	Alemanha
MDAC (Houston)	2006	EUA
CPO	2010	França

2.5 Grandezas Dosimétricas

A principal grandeza de interesse pra fins de radioterapia é a *Dose Absorvida*. A dose absorvida é dada pela energia média depositada pela radiação ionizante na matéria de massa dm , num ponto de interesse:

$$D = d\bar{\varepsilon}/dm.$$

onde $d\bar{\varepsilon}$ é a energia média depositada em J e dm é dada em kg .

Para partículas carregadas a grandeza é a energia convertida por unidade de massa, cema, C (sigla em inglês para energia convertida por unidade de massa):

$$C = dE_c/dm$$

também em J/kg . C representa a energia perdida pelas partículas carregadas, exceto elétrons em todas as interações eletrônicas na matéria de massa dm .

Para o caso de uma distribuição de fluência em energia a grandeza cema será dada por:

$$C(E) = \int \Phi_E(E) \left[\frac{S(E)_m}{\rho} \right] dE$$

dada em J/kg , onde $\Phi_E(E)$ é a fluência em $m^{-2}J^{-1}$ para uma energia E e $\frac{S(E)_m}{\rho}$ é o poder de freamento de massa eletrônica para o meio m , que por sua vez é a taxa de variação da energia com a penetração no meio de densidade ρ e que pode ser representado por:

$$\frac{S}{\rho} = \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$$

em $m^2 J/kg$, com $\frac{dE}{dx}$ sendo a energia depositada por unidade de trajetória.

A grandeza fluência é definida como o quociente do número de partículas incidentes dN sobre uma esfera de secção de área da :

$$\Phi = dN/da$$

em m^{-2} [54].

Embora a grandeza dosimétrica adequada para o cálculo com prótons seja a grandeza cema, considera-se o cálculo da dose absorvida, na RT. Ambas são idênticas, caso seja desprezada a contribuição dos raios delta. Como esta contribuição é pequena, o equilíbrio do fluxo dessas partículas é rapidamente atingido. Por este motivo, dose absorvida e cema são consideradas as mesmas. Esta consideração é análoga a que ocorre entre *kerma* e dose absorvida quando há equilíbrio de partículas carregadas.

A dose na PT é definida em termos da dose efetiva. A dose efetiva é a dose física em Gray (J/kg) multiplicada pela RBE. A RBE é relativa à radiação de fótons de altas energias. O valor estipulado para a RBE é central para PT e a especificação da dose tem sido feita baseada numa RBE genérica, que não muda com a modulação do feixe, energia do feixe, ou tecido irradiado. As incertezas e variáveis são muitas, mas uma RBE de 1,1 pode ser adotada, de forma razoável [24].

Capítulo 3

Aplicação do modelo MCMC à Próton-terapia

No desenvolvimento deste trabalho computacional utilizamos apenas programas de distribuição gratuita em todas as etapas. Para os cálculos foram usados compiladores Fortran. No presente capítulo será feita uma descrição dos principais aspectos teóricos empregados na extensão do modelo utilizado anteriormente para física nuclear de altas energias para a obtenção de resultados de interesse em aplicações médicas dos feixes de prótons.

3.1 Método de Monte Carlo

Após a Segunda Guerra Mundial, S. Ulam e J. von Neumann criaram o método, que viria a ser conhecido como método de Monte Carlo, para o desenvolvimento de novas armas.

Apesar de ter sido uma ferramenta inicialmente desenvolvida para projetar armas, seus resultados não foram empregados em conflitos armamentistas. Em vez disto os cientistas exploraram o método para beneficiar a sociedade, entre eles especialmente as áreas de saúde e setores relacionados. Por exemplo, os planejamentos de tratamento de

RT dependem, de alguma forma, de cálculos de Monte Carlo.

Indústria de entretenimento, ciências sociais, tráfego, crescimento populacional, teorias de probabilidade, matemática, economia, genética, ciências da radiação, RT, dosimetria, são áreas onde a técnica de Monte Carlo é uma ferramenta útil.

Outras vantagens do método de Monte Carlo: é amplo, versátil, é uma tecnologia inovadora, é intuitivo e faz a conexão entre experimentos e teorias abstratas [55].

3.2 Teoria utilizada para as reações próton-núcleo

Em Física Nuclear, algoritmos de Monte Carlo são empregados em larga escala para resolver os mais diversos problemas. Um deles trata do problema da colisão entre dois núcleos provocada nos mais potentes aceleradores. Para a faixa de energia próxima de 2 GeV/nucleon, a questão da interação entre os constituintes mais elementares dos núcleos-alvo e projétil passa a ser de vital importância na tentativa de explicar os fenômenos físicos observados (este ramo da pesquisa científica em Física Nuclear é conhecido como *fenomenologia*¹). Para tratar o transporte dos nucleons do núcleo composto formado durante a reação nuclear, foi desenvolvido no início dos anos 80 o *Modelo de Cascata Intranuclear* [56]. Posteriormente, este modelo sofreu diversas modificações sendo uma delas proposta por GONÇALVES e colaboradores [57]. Nesta abordagem, a distribuição de nucleons nos núcleos participantes da reação é governada segundo uma distribuição de gás degenerado de Fermi, enquanto as colisões intranucleares dão-se considerando sempre o princípio de exclusão de Pauli. Para satisfazer este princípio é considerada a disponibilidade do espaço de fase para as partículas envolvidas. Estas considerações fazem com que o modelo inicialmente clássico contemple aspectos quânticos e se torne mais próximo da realidade.

Estas distribuições são consideradas da seguinte forma:

¹A fenomenologia descreve o comportamento global de um sistema físico a partir da determinação de alguns de seus observáveis. Não atua da mesma forma que a física teórica tradicional, pois limita-se a modelar sistemas.

- Distribuição de Fermi: a cada nucleon é atribuído um *momentum*, \vec{p} , com coordenadas espaciais p_x , p_y e p_z e módulo máximo p_F , isto é, o *momentum* de Fermi máximo é definido através da equação:

$$p_F = \sqrt{E_F(E_F + 2m_0)} \quad (3.1)$$

com

$$E_F = \frac{48,159}{m_0 r_0^2} \quad (3.2)$$

onde m_0 e $r_0 = 1,12$ fm são dois parâmetros que controlam a massa livre e o raio de um nucleon, respectivamente. Definido o *momentum* de Fermi para a distribuição, cada coordenada p_i é obtida a partir de um sorteio uniforme em uma esfera de Fermi de raio p_F . Sendo assim, cada nucleon tem um módulo de *momentum* dado por um sorteio uniforme dentro desta esfera tal que o módulo do *momentum* é escrito como $|p| = p = p_F \sqrt[3]{x}$, sendo x um número aleatório uniformemente distribuído entre 0 e 1. A raiz cúbica na expressão anterior é obtida quando do cálculo da distribuição acumulada para determinar a probabilidade de se encontrar um nucleon com *momentum* entre p e $p + dp$.

- Distribuição no Espaço de Fase: neste caso é atribuída uma célula hipercúbica ao sistema em colisão definida como $dx \times dy \times dz \times dp_x \times dp_y \times dp_z$, onde $dx = dy = dz = r_0$ e $dp_x = dp_y = dp_z = \bar{p}$ com \bar{p} dado pelo Princípio de Incerteza de Heisenberg como $\bar{p} = h/r_0 = 1097,6224$ MeV/c. Sendo assim, após o cálculo do quadri-vetor (\vec{p}, E) de cada partícula após cada processo intranuclear, considerando as condições cinemáticas daquela interação, verifica-se se as partículas envolvidas na interação não partilham o volume hipercúbico com nenhuma outra partícula do sistema (este teste é realizado apenas para aquelas partículas de mesmo isospin que as envolvidas na interação intranuclear). No presente trabalho, o princípio de exclusão de Pauli foi considerado como um aprimoramento daquilo que tem sido empregado em modelos de cascata convencionais. Imediatamente após o processamento das colisões, averiguamos a disponibilidade do espaço

de fase na vizinhança do estado final das partículas envolvidas na colisão. Esta vizinhança é estabelecida assumindo-se células cúbicas de aresta h , definido um volume no espaço de fase igual a h^3 , em torno do estado final de cada partícula. Caso a ocupação da célula seja superior a $(2S + 1)(2I + 1)$ partículas fermiônicas da mesma espécie, a colisão é proibida (S e I são os graus de liberdade de spin e de isospin, respectivamente, das partículas) [6].

Para iniciar a simulação da reação entre o feixe de prótons e os núcleos que compõem o tecido humano é necessário estabelecer a configuração de ambos. O comportamento do feixe de prótons nas reações varia com a sua energia (outros parâmetros são conhecidos, como a massa, carga, isospin, etc). No que concerne aos núcleos, o problema é maior, pois não há solução fechada que os descrevam, apenas modelos. Será atribuído a cada núcleo um potencial que mantém os nucleons confinados. Este assunto será mais detalhado ainda neste capítulo.

A simulação é realizada no referencial do núcleo alvo, usando uma transformação de Lorentz para as partículas do feixe. A evolução temporal do processo ocorre em intervalos de tempo Δt , determinando em cada instante t o par ij , que possui a menor distância de aproximação d_{ij} . Em termos de seção de choque de interação entre as partículas i e j , σ_{ij} , estabelecemos que sempre que a máxima aproximação para o par ij for inferior a $\sqrt{\sigma_{ij}/\pi}$, este par estará colidindo no instante correspondente t_{ij} dado por:

$$t_{ij} = -\frac{\vec{r}_{ij}^0 \cdot \vec{v}_{ij}}{2\vec{v}_{ij}^2} \quad , \quad (3.3)$$

sendo $\vec{r}_{ij}^0 = \vec{r}_i^0 - \vec{r}_j^0$ a distância relativa e $\vec{v}_{ij} = \vec{v}_i - \vec{v}_j$ a velocidade relativa entre as partículas i e j no instante inicial t_{ij}^0 .

As colisões são tratadas como um processo instantâneo e o estado final dos bárions do sistema é obtido por um sorteio sobre a distribuição de ângulo do processo de espalhamento próton-próton experimental e através da conservação do quadri vetor energia-momentum. Em seguida é feita a evolução do sistema para um novo instante $t_{ij} +$

Δt , verificando-se a seção de choque de espalhamento, e por fim, processando a colisão. Estes processos repetem-se até que a condição de término seja alcançada. Esta condição é determinada por testes que indicam que o estado estacionário foi alcançado. Este processo é iterado para haver uma estatística confiável [58]. O número de iterações (histórias) também é determinado através de testes.

Os primeiros cálculos realizados eram de processos elásticos, mas evoluíram para a inclusão de processos inelásticos [6]. O presente trabalho é baseado nos princípios fundamentais deste, preservando as leis de conservação, mas com alterações, por se tratar de baixas energias e núcleos leves, onde o campo médio é usado como a forma de abordagem deste problema, pois há vários nucleons envolvidos no processo.

Inicialmente, o *momentum* de Fermi para os nucleons foi contemplado nos primeiros cálculos de cascata desenvolvidos por CUGNON [56]. Embora torne o modelo mais apropriado do ponto de vista quântico para as partículas fermiônicas observadas nos núcleos, considerar o *momentum* de Fermi para os nucleons traz consigo o problema da manutenção da coesão nuclear. O estabelecimento do núcleo em seu estado fundamental com raio fixo R , tendo em vista que os nucleons movem-se livremente, torna-se impossível na prática. Desta forma, a inclusão do *momentum* de Fermi obriga a imposição de um potencial de interação nucleon-nucleon que mantenha o sistema nuclear original coeso em seu estado fundamental.

O primeiro trabalho onde a ligação nuclear é introduzida, embora de forma bastante simplificada, deve-se a CAHAY e colaboradores [59]. De fato, neste trabalho os núcleos em colisão foram submetidos a um potencial confinante para os nucleons, sendo este potencial da ordem da energia média de Fermi mais a energia de ligação nuclear, ou seja, $V_0 \approx 40$ MeV. Na tentativa de inclusão dos efeitos de ligação nuclear foi introduzida uma mudança na relação de dispersão energia-*momentum*, fazendo com que os nucleons do sistema evoluam a um estado fora da camada de massa (“off-shell”). Para manter a cinemática relativística, Cahay introduziu a energia de ligação na forma de um campo escalar, resultando na lei de dispersão:

$$E^2 = p^2 + (m + V_e)^2 , \quad (3.4)$$

ou na forma de um campo vetorial, resultando em

$$(E - V_v)^2 = p^2 + m^2 , \quad (3.5)$$

onde $V_e = V_v = V_0$.

Os primeiros cálculos de cascata contemplaram apenas colisões elásticas entre os nucleons, reproduzindo os dados experimentais para espectro de distribuição angular de prótons. Mais tarde, foram incluídos os processos de espalhamento inelástico para as colisões nucleon-nucleon, já que, em experimentos cada vez mais exclusivos, foram medidas as multiplicidades de produção de diferentes partículas. As primeiras tentativas com o intuito de esclarecer a produção de píons através da formação de ressonâncias Δ incluíram os seguintes canais para uma reação bárion-bárion intranuclear:

$$N + N \rightarrow N + N , \quad (3.6)$$

$$N + N \rightarrow N + \Delta , \quad (3.7)$$

$$N + \Delta \rightarrow N + N , \quad (3.8)$$

$$N + \Delta \rightarrow N + \Delta , \quad (3.9)$$

$$\Delta + \Delta \rightarrow \Delta + \Delta , \quad (3.10)$$

$$\Delta \rightarrow N + \pi . \quad (3.11)$$

O processo 3.6 é o já mencionado espalhamento elástico nucleon-nucleon. A formação de ressonâncias Δ é introduzida no processo 3.7, enquanto que o processo inverso, isto é, sua absorção, é mostrada na equação 3.8. Os processos representados pelas equações 3.9 e 3.10 são espalhamentos elásticos entre N e Δ . O último processo, mostrado na equação 3.11, é a formação de píons a partir do decaimento da ressonância Δ . A massa de repouso das ressonâncias Δ envolvidas nestes processos segue uma distribuição de Breit-Wigner [6].

3.3 Massa efetiva

Uma maneira covariante de levar em conta um potencial confinante correspondente à ligação nuclear foi elaborada por MEDEIROS [12]. Os efeitos da ligação nuclear fazem-se presentes na massa efetiva atribuída a cada nucleon, que é afetada pelo recuo do núcleo residual. Assim, de acordo com o modelo proposto, os nucleons ligados apresentam-se com uma massa efetiva μ_i diferente da massa de repouso do nucleon livre, m_0 . Desta forma, toda partícula sujeita ao potencial nuclear terá um quadri-vetor energia-*momentum* dado por

$$P_i^* = (\mathbf{P}_i^*, \sqrt{\mathbf{P}_i^{*2} + \mu_i^2}) ,$$

sendo que, para o núcleo com A nucleons tem-se os seguintes valores para a energia e para o *momentum* total

$$E^* = \sum_{i=1}^A \sqrt{\mathbf{P}_i^{*2} + \mu_i^2} \quad \text{e}$$
$$\mathbf{P}^* = \sum_{i=1}^A \mathbf{P}_i^* .$$

Segundo a prescrição de Medeiros, durante a interação de um nucleon com a superfície nuclear, este nucleon sofre uma variação de *momentum* na direção radial no sistema de repouso do núcleo. Esta variação é calculada de forma que tanto *momentum* quanto energia sejam estritamente conservados para todas as partículas e, como consequência disto, a massa efetiva de cada partícula passa a ser uma variável dinâmica da reação.

A inovação teórica proposta neste trabalho consiste no uso desta massa efetiva dinâmica.

Antes da colisão todos os nucleons estão confinados. Após um próton atingir geometricamente a superfície de interação, há transferência de energia e *momentum* para a assembléia de nucleons. Caso a energia recebida por um destes nucleons for maior que sua energia de ligação, ele abruptamente é ejetado para fora da superfície de confinamento. Se a partícula interagente possuir carga, a barreira coulombiana é calculada

e então é sorteada a probabilidade de tunelamento. Assim, há uma alteração na massa desta partícula, agora livre. A energia e *momentum* do sistema fechado é conservada, havendo variação nos *momenta* individuais de cada partícula. Devido a esta alteração dos *momenta* individuais, há uma variação na massa das partículas ligadas. Este processo define a evolução temporal da massa efetiva.

3.4 Simulação

O formalismo descrito acima foi utilizado na confecção de um código computacional. A versão final do código consta de não apenas as reações apresentadas aqui, mas encerra numa versão completa os feixes de fótons, prótons e anti-prótons como projetis, sendo fótons e anti-prótons trabalhos realizados anterior e paralelamente a este, respectivamente [13].

O processo é resumidamente descrito por: escolha do feixe incidente, do núcleo incidente e energia envolvida, inclusão das probabilidades de interação entre feixe e núcleo (seções de choque) e leitura dos resultados desejados.

As colisões intranucleares são simuladas com todos os canais possíveis para a reação. Nesta etapa está o processamento da colisão bárion-bárion e bárion-méson. Os bárions são: próton, nêutron, Σ , Λ , as ressonâncias Δ , N^* e N' . Os mésons são os Π . Estas interações são tratadas como uma cascata de problemas de dois corpos. Tudo se processa sob as leis da mecânica quântica: quem interage são as funções de ondas das partículas. Estas reações estão no espaço de fase de 6 dimensões (*momenta* e coordenadas espaciais são tridimensionais). A interação processada computacionalmente por sorteio dentro desse espaço de fase fornece o estado final das partículas resultantes.

O código é organizado em subrotinas. O Fortran permite qualquer ordem entre suas subrotinas. Estas subrotinas estão listadas na Tabela 3.1 e serão descritas de maneira resumida.

O código numérico possui uma subrotina principal onde as histórias são contadas e

incrementadas, uma para descrever o feixe e o núcleo-alvo, uma para processar a cascata intranuclear e por fim, uma subrotina para acumular as variáveis transitórias para posterior apresentação dos resultados. A seguir as subrotinas são listadas e comentadas.

- *Main*: subrotina que estrutura o código, organizando a ativação e seqüência das demais.
- *End collision*: finaliza a reação através de um tempo de corte de 200 fm/c obtido estatisticamente. Os observáveis não chegavam a variar mais de 1% na escala temporal após este valor.
- *Least squares*: a temperatura é obtida a partir do ajuste por mínimos quadrados da distribuição de *momentum* em instantes específicos da reação.
- *Results*: os resultados dos observáveis são organizados aqui.
- *Time collision*: nesta subrotina são calculados os instantes de interação entre os pares de bárions a partir das seções de choque de interação e da distância de máxima aproximação.
- *Time surface*: controla o instante de interação entre os bárions do sistema e a superfície nuclear efetiva.
- *Time pisurface e kasurface*: controla o instante de interação entre píons e káons e a superfície nuclear efetiva.
- *Beam*: define o feixe incidente e também o núcleo alvo.
- *Ran 3*: é o gerador de números aleatórios [58].
- *Cross section*: calcula as seções de choque para todos processos binários envolvendo interações elásticas e inelásticas entre bárions e entre bárions e mésons.

Tabela 3.1: Subrotinas que compõem o código numérico.

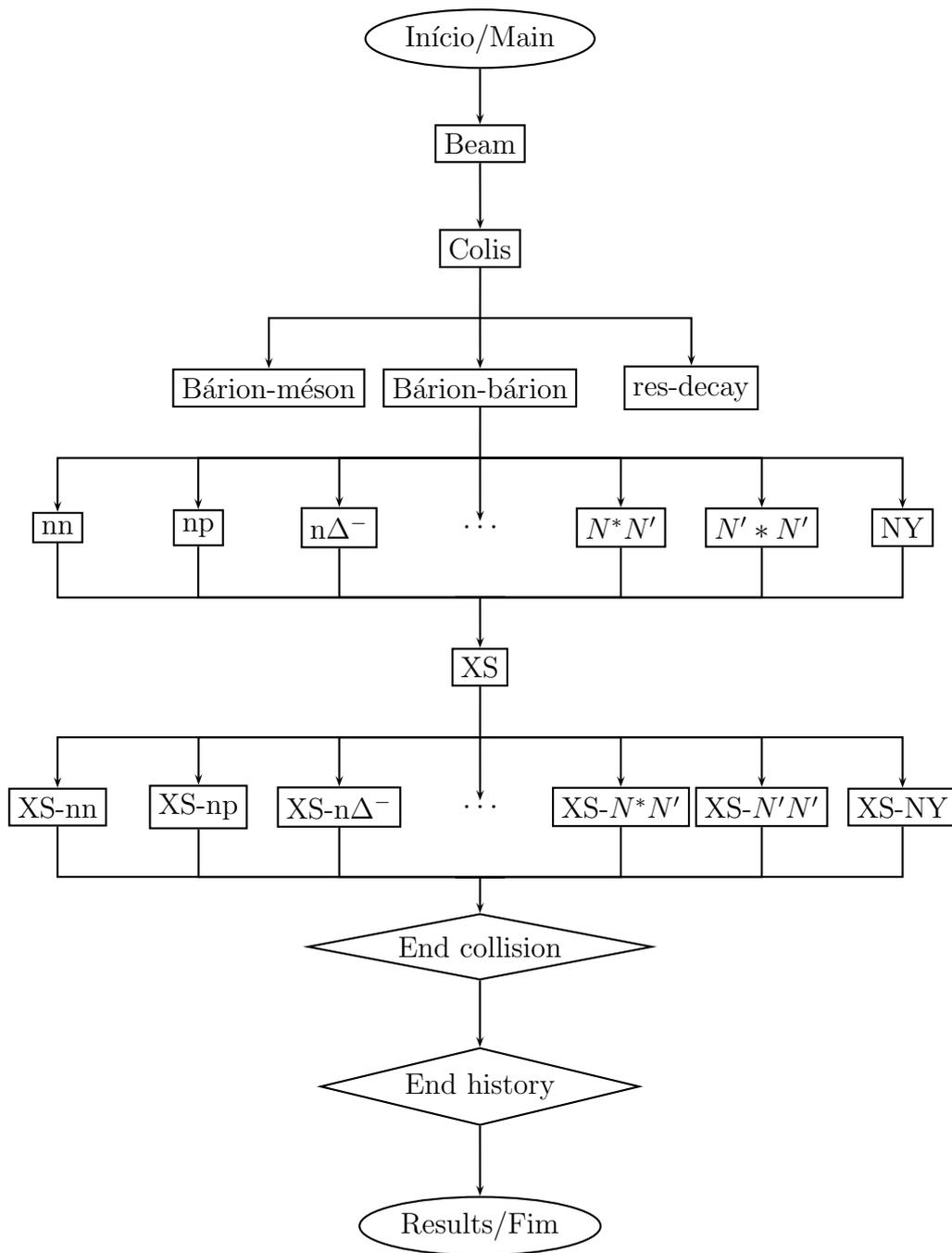
<i>Subrotinas (1 a 22)</i>	<i>Subrotinas (23 a 44)</i>	<i>Subrotinas (45 a 64)</i>
Main	Surface	Proton Δ^0
End collision	Pion surface	Proton Δ^+
Least squares	Kaon surface	Proton Δ^{++}
Results	Penetrability	Proton N^{*0}
Time collision	Reflection	Proton N^{*+}
Time surface	Pion reflection	$\Delta \Delta$
Time pisurface	Kaon reflection	ΔN^*
Time kasurface	Refraction	$N^* N^*$
Beam	Pion refraction	Nucleon hyperon
Ran3	Kaon refraction	Boost
Cross section	Eff mass	Inverse boost
Elast cross section	b b col	Rotation
Hyper elast cross section	Neutron neutron	Inverse rotation
Δ cross section	Neutron proton	Lorentz direct
N^* cross section	Neutron Δ^-	Lorentz inverse
Pin Δ cross section	Neutron Δ^0	Mass time Δ
Pin N^* cross section	Neutron Δ^+	Mass time N^*
Chanel	Neutron Δ^{++}	T col
Colis	Neutron N^{*0}	Arsinh
Kaon scattering	Neutron N^{*+}	Fermi dist
Decay	Proton proton	—
Pion nucleon	Proton Δ^-	—

- *Elast cross section*: cálculo da seção de choque para espalhamento elástico bárion-bárion. Esta subrotina é acionada pela subrotina anterior.
- *Hyper elast cross section*: cálculo da seção de choque para espalhamento elástico bárion-híperon. Esta subrotina também é acionada pela subrotina “cross section”.
- Δ *cross section*: cálculo da seção de choque de produção de ressonâncias Δ em interações bárion-bárion.
- N^* *cross section*: cálculo da seção de choque de produção de ressonâncias N^* em interações bárion-bárion.
- *Pion n Δ cross section*: cálculo da seção de choque para a formação de ressonâncias Δ a partir da interação entre Π e nucleons.
- *Pion n N^* cross section*: cálculo da seção de choque para a formação de ressonâncias N^* a partir da interação entre Π e nucleons.
- *Chanel*: define o canal de saída na interação primária para feixes de fótons.
- *Colis*: esta é a subrotina onde processam-se as colisões intranucleares, realizando a cascata intranuclear desde o instante inicial até 200 fm/c.
- *Kaon scattering*: aqui são processadas as reações de espalhamento de káons.
- *Decay*: processa o decaimento de ressonâncias Δ e N^* .
- *Pion nucleon*: processa a interação entre pión e nucleon.
- *Surface*: aqui são processadas as interações de bárions com a superfície nuclear, definindo se o canal a ser seguido é o de reflexão ou de refração, através da superfície. Neste último caso, o processo físico resultante é a emissão de partículas.
- *Pion e kaon surface*: interação de píons e káons com a superfície.

- *Penetrability*: cálculo da penetrabilidade de barreiras para partículas carregadas interagentes com a superfície.
- *Reflection*: processamento da interação de bárions com a superfície através de uma imagem pictórica do processo de reflexão.
- *Pion e kaon reflection*: processamento da reflexão de píons e káons com a superfície.
- *Refraction*: processamento da refração de bárions através da superfície nuclear efetiva.
- *Pion e kaon refraction*: processamento da refração de píons e káons através da superfície nuclear efetiva.
- *Eff mass*: determinação iterativa da massa efetiva do sistema.
- *B B col*: interações individuais entre bárions.
- Interações de dois corpos entre: *Neutron e: proton, Δ^- , Δ^0 , Δ^+ , Δ^{++} , N^{*0} , N^{*+} ; Proton e: proton, Δ^- , Δ^0 , Δ^+ , Δ^{++} , N^{*0} , N^{*+} ; Δ e Δ , N^* ; $N^* N^*$ e finalmente entre *Nucleon e hyperon*: aqui é feita a determinação estocástica do processo que ocorrerá. Pode ocorrer processamento elástico, ou produção de partícula, ou transmutação dos nucleons primários em outros bárions.*
- *Boost*: faz o “boost” de Lorentz para a transformação.
- *Inverse boost*: realiza a transformação inversa.
- *Rotation*: faz a rotação entre os referenciais inerciais.
- *Inverse rotation*: faz a rotação inversa entre os referenciais inerciais.
- *Lorentz direct*: transformação de Lorentz direta, de um sistema inercial para outro.

- *Lorentz inverse*: transformação de Lorentz inversa.
- *Mass time Δ e N^** : determinação da massa e da meia-vida das ressonâncias a partir de uma distribuição de Breit-Wigner.
- *T col*: distribuição angular de nucleons emitidos a partir da distribuição experimental.
- *Arsinh*: função arco seno hiperbólico.
- *Fermi dist*: distribuição de Fermi para os nucleons do núcleo alvo.

Segue um fluxograma, visando melhor representar a conexão entre as subrotinas (XS quer dizer seção de choque).



As reações entre próton e núcleo foram simuladas para os núcleos mais abundantes, tanto na composição de tecidos humanos quanto em materiais usados na dosimetria e também a platina, que está presente em próteses. São eles: C, N, O, P, K, Ca e Pt. Estes núcleos estão presentes tanto na composição verdadeira dos tecidos quanto

Tabela 3.2: Composição dos principais materiais usados na dosimetria de prótons [60].

<i>Elemento</i>	<i>Água líquida</i>	<i>PMMA</i>	<i>Poliestireno</i>	<i>Água sólida WT1</i>
H	0,1119	0,0805	0,0774	0,0810
C	—	0,5998	0,9226	0,6720
N	—	—	—	0,0240
O	0,8881	0,3196	—	0,1990
F	—	—	—	—
Cl	—	—	—	0,0010
Ca	—	—	—	0,0230
Br	—	—	—	—

nos materiais dos fantomas, variando apenas na proporção. Os demais têm proporção muito pequena ou são desprezíveis.

No que se refere a composição de materiais utilizados em dosimetria de prótons, os materiais de referência e sua composição estão na Tabela 3.2. A água é o material mais indicado para dosimetria de prótons e é composta de quase 90% de O. Os outros materiais, tem contribuição predominante do C e do O (cerca de 60% e 20%, respectivamente). O Cl também está presente nos materiais menos utilizados, mas de maneira desprezível (menos de 1%). O Br está presente apenas na água plástica, que não é um fantoma recomendado na dosimetria de prótons, além de apresentar uma proporção sempre menor que 0,03% em todos elementos. O H não pode ser contemplado em nossos cálculos e de qualquer forma, não é o elemento predominante [60].

No que se refere à composição de tecidos biológicos, os elementos simulados podem ser combinados, fornecendo indícios sobre o comportamento de cada tecido de interesse individualmente. O potássio foi incluído na simulação para o caso de interesse da composição de tecidos verdadeiros.

Capítulo 4

Resultados

Os resultados foram obtidos para os seguintes elementos: C, N, O, P, K, Ca e Pt (carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, potássio, cálcio e platina) e são apresentados para energias incidentes igualmente distribuídas entre 50 e 250 MeV, em intervalos de 50 MeV.

Estes resultados foram apresentados em mesma escala para cada observável, facilitando a comparação entre os seis primeiros elementos. A platina apresenta um comportamento acentuadamente diferente para o espectro e será apresentada depois.

Os cálculos visavam obter o rendimento de cada nucleon, espectro e distribuição angular, pois estes são os observáveis de interesse para a dosimetria em física médica.

O rendimento foi determinado separadamente para prótons e nêutrons. Vale a pena ressaltar o dito inicialmente, de que os modelos usuais normalmente lidam com a emissão apenas de nêutrons secundários [4, 5].

Os resultados para o rendimento indicam que:

- O rendimento de prótons e nêutrons difere pouco, cerca de 6%.
- Além disto, o rendimento aumenta cerca de 10% com a energia incidente, pois aumentando a energia, a probabilidade de haver emissão naturalmente aumenta.
- O rendimento é inversamente proporcional a massa do núcleo-alvo. O fenômeno de

termalização nuclear é maior quando há muitos nucleons disponíveis para partilhar energia e *momentum*.

- A platina apresenta emissão praticamente nula para prótons e nêutrons.

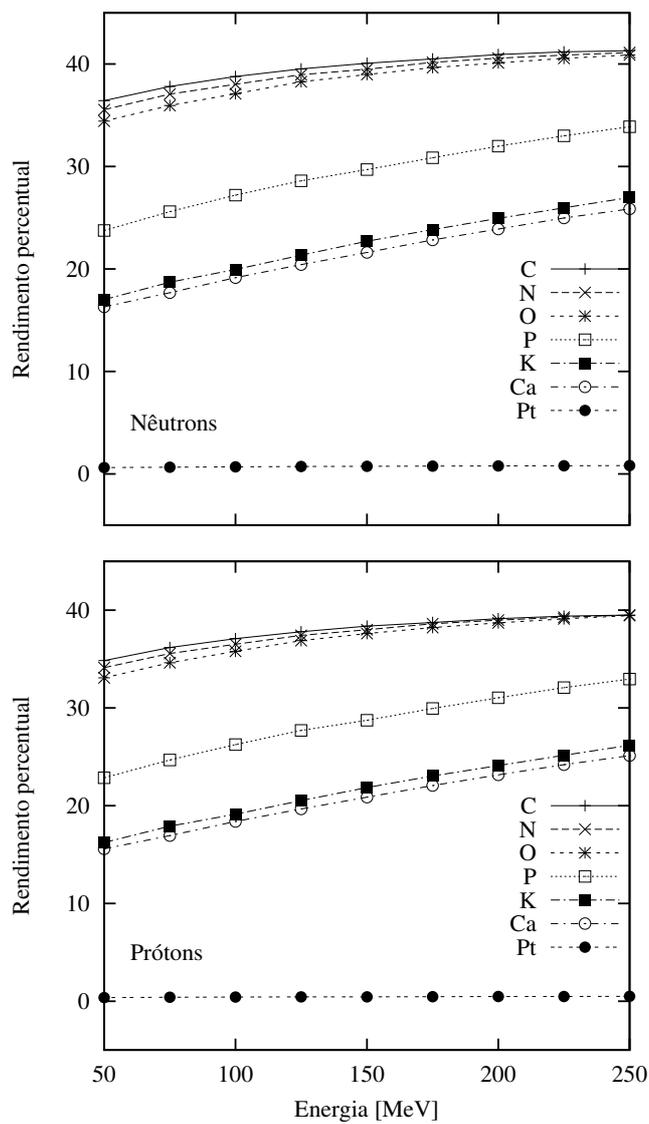


Figura 4.1: Rendimento de nucleons em função da energia do feixe de prótons incidente.

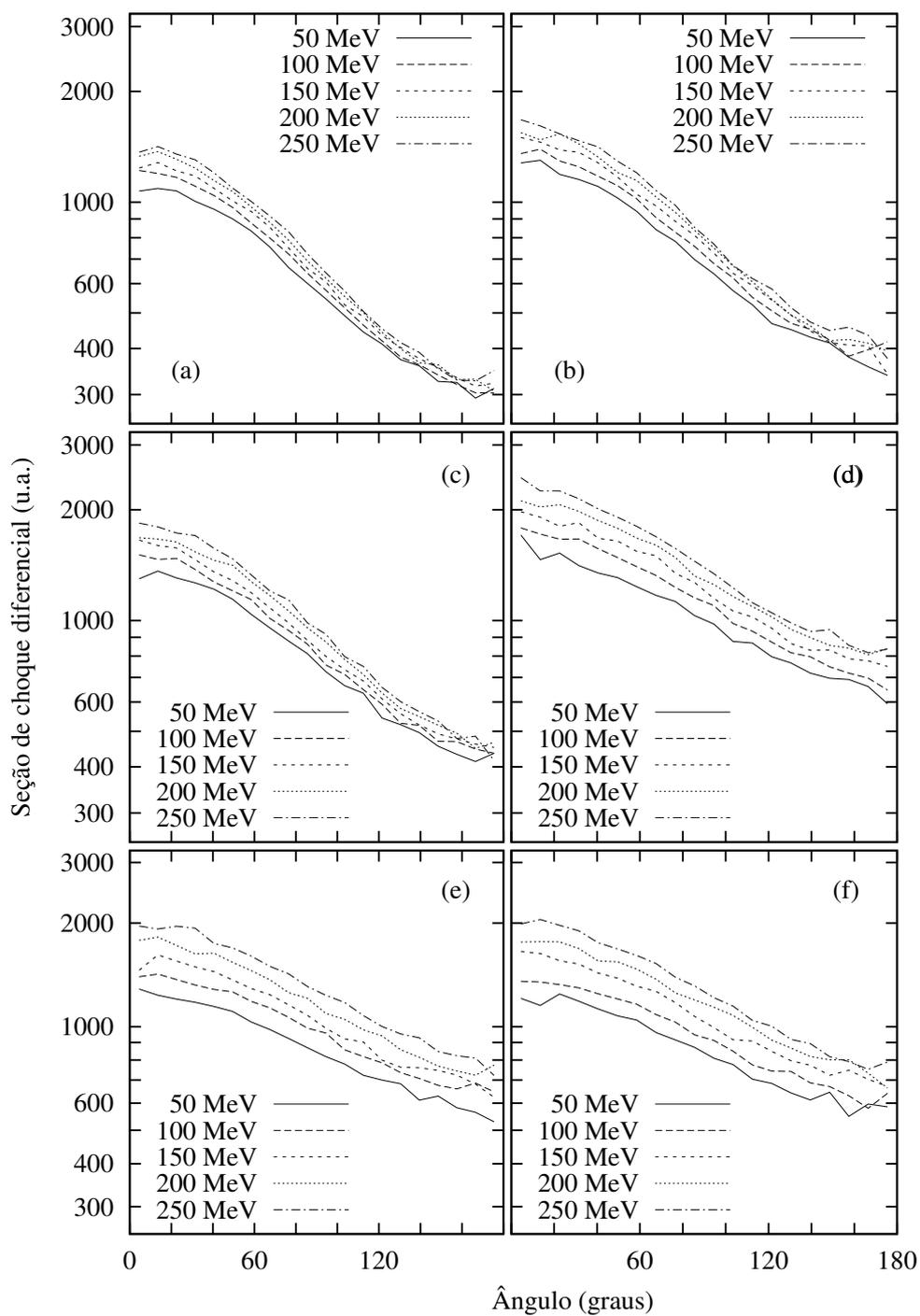


Figura 4.2: Distribuição angular de prótons emitidos para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio.

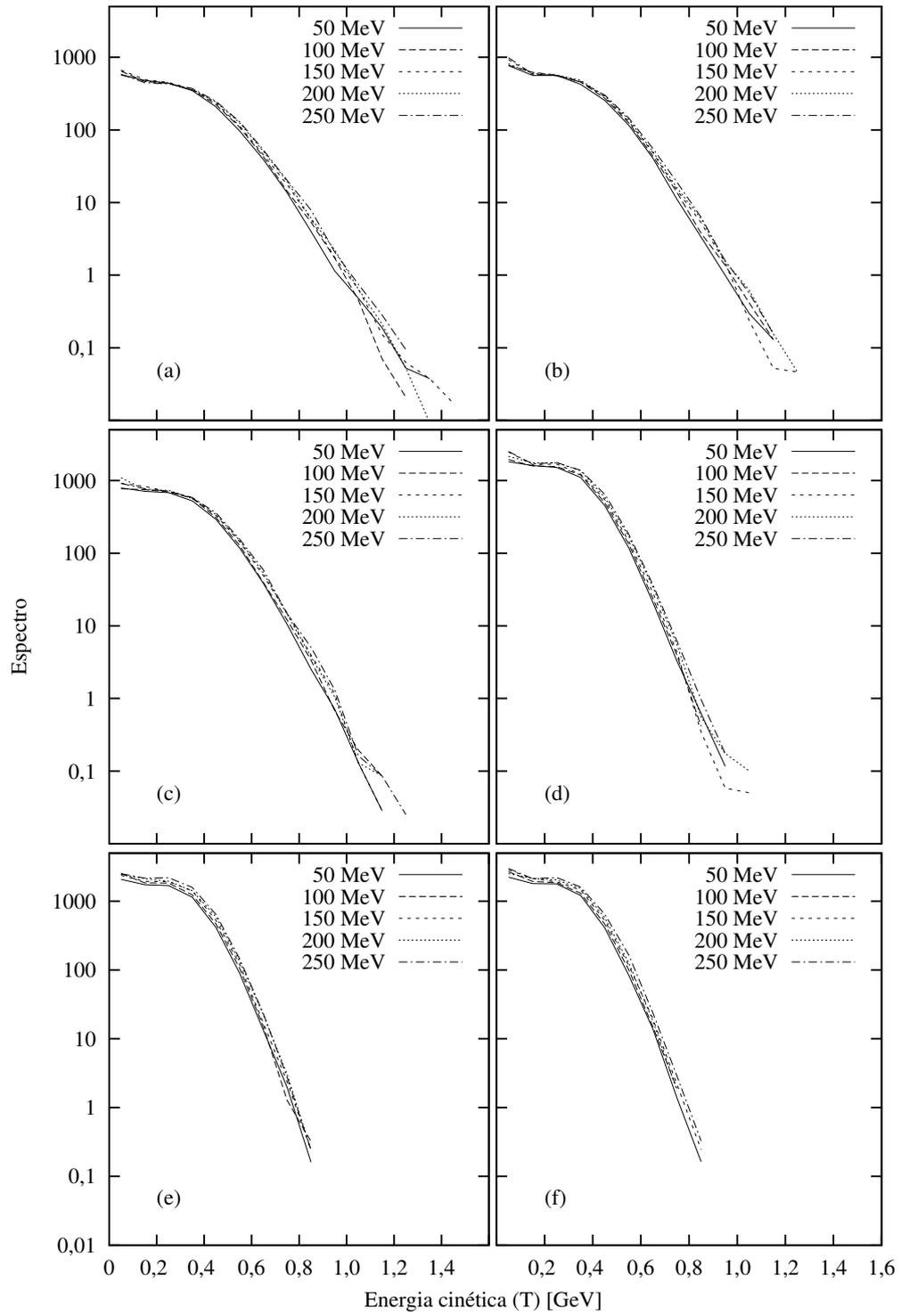


Figura 4.3: Espectro de prótons emitidos para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio, em função da energia cinética.

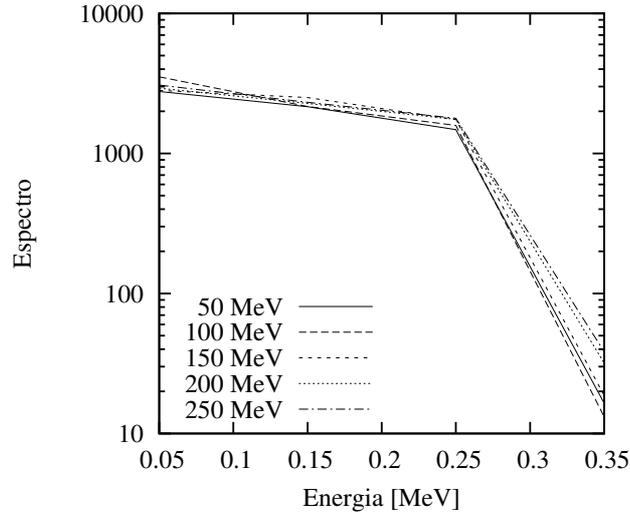


Figura 4.4: Espectro de prótons emitidos para o elemento platina, em função da energia cinética.

No que se refere a distribuição angular, verifica-se que a maioria das partículas emitidas segue a mesma direção do feixe incidente. Entretanto, mesmo observando valores menores, a emissão de partículas em outras direções é significativa.

Os resultados obtidos para a platina indicaram que o pequeno número de contagens foi insuficiente para construir distribuições angulares confiáveis. Porém, com o elevado grau de termalização para núcleos pesados, espera-se que, havendo emissão de partículas, estas dispersar-se-ão isotropicamente a partir do centro de massa do núcleo alvo.

O espectro da platina, novamente, é bastante diferente dos demais elementos estudados. A energia cinética das (poucas) partículas emitidas é muito menor que aquelas observadas para núcleos alvo mais leves. Isto mais uma vez indica uma termalização elevada do núcleo alvo, conduzindo a uma maior partilha da energia cinética total do sistema com conseqüente aumento da temperatura final do núcleo residual.

O comportamento de rendimento similar para nêutrons foi a causa destes não terem seus resultados apresentados neste momento. Isto será feito numa etapa subsequente.

Capítulo 5

Conclusão

Observou-se neste trabalho que o rendimento obtido para os nucleons é significativo, principalmente para os elementos mais leves. Prótons e nêutrons apresentam um comportamento similar entre si, mostrando que na faixa de energia considerada aqui, a barreira coulombiana não contribui de forma acentuada.

O espectro retrata que há um número considerável de partículas emitidas com elevada energia cinética.

A distribuição angular demonstra a dispersão do feixe incidente. Os gráficos obtidos mostram que mesmo havendo uma predominância de emissões na mesma direção do feixe incidente, existem partículas espalhadas transversalmente à direção do feixe.

O trabalho anterior, com outro tipo de cálculo [13], apresenta resultados diferentes. O rendimento de nêutrons é significativamente menor que de prótons para energias mais altas. O espectro foi bastante modificado, mais partículas podem ser emitidas com energia mais altas. A distribuição angular torna-se mais acentuada para baixas energias, mas também diminui com o aumento do ângulo.

No que se refere a platina, que não havia sido estudada, seu comportamento é acentuadamente diferente dos outros elementos, pois o núcleo é composto por muito mais nucleons. Este elemento é um componente importante de próteses e não se conhece com precisão o efeito de se irradiar estas próteses com feixes de prótons. Devido a seu

espectro reduzido, as partículas secundárias que são emitidas não devem causar efeitos pronunciados em termos de deposição de dose.

O levantamento das curvas de isodose seria uma etapa posterior neste sentido.

Sabe-se que a próton-terapia é bastante eficaz. Em contrapartida, as reações nucleares indicam que realmente há produção significativa de partículas secundárias, e isto poderia prejudicar a distribuição de dose no paciente. Este aparente conflito de resultados deve-se a escala diferentes dos fenômenos observados. As partículas emitidas pelo núcleo atuam numa escala muito pequena, se comparada à dos tecidos do paciente. Ou seja, depositariam esta dose em distâncias pequenas fora do tumor, no caso de atingindo a superfície tumoral. Ao atingir o centro do tumor e espalhar partículas dentro do próprio tumor, a dose depositada ainda seria útil. Outro fator interessante resalta o dito inicialmente: o volume tumoral não pode ser definido perfeitamente. A próton-terapia ainda sim poderia ser eficaz, mesmo apresentado uma dose secundária espalhada, que pode também atingir células tumorais não detectadas pelo diagnóstico. Desta maneira, as reações nucleares poderiam também atingir áreas vizinhas não diagnosticadas. Os levantamentos de dose realizado, indicam doses secundárias muito pequenas [4, 5], assim estas significativas partículas encontradas em escala nuclear não devem ter efeito macroscópico importante nas curvas de isodose.

Apêndice A

Massa efetiva e temperatura na dinâmica intranuclear

Neste apêndice podem ser encontrados alguns detalhes a respeito da forma de cálculo dos principais observáveis do modelo. A massa efetiva e a temperatura do núcleo residual são de especial interesse.

Toda a dinâmica intranuclear é determinada pela evolução das colisões entre os bárions constituintes do sistema. Estes bárions estão contidos numa superfície fictícia, numa forma de representação do potencial nuclear. Ao atravessar tal superfície, o nucleon sofre uma conversão instantânea de massa, partindo de uma massa ligada, m^* , para um estado de massa livre, $m_0 > m^*$. A este incremento de massa do nucleon refratado, corresponde uma variação de massa de todos os bárions ligados, alterando sua massa efetiva.

Como o número de nucleons emitidos é função da energia do feixe incidente, é conveniente ilustrar como varia a massa efetiva em função desta energia, bem como em função da massa do núcleo-alvo.

Na Figura A.1 é apresentada a evolução da massa efetiva com a energia para os diferentes núcleos-alvo considerados no presente trabalho para os diversos núcleos de interesse. A Figura A.2 apresenta a evolução da massa efetiva para a platina.

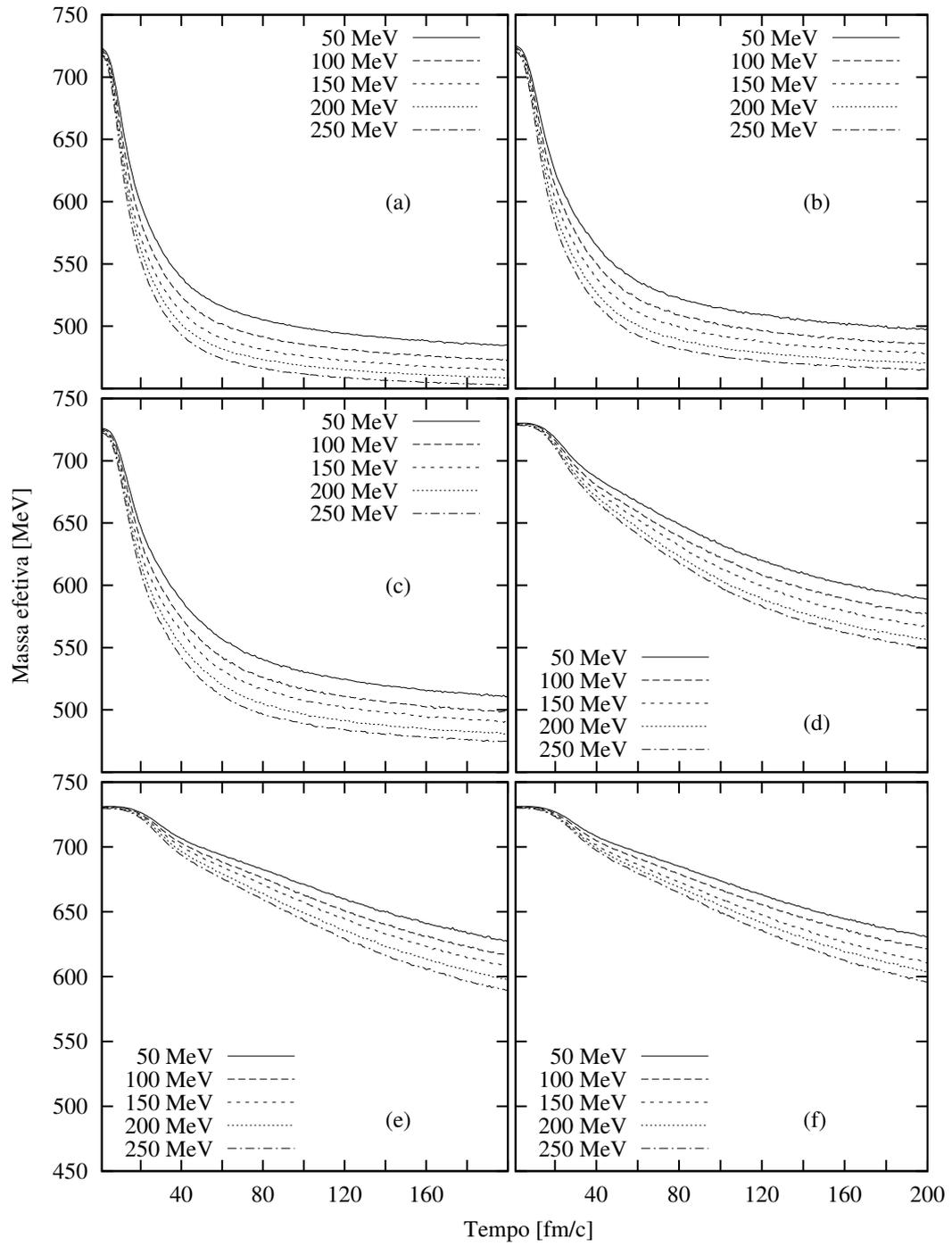


Figura A.1: Evolução temporal da massa efetiva para os elementos: (a) carbono, (b) nitrogênio, (c) oxigênio, (d) fósforo, (e) potássio e (f) cálcio, em função da energia.

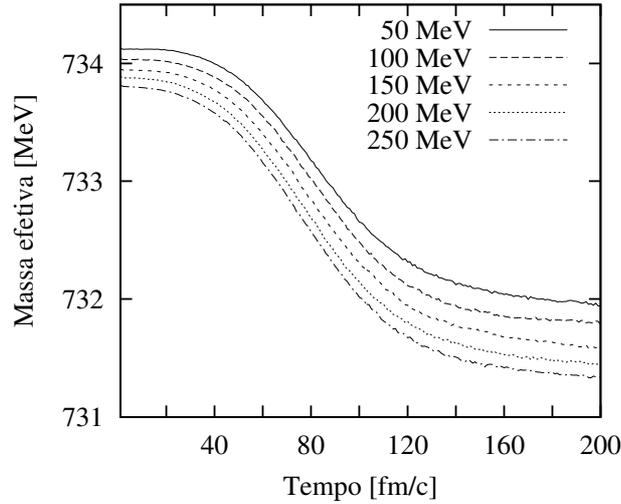


Figura A.2: Evolução temporal da massa efetiva para a platina, em função da energia.

Como pode ser observado, a massa efetiva decresce rapidamente para núcleos mais leves, atingindo uma região de pouca variação a partir de cerca de 200 fm/c, indicando que poucas partículas estão sendo emitidas a partir deste instante. Para núcleos mais pesados, verifica-se uma variação mais suave para a massa efetiva. Isto sugere que núcleos mais pesados permeiam a energia do feixe mais rápido, redistribuindo-a entre os vários nucleons constituintes do sistema.

A massa efetiva será explorada em maiores detalhes em trabalhos futuros.

Um parâmetro importante para a dinâmica nuclear é o valor da massa efetiva na configuração de estado fundamental do núcleo-alvo. Como este valor não está consagrado na literatura, foi realizada uma variação deste parâmetro desde o valor de 523 MeV até o valor de 735 MeV. A figura A.3 apresenta a variação do espectro e da dinâmica da massa efetiva como função deste parâmetro, indicando que existem variações significativas apenas para partículas emitidas com alta energia cinética e para os primeiros instantes após a reação. Sendo assim, o valor adotado foi $m^* = 735$ MeV, como valor de partida para a massa efetiva. Este valor se aproxima do postulado por WALECKA [11], ou seja, $m^* = 0,7m_0$.

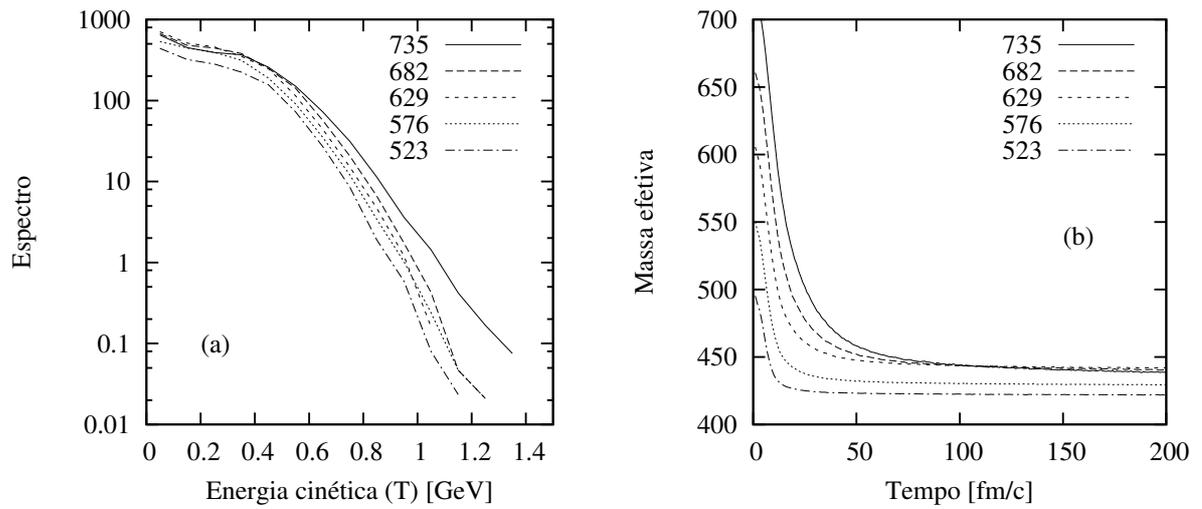


Figura A.3: Espectro (a) e massa efetiva (b) em função da massa efetiva adotada para o estado fundamental do núcleo, obtidos para o carbono, com energia do feixe incidente de 250 MeV.

A temperatura do núcleo residual indica o estado final energético dos nucleons após a termalização. Verifica-se que o núcleo mantém parte da energia recebida nas ligações internas. A seguir será apresentada a temperatura obtida para cada núcleo em função da energia do feixe incidente.

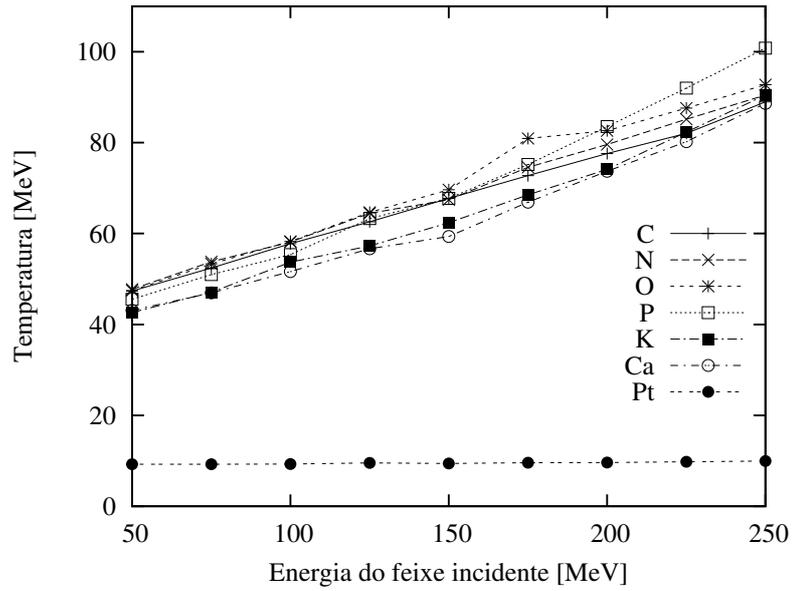


Figura A.4: Temperatura do núcleo residual.

A platina, por ser um núcleo de massa muito maior, tem a energia distribuída entre mais nucleons, por isto tem uma temperatura final menor. Os núcleos mais leves (que são os mais abundantes nos tecidos que receberão os feixes de prótons), restam mais energéticos, ou seja, estes núcleos, após serem irradiados, ainda mantêm alguma energia. Este fato concorda com a YAN [9], que prevê uma contribuição substancial dos nêutrons de evaporação.

Referências bibliográficas

- [1] MEYRONEINC, S., “Which place for heavy charged particles in radiotherapy”. In: *CERN Accelerator School*, Genebra, Suíça, Maio 2001.
- [2] CAISSE NATIONALE D’ASSURANCE MALADIE, “Enquête nationale inter-régimes radiothérapie externe”, França, 1999.
- [3] RAJU, M. R., *Heavy particle radiotherapy*. New York, Academic Press, 1980.
- [4] GUDOWSKA, I., SOBOLEVSKY N., “Simulation of secondary particle production and absorbed dose to tissue in light ion beams”, *Rad. Prot. Dosimetry*, v. 116, n. 1-4, pp 301-306, 2005.
- [5] POLF, J.C., *et al.*, “Patient neutron dose equivalent exposures outside of the proton therapy treatment field”, *Rad. Prot. Dosimetry*, v. 115, n. 1-4, pp 154-158, 2005.
- [6] GONÇALVES, M., *Efeitos de colisões a muitos corpos na produção de partículas em reações nucleares relativísticas*, Tese de D.Sc., CBPF, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 1996.
- [7] DEMENTYEV, A. V., SOBOLEVSKY, N. M., “SHIELD - Universal Monte Carlo Hadron Transport Code: scope and applications”. In: *Proceedings of the Third Workshop on Simulating Accelerator Radiation Environments (SARE 3)* pp. 21-29, KEK, Tsukuba, Japan, 1997.

- [8] GUDOWSKA, I., *et al.*, “Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT”, *Phys. Med. Biol.*, v. 49, n. 10, pp. 1933-1958, 2004.
- [9] YAN, X., *et al.*, “Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients of the proton radiation field”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A*, v. 476, pp. 429-434, 2002.
- [10] WEISSKOPF, V. F., “Statistics and Nuclear Reactions”, *Phys. Rev.*, v. 52, pp. 295-303, 1937.
- [11] SEROT, B. D., WALECKA, J. D., “The relativistic nuclear many-body problem”. In: Negele, J.W., Vogt, E. (eds), *Advances in nuclear physics*, v. 16, New York, EUA, Plenum press, 1986.
- [12] MEDEIROS, E. L., Tese de D.Sc., CBPF, Rio de Janeiro, 1989.
- [13] CASSIANO, D. H., *Estudo de interações nucleares de feixes de prótons aplicados em radioterapia*. Dissertação de M.Sc., IRD/CNEN, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2004.
- [14] MENEZES, D. P., “Introdução à Física Nuclear e de Partículas Elementares”, Florianópolis, Ed. da UFSC, 2002.
- [15] FRAUENFELDER, H., HENLEY, E. M., *Subatomic physics*. 2 ed. New Jersey, Ed. Prentice-Hall, 1991.
- [16] ROESCH, W. C., ATTIX, F. H., “Basics concepts of dosimetry”. In: *Radiation dosimetry*, vol.1, New York, Ed. Academic press, 1968.
- [17] ATTIX, F. H., “Introduction to radiological physics and radiation dosimetry”, New York, Ed. John Wiley & Sons, Inc., EUA, 1986.
- [18] SCHNEIDER, R. J., *et al.*, “Control of proton dose distributions for large field therapy”, *Phys. med. biol.*, v. 22, n. 1, pp. 156-156, 1977.

- [19] DYK, J. V., *The modern technology of radiation oncology: a compedium for medical physicists and radiation oncologists*, Madison, Medical Physics Publishing, 1999.
- [20] MILLER, D. W., “A review of proton beam radiation therapy”, *Med. Phys.*, v. 22, n. 11, pp. 1943-1954, 1995.
- [21] WILKENS, J. J., OELFKE, U., “Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy”, *Med. Phys.*, v. 32, n. 2, pp. 455-465, 2005.
- [22] BALOSSO, J., “Radiation tolerance of healthy tissues, high-LET beam particularities”, *Radioth. and Oncol.*, v. 73, suppl., pp. S141-S143, 2004.
- [23] GOODHEAD, D. T., “Radiation effects in living cells”, *Can. J. Phys.*, v. 68, n. 9, pp. 872-886, 1990.
- [24] PAGANETTI, H., *et al.*, “Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 53, n. 2, pp. 407-421, 2002.
- [25] WILSON, R. R., “Radiological use of fast protons”, *Radiology*, v. 47, n. 5, pp. 487-491, 1946.
- [26] SUIT, H., PHIL, D., “The gray lecture 2001: coming technical advances on radiation oncology”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 53, n. 4, pp. 798-809, 2002.
- [27] ZURLO, A., *et al.*, “The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 48, n. 1, pp. 277-288, 2000.
- [28] SMITH, A. R., *et al.*, “The potential for proton therapy to improve clinical outcomes: Comparisons of proton and x-ray treatment plans for the purpose of tumor dose escalation and/or reduction of treatment-related morbidity”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 48, n. 3, pp. 338-338, suplemento, 2000.

- [29] Sítio de internet, endereço eletrônico do Loma Linda University Medical Center. “<http://www.llu.edu/proton/>”. Acessado em 09/05/2006.
- [30] ORECCHIA, R., *et al.*, “Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams”, *Clin. Rev. in Onc./Hemat.* v. 51, pp. 81-90, 2004.
- [31] Sítio de internet, endereço eletrônico do Particle Therapy Co-Operative Group. “<http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>”. Dados de 09/01/2006. Acessado em 09/05/2006.
- [32] Sítio de internet, endereço eletrônico do iThemba LABS Medical Radiation Group. “<http://www.medrad.nac.ac.za/pfacil.htm>”. Acessado em 09/05/2006.
- [33] KRENGLI, M., *et al.*, “Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 61, n. 2, pp 583-593, 2005.
- [34] HAMROUNI, Z., *et al.*, “Results of treating uveal melanoma with proton beam radiation: 10-year follow-up”, *Journ. Franc. d’Opht.*, v. 28, n. 8, pp. 833-839, 2005.
- [35] HATA, M., *et al.*, “Proton beam therapy for invasive bladder cancer: A prospective study of bladder-preserving therapy with combined radiotherapy and intra-arterial chemotherapy.” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 64, n. 5, pp. 1371-1379, 2006.
- [36] MIRALBELL, R., *et al.*, “Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 54, pp 824-829, 2002.
- [37] TIMMERMANN, B., *et al.*, “Proton therapy for infants and small children: first experiences with the PSI”, *Strahlenther. und onkol.*, v. 181, supl., pp. 39-40, Maio 2005.
- [38] TIMMERMANN, B., *et al.*, “Proton therapy for very young children at PSI”, *Strahlenther. und onkol.*, v. 181, supl., pp. 134-134, 2005.

- [39] MU, X., *Clinical application of intensity and energy modulated radiotherapy with photon and electron beams*. Tese de D.Sc, UmeåUniversity, Umeå, Suécia, 2005.
- [40] BLOHEM JUNIOR, A., *Desenvolvimento de um código computacional baseado no método de Monte Carlo para calcular a dose depositada na matéria por um feixe de prótons*. Dissertação de M.Sc., IRD/CNEN, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, 2005.
- [41] SISTERTSON, J., “Ion beam therapy in 2004”. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B*, v. 241. pp 713-716, 2005.
- [42] LINSTADT, D. E., *et al*, “Neon ion radiotherapy - results of the phase-I/II clinical trial” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 20, n. 4, pp. 761-769, 1991.
- [43] GLIMELIUS, B., *et al.*, “Number of patients potentially eligible for proton therapy”, *Acta Oncol.*, v. 44, n.8, pp. 836-849, 2005.
- [44] MAYER, R., *et al.*, “Epidemiological aspects of hadron therapy: A prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO)”, *Radioth. and Oncol.*, v. 73, supl., pp. S24-S28, 2004.
- [45] SCHWOERER, H., *et al.*, “Laser-plasma acceleration of quasi-monoenergetic protons from microstructured targets”, *Nature*, v. 439, pp. 445-448, 2006.
- [46] SCHREIBER, J., *et al.*, “Pointing of laser-accelerated proton beams”. *Phys. of plasmas*, v. 13, n. 3, 2006.
- [47] GOINTEIN, M., JERMANN, M., “The relative costs of proton and x-ray radiation therapy”, *Clin. Oncol*, v. 15, supl., pp. S37-S50, 2003.
- [48] LUNDKVIST, J., *et al.*, “Economic evaluation of proton radiation therapy in the treatment of breast cancer” *Radioth. and Oncol.*, v. 75, n. 2, pp. 179-185, 2005.
- [49] LUNDKVIST, J., *et al.*, “Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness”, *Acta Oncol.*, v. 44, n. 8, pp. 850-886, 2005.

- [50] JOHANSSON, J., *et al.*, “Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques”, *Radioth. and Oncol.*, v. 65, pp. 89-98, 2002.
- [51] Sítio de internet, endereço eletrônico da NAPT dos EUA (National Association for Proton Therapy). “<http://www.proton-therapy.org/backgrou.htm>”. Acessado em 09/05/2006.
- [52] PALMANS, H., Encontro de usuários de padrões de RT, Inglaterra, 2003.
- [53] Sítio de internet, endereço eletrônico do Particle Therapy Co-Operative Group. “<http://ptcog.web.psi.ch/newptcentres.html>”. Dados de 09/01/2006. Acessado em 09/05/2006.
- [54] ICRU Report 60, “Fundamentals quantities and units for ionizing radiation”, Bethesda, 1998.
- [55] BIELAJEW, A. F., “Some random thoughts on Monte Carlo electron and photon transport”. In: *Advanced Monte Carlo for radiation physics, particle transport simulation and applications*, Monte Carlo conference 2000, pp. 1-5, Lisboa, Portugal, 2000.
- [56] CUGNON, J., “Monte-Carlo calculation of high-energy heavy-ion interactions”, *Phys. Rev. C*, v. 22, n. 5, pp. 1885-1896, 1980.
- [57] GONÇALVES, M., *et al.*, “Many-body cascade calculation for photonuclear reactions”, *Phys. Lett. B*, v. 406, pp. 1-6, 1997.
- [58] PRESS, W. H., *et al.*. *Numerical Recipes in Fortran 77*, vol 1, 2 ed. New York, Cambridge University, 1996.
- [59] CAHAY, M., CUGNON, J., VANDERMEULEN, J., “Pion multiplicity in central nucleus-nucleus collisions”, *Nucl. Phys. A*, v. 411, n. 3, pp. 524-536, 1983.

- [60] IAEA (Agência internacional de energia atômica), TRS-398, “Determinación de la dosis absorbida en radioterapia con haces externos”, Viena, 2005.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)