

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

HADRONTERAPIA: SIMULAÇÕES DA
CONTRIBUIÇÃO DE PROCESSOS NUCLEARES
PARA O TRATAMENTO DE TUMORES

Lucas Norberto Burigo



Porto Alegre, Abril de 2011.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

HADRONTERAPIA: SIMULAÇÕES DA
CONTRIBUIÇÃO DE PROCESSOS NUCLEARES
PARA O TRATAMENTO DE TUMORES [†]

Lucas Norberto Burigo

*Dissertação realizada sob a orientação do Prof.
Dr. Dimiter Hadjimichef, apresentada ao Ins-
tituto de Física da UFRGS em preenchimento
parcial dos requisitos para a obtenção do grau
de Mestre em Física.*

Porto Alegre, Abril de 2011.

[†]Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, José Norberto Burigo e Valquíria Terezinha Piccolo Burigo, minha irmã, Michele Burigo, e os membros da família Burigo e Piccolo que sempre me desejaram sucesso em minha caminhada, mesmo que muitas vezes não tenham compreendido bem minhas escolhas.

À Bruna Maestrelli, Elisa Maestrelli e família, que me proporcionaram muitos momentos felizes nos últimos anos sem os quais não teria forças para prosseguir de cabeça erguida em cada passo.

Ao Pablo Diogo Rex Cardoso, grande amigo e companheiro para todas as horas. Foi a pessoa que presenciou a maior parte da minha aflição quando tudo parecia dar errado ou levava a lugar algum. O seu bom humor, sempre presente, animava-me para continuar tentado.

Ao amigo de infância e fiel escudeiro Diogo Zomer Perin que me ajudou a deixar o trabalho de lado por alguns minutos nos últimos meses para relaxar um pouco pedalando pelas ruas da nossa cidade. Os quilômetros cansavam o corpo, mas esvaziavam a cabeça para novas ideias.

Aos orientadores Prof. Dr. Bardo Ernerst Josef Bodmann e Prof. Dr. Dimiter Hadjimichef, que me apoiaram na difícil tarefa de iniciar os estudos em uma nova área e demonstraram-se sempre dispostos a ouvir minhas opiniões e direcioná-las para direções melhores.

Aos professores Prof. Dr. Igor Mishustin e Dr. Igor Pshenichnov que foram muito solícitos às minhas dúvidas e proporcionaram conhecer de perto os seus trabalhos e a sua cultura muito enriquecedora.

Ao CNPq e ao CESUP que tiveram seu papel no suporte financeiro e técnico, respectivamente, para este trabalho.

Por fim, a todos os demais amigos que entenderam minha ausência quase constante, mas estavam sempre dispostos para uma boa conversa.

Resumo

A presente dissertação contempla o desenvolvimento e validação de um aplicativo para efetuar simulações de hadronterapia. Este aplicativo foi empregado no estudo das reações nucleares de fragmentação que ocorrem para as energias e partículas envolvidas no tratamento. Estas reações representam a chave para o planejamento, tratamento, e pós-análise de precisão.

Inicialmente é realizada uma revisão a respeito do tratamento de tumores profundos utilizando prótons e íons. Os aspectos físicos, biológicos e técnicos da utilização de feixes energéticos destas partículas são discutidos. A situação atual do tratamento e perspectivas são mencionadas. Faz-se também referências às dificuldades do planejamento devido a ausência de ferramentas precisas para uma estimativa fiel da deposição de energia.

A sequência do texto contém uma breve revisão dos códigos de Monte Carlo que podem ser adotados para a simulação do tratamento. Uma ferramenta que empregue o método de Monte Carlo é uma viável solução para levar em conta todos os efeitos físicos provocados pelas interações das partículas do feixe com os tecidos biológicos. Neste mesmo contexto, são discutidos os processos físicos relevantes que precisam ser considerados nas simulações de hadronterapia.

O código de Monte Carlo GEANT4 é, então, apresentado. São descritos os recursos que são utilizados para as simulações do tratamento. Este *toolkit* foi empregado para o desenvolvimento de um aplicativo, sendo este o primeiro item de originalidade do presente trabalho. O aplicativo desenvolvido é discutido e suas capacidades e funcionalidades são relatadas.

Posteriormente, são apresentadas simulações utilizando o aplicativo supracitado. Os resultados são confrontados com dados experimentais e as limitações dos modelos físicos disponíveis são analisadas. O aplicativo demonstra, pela avaliação dos resultados, que: consiste em uma possível ferramenta para as estimativas precisas necessárias para a hadronterapia; é versátil, podendo ser empregado para um amplo intervalo de energias e para diferentes partículas do feixe; as funcionalidades podem ser facilmente estendidas para se moldar à proposta da aplicação devido ao paradigma da orientação a objetos; o problema de tempo computacional para o emprego do método de Monte Carlo no planejamento de tratamento pôde ser contornado com a implementação de processamento paralelo. Além disso, as análises demonstram que os modelos físicos necessitam modificações na faixa de energia da hadronterapia para realizar uma melhor descrição do processo de fragmentação nuclear.

Os resultados originais da dissertação abrem caminho para tornar as simulações em hadronterapia um instrumento de precisão no combate contra tumores situados em localizações que não permitem procedimentos invasivos.

Abstract

The present master thesis comprises the development and validation of an application to perform a simulation of hadrontherapy. This application was employed in the study of nuclear fragmentation reactions that occur in the energy range and with particles involved in cancer treatment. These reactions are the key to acquire high precision in the planning, treatment and post-analysis of the treatment.

A review is initially performed with regard to the treatment of deep seated tumors with beams of protons and ions. The physical, biological and technical aspects of the utilization of energetic beams using these particles are discussed. The current situation of the treatment and perspectives are indicated. In addition, reference is made to the difficulties in planning due to the lack of precise tools for an accurate estimative of the energy deposition.

The sequence of the text contains a brief review of the Monte Carlo codes that may be used for simulation of the treatment. A tool which would employ the Monte Carlo method shall be a reliable way to determine all the physical effects caused by the interaction of the particles from the beam with the biological tissues. In this context, relevant physical processes which may be considered in the hadrontherapy simulation are discussed.

The Monte Carlo code GEANT4 is presented. The resources used for simulation of treatment are described. The toolkit is applied for the development of an application and that is novelty of the present work. The developed application is described and its capabilities and functionalities are listed.

At a later moment simulations are presented by utilizing the application. The results are compared to experimental data and the limitations of the available physics models are analyzed. Evaluation of the results indicates that the application represents a useful tool for precise estimations that are needed for the hadrontherapy; further it is versatile and it can be used for a wide range of energies and different particles from the beam; moreover the functionalities can be easily extended in order to mold the terms of the application due to the object-oriented paradigm; last the issue regarding computation time for the use of the Monte Carlo method at treatment planning is solved with the implementation of parallel processing. Besides, the analyses indicate that the physics models need to be modified in the energy range suited for hadrontherapy, in order to achieve a better description of the process of nuclear fragmentation.

These novel results shown in the present thesis open a pathway to make simulation in hadrontherapy a precise instrument to fight tumors located in deep seated areas where an invasive procedure is not be possible.

Sumário

Introdução	1
1 Terapia de Câncer com Íons de Carbono	5
1.1 Desenvolvimento da Terapia e Primeiros Testes Clínicos	6
1.2 Relevância Clínica	8
1.3 Aspectos Físicos, Biológicos e Técnicos	11
1.3.1 Aspectos físicos	11
1.3.2 Aspectos biológicos	18
1.3.3 Aspectos técnicos	19
1.4 Indicações para Terapia	21
1.5 Situação Atual e Perspectivas	21
2 Método de Monte Carlo Aplicado à Terapia	23
2.1 Simulação de Monte Carlo	24
2.1.1 Método de Monte Carlo	24
2.1.2 Códigos de Monte Carlo	24
2.2 Processos Físicos Relevantes	25
2.2.1 Processos eletromagnéticos	26
2.2.2 Processos hadrônicos	27
3 GEANT4	31
3.1 Descrição Geral	31
3.2 O Papel da <i>Engenharia de Software</i>	32
3.3 <i>Kernel</i>	33
3.4 Geometria	34
3.5 Processamento Paralelo	35
3.6 Processos e Modelos Físicos	36
3.6.1 Processos eletromagnéticos	37
3.6.2 Processos hadrônicos	39
4 Aplicativo para Simulações em Hadronterapia	49
4.1 Geometria	50
4.2 Gerador de Partículas Primárias	50
4.3 Lista de Processos e Modelos Físicos	51
4.4 Ações Personalizadas	55
4.5 ROOT para Análise de Dados	56
4.6 Processamento Paralelo com MPI	56

5 Resultados	59
5.1 Deposição de Energia	59
5.2 Produção de Fragmentos	62
5.3 PET	70
Conclusões e Perspectivas	71
Referências Bibliográficas	75

Introdução

O câncer é a designação para diversas doenças caracterizadas pela formação de um tumor maligno resultante de um crescimento desordenado das células. Em estágios mais avançados, conhecido como metástase, a doença pode se espalhar para regiões diferentes do corpo. Em 2008, este tipo de doença foi a responsável por 13 % das causas de morte da população mundial [1]. O risco de desenvolver alguma variedade de câncer aumenta com a idade, tendo-se agravado com o aumento da expectativa de vida. Estima-se que em países desenvolvidos 1 a cada 3 pessoas terá alguma manifestação da doença. Existem várias formas paliativas ou curativas de tratamento, sendo que a forma mais adequada depende do tipo de manifestação. Para os tumores situados em locais não passíveis de cirurgia, um tratamento possível enquanto a doença ainda não atingiu o estágio de metástase é a irradiação do seu volume, seja com fótons ou outras partículas, para depositar energia nesta região a um nível suficiente para danificar os mecanismos de reparo das células e, assim, matar as células cancerígenas.

A hadronterapia — terapia que usa prótons ou íons mais pesados para o tratamento de tumores profundos — tem ganhado espaço nos últimos anos devido a melhor distribuição da dose ao tumor e menores danos aos tecidos saudáveis quando comparada com a terapia de fótons. O perfil de deposição de energia destas partículas, prótons e íons, é caracterizado por uma baixa deposição de energia no canal de entrada da irradiação e um máximo pronunciado próximo ao final do alcance das partículas seguido por uma queda brusca na deposição. Técnicas modernas são utilizadas para explorar as vantagens deste perfil de deposição de energia e assim realizar o tratamento, minimizando os danos aos tecidos saudáveis. Além disso, íons de carbono demonstram maior efetividade biológica comparado a fótons para matar as células cancerígenas na região do máximo de deposição como consequência da alta densidade de ionização provocada por estes íons. Isto reduz a capacidade de reparo das células melhorando a eficácia do tratamento. Esta vantagem é especialmente relevante para o tratamento de tumores pouco sensíveis a radiação localizados próximos a órgãos em risco.

Ao passo em que a terapia com prótons já está bem consolidada com vários centros de tratamento pelo mundo, a terapia com íons de carbono ainda está em fase de consolidação, recebendo grande atenção da comunidade científica para a melhoria das técnicas e compreensão dos efeitos físicos e biológicos ocasionados pelo tratamento. Os resultados de testes clínicos têm evidenciado que o uso de íons de carbono pode ser benéfico em diversos tipos de tumores. Como consequência destes resultados promissores, novos centros para a terapia com estes íons estão em fase de implantação. A possibilidade de alta conformação do volume tumoral com íons

de carbono e a grande capacidade destes íons para matar as células ao final de sua trajetória de penetração nos tecidos exige o uso de ferramentas computacionais para um planejamento preciso da prescrição da dose ao tumor, minimizando os efeitos colaterais de deposição em tecidos saudáveis adjacentes. Porém, ainda existe a necessidade de uma ferramenta para a correta estimativa dos efeitos físicos e biológicos do feixe de íons quando irradiando os tecidos biológicos.

Atualmente, o planejamento do tratamento é baseado em cálculos de modelos determinísticos. Estes modelos são obtidos com base em dados experimentais, perdendo a sua validade em condições diferentes daquelas usadas nos experimentos, como tipo de partícula, energia do feixe e material irradiado. Isto torna o planejamento tanto mais impreciso quanto maiores as discrepâncias entre as condições experimentais e a terapia. Uma alternativa para solucionar este problema consiste no uso do método de Monte Carlo, que pode levar em conta nas simulações todas as condições encontradas no tratamento e simular uma grande variedade de processos físicos relevantes na faixa de energia e partículas utilizadas. Isto permite uma estimativa mais fiel dos efeitos físicos e biológicos causados no processo de irradiação de um paciente, tornando a terapia como um todo mais eficaz.

Recentemente também tem crescido a preocupação quanto aos danos causados por feixes de íons presentes nos raios cósmicos. Isto é crucial tanto para as presentes como as futuras missões espaciais tripuladas para a exploração do espaço. Torna-se necessário uma simulação da passagem dessas partículas pela matéria para o dimensionamento de blindagens de equipamentos a serem usados em missões interplanetárias, estimativas corretas de doses recebidas pelos astronautas e condições de radiação na lua ou outras regiões do espaço.

Como é possível notar, simulações precisas das interações das partículas com meios extensos possuem relevância tanto para o tratamento de câncer com íons de carbono quanto para as futuras missões espaciais. Contudo, o foco do presente trabalho foi direcionado a problemática do tratamento de tumor, muito embora poderia ser facilmente estendido para a questão dos efeitos de raios cósmicos. O tema tem recebido grande atenção nos últimos anos dado ao sucesso alcançado neste tipo de tratamento em projetos piloto. Os efeitos físicos e biológicos resultantes da interação dos feixes com os tecidos ainda não são plenamente descritos na literatura. Além disso, alguns processos físicos que podem ocorrer nos tratamentos de hadronterapia, como as reações nucleares de fragmentação, ainda carecem de modelos físicos que reproduzam consistentemente os resultados experimentais. Portanto, novos estudos continuam a ser realizados nesse campo e torna-se necessário ter novas ferramentas que auxiliem neste processo. O objetivo do presente trabalho é desenvolver uma ferramenta que auxilie nos estudos da terapia de tumores profundos com íons de carbono.

O trabalho é desenvolvido da seguinte forma:

- No *Capítulo 1, Terapia de Câncer com Íons de Carbono*, será apresentada a terapia de tumores localizados usando partículas como prótons e íons de carbono. As diferenças dessa terapia frente ao uso de fótons será explanada. Os aspectos físicos, técnicos e biológicos desta terapia, que emprega partículas pesadas com carga, serão mencionados. Além disso, serão relatadas as diferenças entre o uso de prótons e íons de carbono, bem como as perspectivas

futuras para o tratamento com íons de carbono.

- No *Capítulo 2, Método de Monte Carlo Aplicado à Terapia*, serão abordados na primeira parte os códigos de Monte Carlo que podem ser empregados para as simulações em hadronterapia. Este método é capaz de lidar com a grande variedade de processos que ocorrem com as partículas ao atravessarem a matéria. No entanto, o desenvolvimento de uma ferramenta de planejamento eficiente requer o conhecimento dos processos físicos relevantes que necessitam ser considerados nas simulações, o que será abordado na segunda parte do capítulo.
- No *Capítulo 3, Geant4*, será realizada uma revisão sobre o código de Monte Carlo GEANT4 adotado no presente estudo. Este é um código de propósito geral, inicialmente desenvolvido para estudar as interações em física de alta energia e efetuar simulações de detectores de diversos experimentos de física nuclear e alta energia. No entanto, os recursos disponibilizados por este código podem ser estendidos para o uso em outros domínios como, por exemplo, a hadronterapia. A estrutura do GEANT4 descrita neste capítulo foi utilizada na sua complexidade máxima para o desenvolvimento de um aplicativo descrito no capítulo seguinte.
- No *Capítulo 4, Aplicativo para Simulações em Hadronterapia*, será apresentado o aplicativo desenvolvido pelo autor para estudar as interações físicas que ocorrem na terapia de tumores com íons de carbono. As etapas do desenvolvimento e testes de consistência do código serão relatadas. Este aplicativo possibilita validar os modelos físicos através da comparação dos resultados de simulações com dados experimentais. O aplicativo é capaz de simular as condições presentes num tratamento típico, o que é importante para viabilizar ferramentas mais eficazes para o planejamento de tratamento.
- No *Capítulo 5, Resultados*, serão apresentados os resultados de simulações utilizando o aplicativo para a análise dos dados mais relevantes para a aplicação no tratamento de tumores. As funcionalidades e capacidades do aplicativo permitem uma grande variedade de possibilidades para aplicações, o que está além do trabalho abordado nesta dissertação.
- Na parte final serão apresentadas as **Conclusões e Perspectivas**.

Capítulo 1

Terapia de Câncer com Íons de Carbono

A hadronterapia¹ é um tipo especial de tratamento com radiação que usa feixes de prótons ou íons acelerados para o tratamento de tumores no corpo humano. Esta terapia exhibe algumas vantagens cruciais para o tratamento de tumores profundos localizados em comparação à terapia convencional de fótons. Além do mais, alguns tumores podem se desenvolver em locais cujo acesso para uma cirurgia é impraticável. Nestes casos, a terapia de partículas é um tratamento viável.

Os primeiros experimentos utilizando feixes de partículas para o tratamento de pacientes portadores de câncer iniciaram na década de 50. Foram utilizados diversos íons e técnicas diferentes desde então. Na *Secção 1.1* será apresentado um histórico do desenvolvimento da terapia.

A maior diferença do uso de prótons ou íons ao invés de fótons é devido ao perfil de deposição de dose caracterizado por baixa deposição no canal de entrada e máxima deposição no final do alcance das partículas, localizado no alvo. A *Secção 1.2* traz uma explanação dos benefícios proporcionados pela terapia de partículas quando confrontada à terapia convencional. Além disto, será brevemente comentada a relevância clínica do uso de íons de carbono em relação a prótons.

O feixe de íons de carbono apresenta algumas peculiaridades quando comparado a prótons, entre elas: menor espalhamento angular; fragmentação nuclear do projétil, que resulta em deposição de dose inevitável para profundidades maiores do que o alcance máximo dos íons primários; maior efetividade biológica. As técnicas modernas permitem o controle do feixe com precisão de milímetros, o que, aliado ao menor espalhamento angular dos íons de carbono, torna possível depositar energia no alvo com maior precisão frente a prótons. Estes aspectos físicos, biológicos e técnicos do uso de partículas serão abordados na *Secção 1.3*. Um maior enfoque será reservado aos aspectos físicos, dado que este assunto será extensivamente abordado nos próximos capítulos.

¹As técnicas de radiação que utilizam feixes de prótons ou íons possuem várias denominações. Entre estas as mais comuns são: terapia de tumor de íons pesados (do inglês *heavy-ion tumor therapy*); terapia de partículas (*particle therapy*); terapia de hádrons ou hadronterapia (*hadron therapy*); terapia de prótons (*proton therapy*), terapia de íons de carbono (*carbon-ion therapy*). Os dois últimos termos serão empregados no texto quando se fizer necessário diferenciar as terapias com prótons daquelas com íons de carbono, ao passo que os termos “hadronterapia” e “terapia de partículas” serão empregados para referenciar tanto o uso de prótons como outros íons.

Os resultados de experimentos clínicos proporcionaram evidências de que o tratamento com partículas é adequado para diversos tipos de tumores. Na *Secção 1.4* serão relatados os casos clínicos para os quais são indicadas as terapias de partículas. Serão apresentadas as recomendações particulares para terapia com prótons ou íons de carbono atualmente reconhecidas na comunidade.

A terapia de prótons já é uma modalidade de tratamento bem estabelecida tendo tratado mais de 67.000 pacientes em todo o mundo. Por outro lado, o uso de íons de carbono ainda continua restrito a poucos centros. A situação atual do desenvolvimento da terapia de íons de carbono será discutido na *Secção 1.5*. Também serão relatados os projetos de construção de novos centros de tratamentos para os próximos anos.

O texto não pretende esgotar todos os detalhes da hadronterapia, o que está além do escopo do presente trabalho. Uma revisão mais ampla do assunto e maiores detalhes podem ser encontrados no artigo de D. Schardt *et al.* [2] e nas referências lá contidas.

1.1 Desenvolvimento da Terapia e Primeiros Testes Clínicos

O primeiro a reconhecer o benefício potencial do perfil de deposição de energia de partículas pesadas foi o físico Robert R. Wilson [3], em 1946. O interessante é que, naquela época, os aceleradores de partículas ainda não eram capazes de proporcionar energia suficiente para o tratamento. Abaixo encontram-se transcritos alguns trechos de seu artigo:

It will be possible to treat a volume as small as 1.0 c.c. any where in the body and to give that volume several times the dose of any of the neighboring tissue. [Será possível tratar volumes tão pequenos quanto 1,0 cm³ em qualquer lugar no corpo e fornecer a esse volume várias vezes a dose do que qualquer outro tecido vizinho.]

...

In treating large tumors, for example, one will want to cover the whole volume with the very high ionization density which obtains over the last few millimeters. [Ao tratar grandes tumores, por exemplo, desejar-se-á cobrir o volume completo com a densidade de ionização muito alta que se obtém nos últimos poucos milímetros.]

...

The intense specific ionization of alpha particles, [...], will probably make them the most desirable therapeutically when such large alpha particle energies are attained. [...]. Heavier nuclei, such as very energetic carbon atoms, may eventually become therapeutically practical. [A ionização específica intensa de partículas alfa, [...], provavelmente fará delas as mais desejáveis terapeuticamente quando energias tão altas de partículas alfas forem obtidas. [...]. Núcleos mais pesados, tais como átomos de carbono

muito energéticos, podem, eventualmente, se tornar terapeuticamente praticáveis.]

Dois anos após os estudos de Wilson, o acelerador de 184" (4,67 m) sincro-cíclotron no Lawrence Berkeley Laboratory (LBL), em Berkeley (Estados Unidos), ficou disponível para experimentos. As propriedades físicas e radiobiológicas de feixes de prótons foram investigadas a fundo. Em 1954, começaram os primeiros tratamentos de pacientes inicialmente com prótons e mais tarde com feixe de íons de hélio [2].

Nas dependências do Bevalac no LBL, um trabalho pioneiro foi realizado entre os anos de 1975 e 1992 com o intuito de demonstrar a utilidade de íons pesados² para a radioterapia. Durante a primeira década, o trabalho enfatizou: obter uma compreensão fundamental da física e tecnologia de íons pesados de alta energia para a irradiação de materiais biológicos; e testar a razão biológica para o uso terapêutico de íons pesados. Em paralelo, ocorreram a acumulação de dados biológicos e uma avaliação da vantagem terapêutica com base em experiências práticas na terapia de pacientes com feixes de íons de hélio e neônio [4]. A maioria dos tratamentos foram realizados com feixes de ^{20}Ne acelerados até 670 MeV/u^3 , o qual aparentava, naquela época, ser o íon mais eficaz para a deposição de energia. O feixe era fornecido ao paciente por sistema de formação passivo, incluindo dispositivos de espalhamento, mais tarde substituídos por elementos magnéticos (*magnetic wobblers*), e outros elementos passivos como filtros (*ridge filters*), moduladores de alcance e colimadores. Até o seu fechamento em 1992, o Bevalac era a única instalação em todo o mundo que fazia uso de íons pesados para radioterapia de tumores profundos localizados. O tratamento com feixe de ^{20}Ne incluiu um total de 433 pacientes [2].

O trabalho realizado no LBL encorajou a construção, em 1994, do acelerador de íons pesados dedicado a uso médico, o *Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba* (HIMAC), executado no *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS), em Chiba (Japão) [5; 6]. Em junho daquele ano, deram início a experimentos clínicos com feixe de íons de carbono [4]. Os conceitos técnicos usados eram similares àqueles explorados em Berkeley [2].

Na mesma época, novas soluções técnicas, significativamente diferentes dos projetos anteriores no Bevalac e HIMAC, foram desenvolvidas quase em paralelo no *Paul-Scherrer-Institute* (PSI), em Villigen (Suíça) e no *Gesellschaft für Schwerionenforschung* (GSI), em Darmstadt (Alemanha). A implementação de técnicas ativas de escaneamento do feixe resultou na obtenção de um alto grau de conformação, guiando os íons biologicamente mais efetivos ao volume alvo e minimizando a dose no tecido normal adjacente. Apesar da ideia técnica desafiadora, o escaneamento do feixe de caneta (*pencil beam scanning*) tem provado operar confiavelmente desde os primeiros tratamentos de pacientes em 1996 no PSI, com prótons, e 1997 no GSI, com íons de carbono [2].

²O termo "íons pesados" é comumente empregado na comunidade de terapia de partículas para caracterizar qualquer íon utilizado como sendo mais pesado do que o próton. Neste caso, os íons não são, geralmente, mais pesados do que núcleos de oxigênio. Esse termo pode gerar confusão uma vez que os mesmos núcleos utilizados na terapia são conhecidos como núcleos leves na comunidade de física nuclear, que considera em seus estudos o completo intervalo de massa dos núcleos.

³A unidade de medida MeV/u representa a fração da energia total para cada núcleon do projétil. Esta unidade é comum na especificação da energia das partículas do feixe.

Em 2002, experimentos clínicos usando feixe de íons de carbono iniciaram no *Hyogo Ion Beam Medical Center*, em Hyogo (Japão) [7]. Mais tarde, devido ao sucesso dos testes clínicos com íons de carbono realizados no GSI, ocorreu a transferência da experiência clínica para um novo centro dedicado a terapia de partículas, o *Heidelberg Ion Therapy* (HIT), em Heidelberg (Alemanha) [8; 9]. Este centro passou a ser o pioneiro no tratamento de tumores capaz de operar com feixes de prótons e íons pesados (hélio, carbono e oxigênio), usando as técnicas mais modernas para distribuição do feixe com sistema ativo de escaneamento e *gantries* rotativos. Outros centros de tratamento continuam a ser planejados e construídos.

A tecnologia para aplicar feixes de íons pesados de alta energia para radioterapia está em avançado estágio de desenvolvimento. No entanto, alguns problemas físicos e biológicos ainda precisam ser solucionados, principalmente no que compete à simulação do tratamento, comprometendo o planejamento da terapia.

1.2 Relevância Clínica

Na década de 90, foi constatado na Europa que aproximadamente 180.000 pacientes com câncer, correspondente a 18 % do total, morriam por ano como consequência da falha no controle local do tumor primário sem metástase. Estas mortes poderiam ser evitadas com o aprimoramento das técnicas de tratamento como a radioterapia [10; 11].

A radioterapia possui um importante papel no tratamento de câncer. Depois da cirurgia, ela é a forma de terapia mais frequente e bem sucedida. Mais de 50 % de todos os pacientes com tumores malignos localizados são tratados com radiação. Em radioterapia, o problema chave é depositar energia de tal forma que, idealmente, o volume alvo receba 100 % da dose necessária para matar todas as células cancerígenas, enquanto o tecido na região que envolve o tumor não receba dose alguma. Na prática, isto não pode ser atingido devido a deposições de energia indesejáveis no canal de entrada da radiação e em profundidades maiores do que o tumor. Nos últimos 50 anos, muito progresso foi feito para melhorar a entrega da dose prescrita, com o intuito de atingir a situação ideal e, por consequência, aumentar a taxa de controle do tumor [2].

Quando é planejado o tratamento, uma importante questão é minimizar os danos ao tecido saudável ao mesmo tempo em que se deposita a dose necessária ao tumor. Para tanto, torna-se imprescindível conhecer o perfil de profundidade-dose da radiação empregada e explorá-lo da melhor forma possível. A Figura 1.1 apresenta os diferentes perfis de deposição de energia para fótons, prótons e íons de carbono.

A radiação mais utilizada, atualmente, emprega fótons produzidos em aceleradores lineares com energias de 4 a 25 MeV. O espectro de raios X é obtido da radiação de *bremstrahlung* resultante no freamento de elétrons em um material alvo, tipicamente liga de tungstênio. Neste caso, a dose inicial cresce por alguns centímetros, principalmente causada por espalhamento Compton de elétrons no sentido do feixe. Isto desloca o máximo da dose além da superfície do corpo. Conseqüentemente, há uma melhora na relação alvo-entrada da dose poupando a pele, que é um órgão sensível à radiação [2]. No entanto, a dose decresce, essencialmente, por uma lei exponencial após o máximo. Então, para tumores profundos, a dose depositada no

alvo por um único feixe é, geralmente, menor do que a dose depositada no tecido saudável em frente ao tumor. Para lidar com esse inconveniente, a terapia de fótons faz uso de diversos campos de radiação, tal que a superposição deles maximiza a dose depositada ao tumor ao passo que deposita menor energia no tecido vizinho [11]. Além disso, podem ser empregados colimadores e ou sistemas de intensidade modulada para melhorar a conformação do tumor. No entanto, estas técnicas apenas visam otimizar o uso do perfil profundidade-dose dos fótons de alta energia, não alterando a desvantagem intrínseca mencionada.

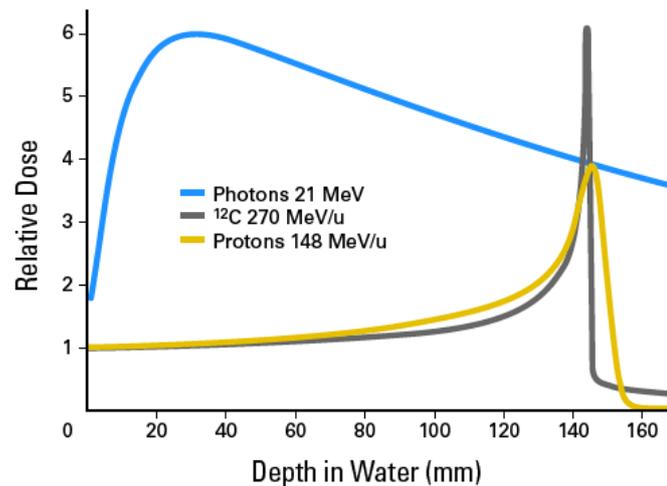


Figura 1.1: Perfil profundidade-dose de fótons, prótons e íons de carbono. Figura extraída da Ref. [12].

As partículas pesadas com carga, como prótons e íons de carbono, exibem um perfil característico de deposição de energia. Em contraste ao que ocorre com fótons de alta energia, o perfil de deposição apresenta um pico estreito no final do percurso da partícula primária, formando o perfil comumente conhecido como curva de Bragg⁴. A profundidade do pico pode ser ajustada com precisão, simplesmente, através da mudança da energia cinética dos íons incidentes, tal que maior energia implica em pico mais profundo. Neste caso, a relação alvo-entrada da deposição de dose é favorável, o que ajuda a minimizar os danos ao tecido saudável presente no campo de irradiação. No tratamento de tumores profundos, a dose integral depositada no tecido saudável é significativamente reduzida na hadronterapia quando comparada às mais modernas técnicas de radiação com fótons de alta energia [13]. O declínio íngreme da deposição de energia das partículas com carga faz com que elas sejam particularmente apropriadas em casos de estruturas críticas próximas ao tumor. Com escolhas adequadas para o canal de entrada e a energia do feixe, as partículas param antes de atingir tais estruturas, praticamente não depositando dose nesta região [11]. Devido a distribuição mais favorável da dose, com limites bem definidos do campo de radiação, uma localização mais precisa da dose pode ser atingida com feixe de partículas com carga comparado a fótons. Como consequência,

⁴O termo “curva de Bragg” foi denominado em homenagem a Sir William Henri Bragg que investigou a desaceleração de partículas alfa no ar (Bragg, 1905 [2]). O máximo desta curva é conhecido como *pico de Bragg*.

é possível aumentar a prescrição da dose no tratamento sem agravar a toxicidade no tecido normal adjacente [12].

Existem muitas diferenças entre terapia com prótons e íons de carbono. Uma diferença importante é que para todos os íons mais pesados do que o próton existe uma deposição de energia adicional além do máximo devido a fragmentação do projétil. Então, na terapia de íons de carbono, é necessário descrever o campo de radiação dos fragmentos secundários para levar em conta a deposição de energia destas partículas nos tecidos cancerígeno e saudável.

Outra diferença essencial está relacionada com a efetividade biológica das partículas. Experimentos indicam que é razoável considerar um RBE⁵ para prótons entre 1,0 e 1,1 em toda a extensão de irradiação. Isto significa que para a mesma quantidade de energia depositada em uma região, os efeitos biológicos são similares entre fótons e prótons. Por outro lado, os íons pesados apresentam uma densidade de ionização mais elevada, o que implica em maior efetividade biológica. Os íons de carbono, em especial, apresentam RBE muito mais elevado próximo ao pico de Bragg, enquanto no canal de entrada o RBE permanece baixo. Deste modo, é possível obter o mesmo efeito biológico no alvo com menor deposição de energia do que seria necessário utilizando fótons ou prótons. Este elevado RBE é também importante para o tratamento de tumores mais resistentes à radiação [14].

Existe ainda outra questão diferenciando o tratamento com prótons e íons de carbono que está relacionada ao espalhamento lateral da deposição de energia. Estas partículas sofrem espalhamento coulombiano múltiplo ao longo de toda a trajetória no interior da matéria. A alta massa do íon de carbono, comparada ao próton, faz com que o íon apresente menor espalhamento angular, mantendo a alta densidade de ionização próxima ao eixo de propagação do feixe. Em contraste, os prótons são mais prováveis de espalhar radialmente, distribuindo a energia em uma região mais ampla. Isto é um fato significativo quando irradiando regiões críticas, como, por exemplo, próximo ao nervo óptico. Em tais casos, muito cuidado deve ser dado ao espalhamento lateral da deposição da dose. Apesar do menor espalhamento dos íons de carbono, nesse caso é necessário considerar no planejamento a presença de fragmentos que, por serem mais leves, apresentam maior espalhamento lateral do que o íon primário.

A verificação do tratamento efetivamente realizado e a comparação com o tratamento planejado é particularmente importante para a terapia de íons pesados, uma vez que é necessário assegurar que o dano biológico produzido pelas partículas altamente eficientes tenha ficado restrito ao volume alvo. Esta verificação é possível devido a uma pequena quantidade de isótopos radioativos produzidos em reações nucleares dos projéteis com o tecido. Para íons de carbono, os emissores de pósitron ^{11}C e ^{10}C são os isótopos mais relevantes para este propósito, com meia vida de 20 minutos e 19 segundos, respectivamente. Estes fragmentos possuem praticamente o mesmo alcance do íon de carbono primário. Os isótopos decaem ao final do seu percurso, emitindo pósitrons que viajam apenas poucos milímetros antes de interagir com elétrons. Nesta interação, o par elétron-pósitron decai dando lugar a dois ou três fótons. Usando uma técnica chamada PET (acrônimo em inglês para *Positron Emission Tomography*), os fótons são detectados fora do corpo humano e, então, a

⁵Efetividade biológica relativa. Maiores detalhes serão dados na *Subsecção 1.3.2*.

posição de decaimento é inferida. Esta técnica pode ser usada como um monitor de qualidade, pois torna possível estimar a distribuição espacial da dose por meio de comparação entre as distribuições de emissores de pósitron medida e aquela calculada pela dose prescrita no tratamento. Resultados relevantes foram obtidos no GSI para terapia com íons de carbono [15], e alguns resultados foram obtidos para a terapia de prótons no *Massachusetts General Hospital* (MGH), em Boston (Estados Unidos) [16].

1.3 Aspectos Físicos, Biológicos e Técnicos

1.3.1 Aspectos físicos

O perfil característico de deposição de energia dos prótons e íons ao atravessar os tecidos é, principalmente, devido às colisões eletromagnéticas com os elétrons do alvo. Este processo ocasiona o freamento dos prótons e íons que transferem sua energia aos elétrons. No entanto, a perda de energia é um processo estatístico e, devido ao grande número de colisões e partículas no feixe, o pico de Bragg sofre um alargamento. Isto também causa desvios na profundidade máxima atingida pelas partículas primárias. Além do mais, interações elásticas coulombianas entre estas partículas e os núcleos do meio causam o espalhamento lateral do feixe fazendo com que parte da dose seja distribuída fora do eixo de irradiação. Os íons ainda estão sujeitos a reações nucleares de fragmentação. Os fragmentos são produzidos em várias direções contribuindo também para o espalhamento lateral da deposição de energia. Outro aspecto importante devido às reações nucleares resulta dos fragmentos do projétil que possuem velocidades similares às partículas primárias. Como estes fragmentos são mais leves do que o íon primário, eles atingem regiões mais profundas do que o pico de Bragg. A fragmentação causa ainda a produção de nêutrons secundários, que podem trazer complicações ao paciente, e núcleos emissores de pósitron, que podem ser usados em técnicas PET. Todos estes aspectos físicos estão descritos em mais detalhes abaixo.

Freamento de íons de alta energia

Diversos autores têm estudado a teoria de freamento e alcance dos íons na matéria. Revisões extensas foram dadas por Fano [17], Ahlen [18], Sigmund [19] e Ziegler *et al.* [20]. O alcance máximo requerido no tecido para o tratamento de tumores profundos em hadronterapia gira em torno de 30 cm. Em água, isto corresponde a energias de 220 MeV para prótons e 430 MeV/u para íons de carbono. Para tais energias, a partícula viaja a velocidades de $\beta = v/c \approx 0,7$. Neste caso, a taxa de perda de energia dE/dx no processo de desaceleração é dominada por colisões inelásticas com os elétrons do alvo. Isto é conhecido como freamento eletrônico (*electronic stopping*) e pode ser descrito na faixa de energia relevante para o tratamento (de centenas de keV a centenas de MeV) pela fórmula de Bethe-Bloch [21–23] na versão relativística dada por Fano [17]. Esta fórmula está abaixo apresentada, incluindo o termo de correção de camada, C/Z_a , e o termo de correção de efeito de densidade, $\delta/2$:

$$\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi e^4 Z_a Z_p^2}{m_e v^2} \left[\ln \frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{C}{Z_a} - \frac{\delta}{2} \right] \quad (1.1)$$

onde Z_p e Z_t denotam as cargas nucleares do projétil e alvo, m_e e e são a massa e carga do elétron, e $\langle I \rangle$ é o potencial médio de ionização do átomo ou molécula alvo [2]. Os valores para o potencial médio de ionização de vários materiais têm sido obtidos de experimentos de irradiação. Medidas precisas recentes de curvas de Bragg para prótons e diversos íons mais pesados levaram a dedução de valores entre 75-78 eV para a água líquida [24–26].

A análise da Eq. 1.1 demonstra que a perda de energia possui uma dependência $1/\beta^2$. Desta forma, a diminuição da energia da partícula ao longo da sua penetração acarreta no aumento da taxa dE/dx , o que permanece válido até o pico de Bragg. Enquanto a partícula possui uma energia alta, os elétrons atômicos permanecem completamente extirpados, tal que a carga do projétil é igual ao número de carga atômica Z_p . No entanto, para velocidades menores, abaixo de 10 MeV/u para núcleos leves, ocorrem efeitos recíprocos entre os processos de ionização e recombinação [2]. Neste caso, a carga média diminui, tal que Z_p precisa ser substituída pela carga efetiva Z_{ef} , que pode ser descrita pela fórmula empírica dada por Barkas [27]:

$$Z_{ef} = Z_p [1 - \exp(-125\beta Z_p^{-2/3})].$$

Quando o projétil atinge a velocidade de $v_p \approx Z_p^{2/3} v_0$, equivalente a $\beta = e^2/\hbar c = 1/137$, onde $v_0 = e^2/\hbar$ é a velocidade de Bohr, a taxa da perda de energia atinge o seu máximo, o que corresponde ao pico de Bragg. Este máximo ocorre em energias específicas de ≈ 350 keV/u para íons de carbono [2]. A perda de energia devido a colisões elásticas com os núcleos do alvo (*nuclear stopping*) começa a contribuir apenas para uma energia específica ainda mais baixa, dominando o processo de freamento somente nos últimos μm da trajetória. No entanto, a contribuição deste processo para a dose pode ser desprezada na terapia de partículas [28].

Desvios na perda de energia e alcance

De acordo com a Eq. 1.1, a perda de energia de um único próton ou íon representada como função da profundidade R no material absorvedor resultaria em um pico muito alto e estreito próximo ao ponto de parada. Por exemplo, para um íon de carbono incidindo com 300 MeV/u, o valor da razão pico-entrada seria por volta de 80. Porém, a perda de energia é um efeito estatístico devido, essencialmente, à ionização ao longo do caminho do projétil. Assim, flutuações estatísticas da perda de energia no grande número de colisões do processo de freamento acarreta no alargamento do pico de Bragg para um feixe consistindo de muitas partículas, o que é conhecido por *energy-loss straggling*. Estas flutuações são descritas pela distribuição assimétrica de Vavilov [29] para partículas com carga atravessando uma fina camada de matéria. No limite de muitas colisões a distribuição de Vavilov se torna uma Gaussiana [18; 30]. A comparação entre os alargamentos do pico de Bragg para prótons e íons de carbono pode ser visualizada na Figura 1.2.

O desvio estatístico também interfere no alcance máximo das partículas (*range straggling*). O desvio relativo do alcance σ_R/R diminui com o aumento da massa do projétil, sendo da ordem de 10^{-3} para íons pesados incidentes em água. Os íons de carbono apresentam um desvio 3,5 vezes menor do que prótons [2].

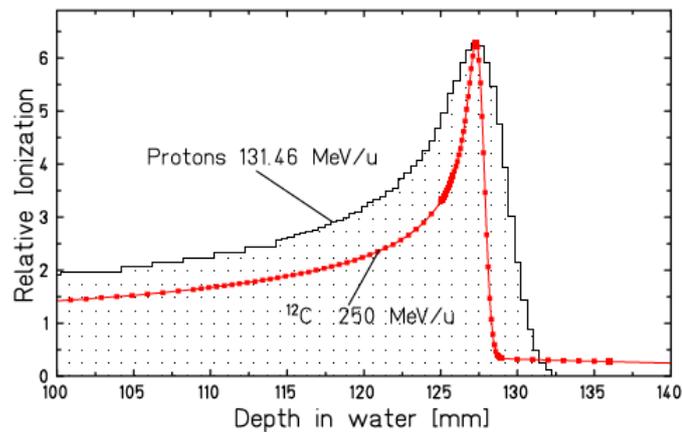


Figura 1.2: Medidas do pico de Bragg de prótons e íons ^{12}C possuindo o mesmo alcance médio na água [26]. Figura extraída da Ref. [2].

Abertura lateral do feixe

A abertura lateral do feixe (*lateral beam spread*) é, principalmente, causada por interações elásticas coulombianas entre as partículas primárias e os núcleos do alvo. Por outro lado, o espalhamento devido a interações eletrônicas, que dominam o processo de freamento, não produz efeito significativo.

A abertura angular das partículas pesadas é pequeno para um alvo fino (da ordem de 1 mrad) [2], porém, o resultado é considerável na irradiação de meio extenso como ocorre na terapia de partículas. Portanto, isto deve ser considerado uma vez que implica na precisão da conformação do volume alvo.

Na comparação de feixes de mesmo alcance em água é verificado que o espalhamento angular de prótons é significativamente maior do que o de íons pesados. Por exemplo, para prótons de 150 MeV e íons de ^{12}C de 285 MeV/u, ambos com alcance $R = 15,6$ cm, os prótons apresentam um espalhamento lateral mais de três vezes maior [2]. A Figura 1.3 apresenta cálculos da largura do feixe, fazendo uma comparação entre prótons e íons de carbono [31]. Esta menor abertura do feixe para os íons de carbono faz com que estas partículas apresentem uma nítida fronteira lateral na distribuição da dose [11].

Fragmentação nuclear

Tanto os prótons quanto os íons estão sujeitos a reações nucleares de fragmentação quando penetram um meio extenso. Todos os fragmentos da colisão dos prótons com os núcleos do meio são originários do alvo. Estes fragmentos, provenientes de um núcleo em repouso, não possuem alcances significativos para causar distúrbios na dose. Diferentemente do que ocorre com os prótons, os íons pesados em alta energia também podem se fragmentar nas reações nucleares. Neste caso, a reação é crucial quando se tratando da hadronterapia devido aos efeitos causados na deposição da dose pelos fragmentos do projétil. Isto deve ser considerado no planejamento do tratamento de tumores profundos localizados utilizando íons de carbono [4].

As colisões nucleares ao longo do caminho de freamento do íon atenuam o fluxo de partículas primárias dentro do corpo do paciente. Os fragmentos provenientes do

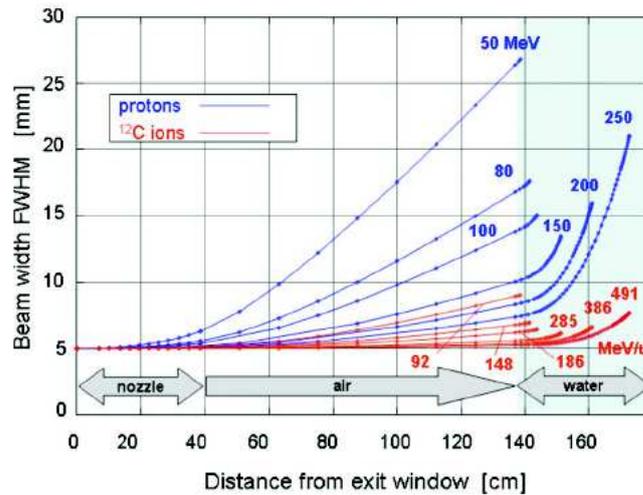


Figura 1.3: Espalhamento do feixe calculado para íons ^{12}C e prótons em um linha de tratamento típica. Foi assumido que um feixe de partículas inicialmente paralelo (FWHM = 5 mm) atravessa o bocal (*nozzle*) (incluindo uma janela estreita de vácuo e monitores do feixe) e entra em um absorvedor constituído de água (paciente) a uma distância de 1 m da saída do bocal. A pequenas profundidades (i.e., partículas com baixas energias) a largura é principalmente determinada pelo espalhamento no bocal, enquanto em energias mais altas o espalhamento no absorvedor de água domina. Íons de carbono apresentam um espalhamento muito menor do que prótons para a mesma profundidade. Figura extraída da Ref. [2].

projétil possuem número atômico menor e podem atingir uma profundidade maior do que o alcance das partículas primárias. Como resultado das fragmentações, passa a existir um campo complexo de radiação, alterando as características físicas e biológicas do feixe original. A presença dos fragmentos perturba a distribuição da dose física, produzindo uma inevitável deposição de energia além do pico de Bragg [32].

Embora a probabilidade de ocorrerem reações nucleares seja muito menor do que colisões com os elétrons atômicos, o efeito acumulativo se torna significativo quando o íon penetra grandes distâncias no material. As reações nucleares mais frequentes no decorrer da passagem do íon de carbono pelo tecido, nas energias típicas de tratamento, são as colisões periféricas, nas quais o íon primário perde um ou mais núcleons [2].

As reações de fragmentação têm sido alvo de estudos detalhados por diversos autores. Detalhes podem ser encontrados nas publicações de Goldhaber e Heckman [33], Hüfner [34] e Lynch [35]. Além do mais, experimentos de irradiação disponibilizaram dados para muitos materiais e projéteis incidentes em amplo intervalo de energia [36]. A análise destes estudos permite obter algumas conclusões válidas para a terapia de tumores profundos com íons pesados:

- As reações nucleares atenuam o feixe de íons dando lugar a um complexo campo de radiação formado pela partícula primária e fragmentos com menor massa nuclear. O efeito destas reações se torna mais pronunciado em maiores profundidades de penetração.

- Os fragmentos do íon primário gerados em colisões periféricas possuem velocidades similares àquela da partícula primária original. Como resultado, esses fragmentos apresentam maior alcance do que a partícula do feixe, dando lugar a uma cauda na distribuição da dose para profundidades maiores do que o pico de Bragg.
- Durante o processo da reação nuclear, os fragmentos são espalhados lateralmente por uma distribuição angular ditada pela cinemática da reação. É constatado que a abertura lateral destes fragmentos é muito mais ampla do que os íons primários [37; 38].

Estudos de fragmentação dedicados à caracterização de feixes de íons aplicados em hadronterapia foram realizados em vários laboratórios de física. Em Princeton [39] e no Bevalac, em Berkeley, [40–43] foram caracterizados feixes de ^{20}Ne de 670 MeV/u usados no tratamento de pacientes. Outros estudos similares foram também realizados nas dependências do HIMAC e do GSI. Em um destes estudos, as características de fragmentação de feixes de ^{10}B , ^{12}C , ^{14}N , ^{16}O , e ^{20}Ne foram comparadas. A secção de choque total (nuclear) para reações alterando o número de prótons no núcleo foram menores para o ^{12}C [44]. Observou-se, também, que uma fração substancial dos íons é perdida em grandes profundidades de penetração. Apenas 38 % dos íons primários de ^{20}Ne a 400 MeV/u atingem o pico de Bragg, enquanto para íons ^{12}C com o mesmo alcance este valor é de 52 %. Considerando os aspectos da fragmentação, estes resultados permitem concluir que os íons de carbono oferecem boas condições com relação aos demais íons pesados. Além do mais, os fragmentos ^{10}C e ^{11}C emissores de pósitron podem ser utilizados para o monitoramento *in vivo* do alcance com o uso da técnica PET [2].

O aumento da energia do feixe faz com que uma menor fração dos íons primários alcancem o pico de Bragg, diminuindo, portanto, a relação pico-entrada da dose. Este efeito é claramente observado na Figura 1.4. Além disso, pode-se notar o maior alargamento do pico de Bragg para maiores profundidades, devido ao processo estatístico de perda de energia, bem como a crescente contribuição dos fragmentos na cauda da distribuição. O aumento da participação dos fragmentos fica ainda mais evidente na análise da Figura 1.5 para íons ^{20}Ne de 670 MeV/u com um alcance de 36 cm em água. Neste caso, a relação pico-entrada da dose é somente 1,5 e os fragmentos apresentam uma contribuição bastante significativa.

Experimentos realizados por Haettner *et al.* [46] identificaram a composição dos fragmentos do íon de carbono incidentes em água com 400 MeV/u. Como pode-se observar na Figura 1.6, os fragmentos mais leves, hidrogênio e hélio, são os mais abundantes e apresentam um alcance muito maior do que os fragmentos pesados, como o boro, sendo os maiores responsáveis pela cauda da distribuição.

A presença de fragmentos afeta a efetividade biológica do feixe uma vez que esta não depende apenas da energia depositada, mas também das espécies de partículas [47; 48]. O efeito biológico no volume alvo é reduzido pois somente uma fração das partículas primárias com alto RBE alcançam o pico de Bragg sem fragmentação [32]. O conhecimento da *qualidade do feixe*⁶ como uma função da profundidade de

⁶O termo “qualidade do feixe”, tradução literal da expressão em inglês comumente usada *beam quality*, designa a fluência de fragmentos, distribuição de energia e transferência de energia linear (LET, acrônimo em inglês para *linear energy transfer*) [4].

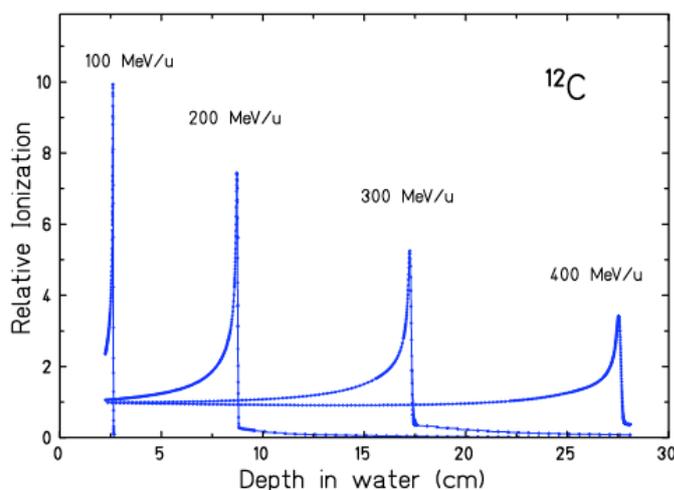


Figura 1.4: Curvas de Bragg medidas para íons ^{12}C em água [26]. Figura extraída da Ref. [2].

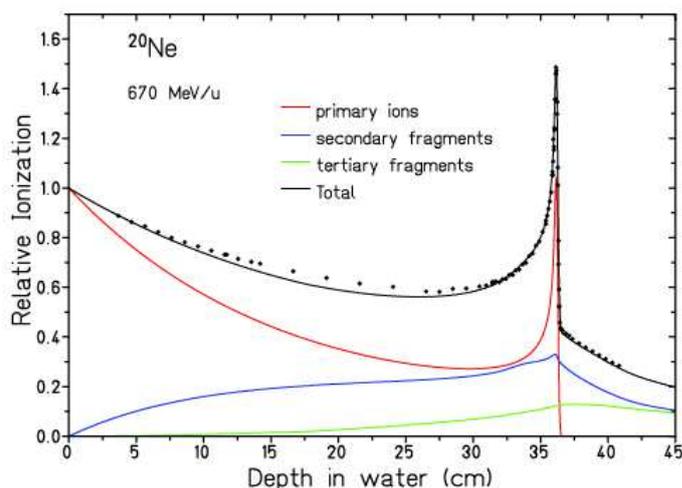


Figura 1.5: Curva de Bragg para íons ^{20}Ne de 670 MeV/u em água medidas no GSI (círculos) e contribuições calculadas para íons primários, fragmentos secundários e terciários. As contribuições calculadas são baseadas em uma fórmula semi-empírica da seção de choque de fragmentação [135]. Figura extraída da Ref. [2].

penetração é indispensável, portanto, para uma estimativa precisa do efeito clínico de qualquer feixe de íons e para uma determinação final do tipo de feixe mais apropriado para a hadronterapia no futuro [4]. Os feixes de íons pesados de ^{12}C e ^{16}O parecem demonstrar o melhor compromisso entre as vantagens de partículas de alto LET e os efeitos não desejados de fragmentação nuclear e complicações ao tecido saudável [32].

Contribuição de dose pelos nêutrons

Em todas as terapias de partículas são produzidos nêutrons por reações nucleares tanto nos elementos formadores do feixe quanto, inevitavelmente, no corpo do

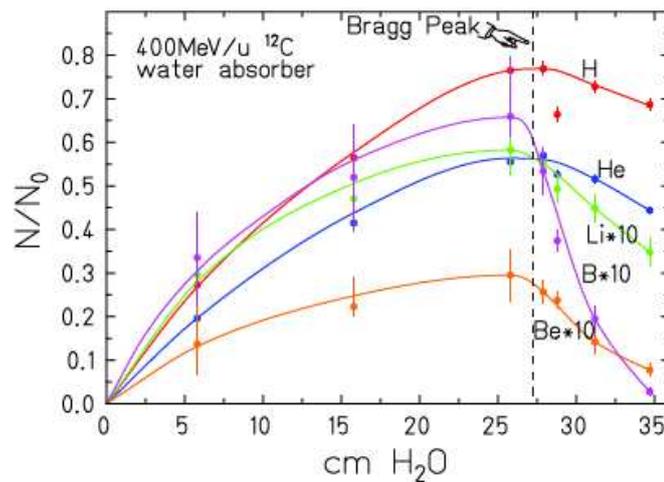


Figura 1.6: Produção de fragmentos secundários provenientes da fragmentação de íons ^{12}C de 400 MeV/u em água [46]. Figura extraída da Ref. [2].

paciente [2]. A presença destes nêutrons tem causado preocupações quanto ao risco de efeitos colaterais e malignidade secundária, propiciando discussões sobre o papel desempenhado por estas partículas [49–53].

Verificou-se que um fator predominante para a quantidade de nêutrons produzidos é dado pela utilização de elementos passivos na formação do feixe. As partículas primárias sofrem um excesso de fragmentação antes mesmo de incidir sobre os tecidos. Nos procedimentos mais antigos, os elementos moduladores eram posicionados logo em frente ao paciente, o que agravava ainda mais a situação. Nestes casos, foram relatadas altas doses provenientes dos nêutrons [54; 55] e cálculos de Monte Carlo [56] demonstraram que os nêutrons representavam a contribuição predominante para a dose secundária. Outros procedimentos permitiram evitar parte dessa dosagem extra utilizando deflexão magnética do feixe, com os elementos passivos não posicionados diretamente sobre o paciente. Os resultados são ainda melhores quando é utilizando um sistema de escaneamento completamente ativo. Experimentos no PSI verificaram que a dose devido aos nêutrons é significativamente pequena com o método ativo para escaneamento de prótons, tal que essa deposição é desprezível quando levado em conta os danos minimizados ao tecido saudável em comparação com a terapia de fótons [57].

A terapia de tumores com íons pesados apresenta um agravante adicional devido a fragmentação do projétil. O espectro dos nêutrons produzidos nestas reações possui um máximo largo em torno da metade da velocidade da partícula primária, estando os nêutrons fortemente focados na direção do feixe. Em um experimento utilizando feixe de íons de carbono incidindo em água com 200 MeV/u foi observada uma produção de 0,54 nêutrons na direção do feixe para cada íon primário [58]. A partir destes dados foi estimado que a dose proveniente dos nêutrons em um tratamento típico com íons de carbono para um volume alvo de 125 cm^3 não ultrapassaria 1% da dose total para o tratamento, sendo dez vezes menor do que a deposição devido aos demais fragmentos com carga. Estas estimativas foram confirmadas por medidas diretas de dose utilizando dosímetro de nêutrons de ampla energia [59].

A produção de nêutrons no corpo do paciente é muito menor para o feixe de

prótons do que a verificada com íons de carbono. No entanto, devido as diferenças de efetividade biológica e relação pico-entrada da dose, uma intensidade muito maior do feixe de prótons se faz necessária para realizar o mesmo tratamento, acima de 20 vezes a intensidade do feixe de íons de carbono. Como resultado, as deposições de energia por nêutrons são similares nos dois casos. Portanto, em ambos os tipos de hadronterapias, a contribuição da dose pelos nêutrons produzidos em reações nucleares no paciente é pequena [2].

1.3.2 Aspectos biológicos

Uma vantagem do feixe de íons pesados é a sua maior efetividade biológica comparada ao feixe de fótons, em particular na região do pico de Bragg e, portanto, no volume do tumor. Esta efetividade superior é devido ao padrão microscópico específico de deposição da dose pelos íons. Ao passo que os fótons depositam sua energia aleatoriamente, distribuindo, então, de forma aproximadamente homogênea pelo meio, os íons depositam uma grande fração de sua energia em uma região estreita em torno da sua trajetória. A dose local obedece a lei $1/r^2$, com centro na trajetória, até um raio máximo que depende da energia do íon. A efetividade superior pode ser explicada por esta deposição de energia muito localizada e concentrada [11].

Geralmente, a efetividade biológica superior de feixes de partículas é descrito em termos da efetividade biológica relativa (RBE, acrônimo em inglês para *relative biological effectiveness*). O RBE é definido pela razão das doses que são necessárias para produzir um dado efeito biológico utilizando feixe de fótons e partículas com carga, respectivamente:

$$RBE \equiv \frac{D_\gamma}{D_{ion}}$$

onde D_γ representa a dose devido a fótons e D_{ion} a dose correspondente a partículas com carga.

As propriedades radiobiológicas dos prótons não diferem substancialmente dos fótons. Para aplicações clínicas, considera-se um RBE de 1,1 em toda a distribuição da dose [12]. Os íons de carbono compartilham das propriedades físicas favoráveis dos prótons, mas também possuem vantagens biológicas. O RBE do feixe varia com a profundidade de penetração, sendo comparavelmente pequeno no canal de entrada, porém existindo um aumento acentuado na região do pico de Bragg. Dado que a efetividade biológica é obtida pela produto da dose física com o RBE, o perfil já favorável da distribuição profundidade-dose física torna-se ainda mais vantajoso para a dose biológica efetiva [11]. Valores locais para o RBE podem ser superiores a 4 para íons de carbono, dependendo de muitos fatores. Esta variação e as dependências do RBE devem ser consideradas durante o planejamento de tratamento [12]. Dentre os íons pesados, o balanço mais adequado entre RBE significativamente maior na região do tumor, mas apenas levemente maior no canal de entrada é esperado para o feixe com íons de carbono [11].

O RBE não é, entretanto, unicamente definido pelo tipo de radiação, mas também depende do tipo de tecido envolvido. Estudos experimentais realizados *in vitro* revelaram que a efetividade biológica superior dos íons de carbono é mais pronunciada no caso de tumores muito resistentes com alta capacidade de reparo. Isto é

particularmente verdade quando o tumor está envolvido por tecido normal sensível a radiação [12].

1.3.3 Aspectos técnicos

A hadronterapia toma vantagem do acima mencionado perfil característico de deposição de energia para obter boa conformidade do volume do tumor. O rápido aumento da deposição de energia até o seu máximo é seguido por um íngreme declínio a zero. Uma vez que a posição do pico depende da energia inicial da partícula, é possível mover o pico de Bragg para diferentes profundidades. Todavia, a largura de um único pico de Bragg é muito estreita para tratar tumores com dimensões típicas de alguns centímetros. Portanto, diversos picos precisam ser superpostos para depositar uma alta dose no volume a ser tratado. Em geral, a separação entre os picos individuais é da ordem de meia largura do pico, i.e., poucos milímetros. Esta variação da profundidade do pico pode ser alcançada usando absorvedores de espessura variável em frente ao paciente ou por meio de variação ativa da energia do feixe no acelerador [11]. A Figura 1.7 ilustra a obtenção da distribuição da dose necessária ao tratamento pela superposição de várias curvas de Bragg.

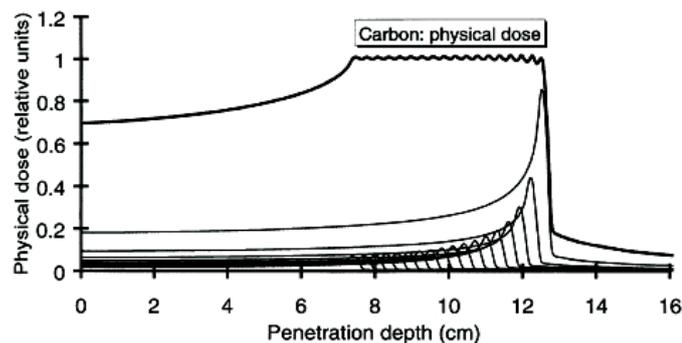


Figura 1.7: Irradiação de um volume extenso pela superposição de diversas curvas de Bragg de diferentes energias e intensidades. Figura extraída da Ref. [11].

É geralmente aceito que as terapias com prótons e íons de carbono são mais efetivas comparadas com a terapia de fótons no tratamento de tumores profundos localizados. As vantagens físicas da terapia com feixe de partículas somente podem ser apropriadamente exploradas quando é possível usar múltiplos campos de irradiação no mesmo nível de complexidade que é comumente usado nos tratamentos modernos de fótons. Embora *gantries* para terapia com prótons têm sido instalados em diversos centros, isto ainda não é comum para terapia com íons de carbono. A grande complexidade para construir *gantries* para íons de carbono faz com que, em geral, ainda sejam usados feixes com linhas fixas. A instalação do centro de tratamento na *Heidelberg University*, em Heidelberg (Alemanha), foi o primeiro a ser equipado com um *gantry* rotativo para prótons e íons pesados. No entanto, a questão sobre o projeto mais adequado para a instalação de um moderno centro de terapia de íons pesados permanece em aberto. Este tema é ativamente discutido e aprimoramentos futuros na tecnologia de aceleradores devem muito provavelmente influenciar esta discussão [12].

Os métodos de distribuição do feixe podem ser classificados, de um modo geral, em método passivo e ativo. O método passivo, usado na maior parte dos centros de tratamento, é realizado com moduladores, colimadores e compensadores. A vantagem deste método é que o planejamento do tratamento é relativamente simples. Esta abordagem já foi aplicada em muitas situações clínicas, incluindo o tratamento de alvos em movimento. A maior desvantagem é que uma significativa dose é também depositada no canal de entrada, que é formado, normalmente, por tecido saudável [12]. A modulação da profundidade e, conseqüentemente, do perfil de profundidade do RBE, permanece constante no campo de tratamento. Assim, o perfil do RBE pode ser diretamente considerado no projeto dos dispositivos passivos [13].

Alternativamente ao método passivo, existem as técnicas ativas, tais como o *spot scanning*, desenvolvida no PSI, e o *raster scanning*, desenvolvida no GSI. No PSI, um escaneamento unidimensional é combinado com o movimento da cama do paciente durante o tratamento. A abordagem do GSI, por outro lado, utiliza feixes focados do tipo caneta (*pencil beam*) produzidos por um acelerador síncrotron. Estes feixes são defletidos lateralmente por dois dipolos magnéticos, enquanto a energia do feixe incidente é variada durante o tratamento. Desta forma, pode-se realizar uma terapia de partículas tridimensional de intensidade modulada, de modo que a distribuição da dose pode ser adaptada de forma eficiente a qualquer forma irregular de tumor sem a adição de elementos passivos [12]. Para os métodos ativos, ao contrário do que ocorre com os passivos, a modulação de profundidade depende da posição lateral do feixe. Além do mais, o perfil de dose absorvida pode ser arbitrariamente selecionado (por exemplo, produzindo campos de intensidade modulada) e o espectro de fragmentos pode, portanto, diferir de um campo para outro [13]. O RBE necessita ser calculado separadamente para cada ponto do campo de irradiação. Tudo isto possui implicações no planejamento do tratamento, tornando-o muito mais complexo [12].

A terapia de partículas exige que o posicionamento do alvo seja consistente com a alta precisão espacial do feixe. Nos centros modernos de terapia de partículas são utilizados sistemas de imobilização precisos para a cabeça e o corpo, e localização e direção do alvo por imagem com correção de desvios pequenos nas frações diárias. Os movimentos entre frações diárias ou durante a fração são solucionados, no método passivo, por um volume do alvo maior do que o tumor. Esta margem de segurança garante que todo o tumor seja abrangido no tratamento. Por outro lado, isto não é suficiente para o método ativo, que é extremamente sensível ao movimento do alvo. Durante o processo de escaneamento pode ocorrer que uma região já irradiada mova para o caminho do feixe, enquanto a região que deveria estar recebendo a dose escape ao tratamento. Neste caso diferentes estratégias para seguir o alvo são empregadas [12].

O alto custo da realização técnica e operação da hadronterapia é um forte empecilho para a popularização deste tipo de tratamento. A energia necessária para tratar tumores profundos com prótons ou íons demanda grandes ciclotrons ou síncrotrons. Além do mais, os pré-requisitos para a terapia englobam tanto a reprodução com alta precisão do posicionamento do paciente, quanto imagens de alta qualidade para o planejamento do tratamento [12].

Até hoje, não há uma concordância de qual tipo de terapia de partículas, prótons ou íons de carbono, é a melhor. Deve ser mencionado que a construção de um centro

de íons pesados, comparando a prótons, exige maior complexidade, com necessidade de melhor controle do feixe, planejamento de tratamento mais sofisticado, e cálculo de dose ainda mais preciso [14]. Como consequência, a técnica de íons de carbono é muito mais cara. Não obstante, novas instalações para o tratamento com íons de carbono continuam sendo construídas [13].

1.4 Indicações para Terapia

A hadronterapia é, atualmente, aplicada em uma diversidade de tumores, incluindo pescoço, crânio, próstata, ossos, pulmão, entre outros. Uma revisão detalhada da indicação de próton e íon de carbono para cada caso pode ser encontrada na referência [12]. Os tratamentos têm sido aplicados utilizando somente feixes de partículas ou combinando estes com feixes de fótons. Esta combinação ocorre em instalações com limitação de disponibilidade do feixe de partículas. Mesmo nesses casos, a terapia combinada é mais efetiva no controle do tumor do que a radiação exclusivamente com fótons. Além do mais, para algumas indicações tem sido observado que o aumento da dose, viabilizado com o uso de partículas, melhora o controle local [13].

A maioria das instalações de tratamento com prótons tem focado seus programas clínicos em tumores infantis, base do crânio, cabeça e pescoço. Quando há disponibilidade do feixe, outros tumores em regiões difíceis de tratar são, eventualmente, aceitos. Nos Estados Unidos, algumas instalações são reconhecidas por sua extensa especialidade no tratamento de pacientes com câncer de próstata localizado e câncer inoperável de pulmão em estágio inicial [12].

A indicação da terapia com íons de carbono é semelhante à terapia de prótons. No tratamento de tumores benignos, em que as taxas de controle local estimadas são igualmente altas para prótons e íons de carbono, o uso de prótons é aconselhado. Nestes casos, o objetivo principal é minimizar o risco de malignidade secundária. A maioria dos pacientes tratados com íons de carbono faz parte de testes clínicos de fase I e II (testes iniciais de pequena escala) [12].

1.5 Situação Atual e Perspectivas

Enquanto a terapia de prótons está bem estabelecida, operando atualmente em 30 instalações e tendo tratado até o final de 2009 mais de 67.000 pacientes, a terapia com íons de carbono havia tratado até essa data pouco mais de 7.000 casos, todos concentrados em somente 3 centros [60]. Atualmente, 5 centros disponibilizam tratamento com íons de carbono, ao passo que outros 5 estão em fase de construção, como pode ser visualizado na Tabela 1.1.

Embora a grande maioria dos centros ainda utilize métodos passivos de formação do feixe, a técnica ativa de escaneamento consiste no *estado de arte* e deve tornar-se o método predominante nos projetos futuros. Essa técnica permite uma melhor conformação do volume alvo e menores danos aos tecidos saudáveis, quando comparada ao método passivo. Desta forma, maior dose pode ser prescrita para o tratamento sem riscos ao paciente, o que aumenta as chances de controle do tumor. No entanto, isto requer métodos mais precisos de planejamento e controle da deposição da dose.

Tabela 1.1: Centros de terapia de câncer com íons de carbono em funcionamento ou construção. Dados obtidos em [61; 62].

Centro	Local	País	Energia máxima (MeV/u)	Início dos tratamentos
HIMAC	Chiba	Japão	800	1994
HIBMC	Hyogo	Japão	320	2002
HIT	Heidelberg	Alemanha	430	2009
IMPCAS	Langzou	China	400	2009
GHMC	Gunma	Japão	400	2010
CNAO*	Pavia	Itália	430	2011**
PTC*	Marburg	Alemanha	430	2011**
NRoCK*	Kiel	Alemanha	430	2012**
HITFil*	Lanzhou	China	400	2013**
Med-AUSTRON*	Wiener	Áustria	400	2014**

* centro em construção.

** data prevista para o início dos tratamentos.

Grande parte dos centros de tratamento são baseados em hospitais de universidades com longa experiência em terapia com fótons. Estas instalações servirão em pesquisas clínicas intensificadas neste campo emergente de atividades. Será possível obter exames clínicos controlados comparando a hadronterapia com as terapias modernas de fótons, o que é fortemente necessário. Estes testes precisam ser planejados com muito cuidado, considerando aspectos relevantes como a toxicidade e custo de cada terapia. Sabe-se que a terapia de partículas é muito mais complexa e de custo mais elevado. Além do mais, uma equipe treinada é indispensável para assegurar alta qualidade e segurança na aplicação clínica. Portanto, para transferir esta modalidade de tratamento dos laboratórios de física para a rotina clínica é preciso que a superioridade de prótons e íons de carbono frente a fótons seja comprovada em termos dos benefícios diretos ao paciente [12].

Mesmo que resultados clínicos impressionantes na hadronterapia já tenham sido atingidos, existe a necessidade de aprimoramentos futuros, com avanços em diversas áreas, para alcançar aplicabilidade em todo o mundo. As conquistas obtidas até hoje são frutos de uma forte e proveitosa colaboração interdisciplinar de cientistas dos campos de oncologia, medicina de radiação, biologia da radiação, tecnologia de aceleradores, engenharia, bem como física atômica e nuclear [2]. Acredita-se que esta colaboração deva continuar nos próximos anos, propiciando o desenvolvimento e consolidação das técnicas usadas na terapia de íons pesados.

Capítulo 2

Método de Monte Carlo Aplicado à Terapia

Na terapia de tumores com prótons ou íons, existem diversos processos físicos aos quais as partículas são submetidas ao viajar pelo corpo humano. Até o momento, o procedimento clínico para calcular a dose que o paciente deve receber usa métodos determinísticos que contam com informações empíricas. Estes métodos são computacionalmente rápidos. No entanto, como desvantagem, torna-se difícil estender o método a condições diferentes daquelas usadas como, por exemplo, outras partículas ou energias. Além do mais, deve-se atentar ao fato de que os dados experimentais são obtidos para irradiação de materiais similares ao tecido como água, polimetilmetacrilato (PMMA) ou grafite, enquanto que, em um tratamento típico, as partículas atravessam uma diversidade de tecidos com composições e densidades bastante variadas, o que prejudica os resultados obtidos pelos métodos determinísticos.

A simulação de Monte Carlo proporciona uma forma alternativa para o cálculo da deposição de energia. Neste caso, muito mais detalhes sobre os processos físicos e a composição do meio podem ser levados em conta. Isto permite uma estimativa mais fiel da dose, porém, com um custo de tempo computacional muito maior. Nas últimas décadas, os sistemas de planejamento de tratamento utilizados clinicamente foram aprimorados e os hospitais começaram a ter maiores recursos computacionais. Novos sistemas de planejamento de tratamento baseados em método de Monte Carlo se tornaram uma realidade na terapia com fótons, o que está se tornando cada dia mais comum uma vez que os fabricantes de equipamentos estão introduzindo o método de Monte Carlo nos seus *softwares* [63]. No entanto, o mesmo fato não é observado nas terapias de prótons e íons de carbono. Adicionalmente, ainda há muito o que melhorar na descrição física da interação de íons com a matéria. Certamente, com uma melhor descrição das interações físicas e redução do tempo computacional, a simulação de Monte Carlo será uma importante ferramenta para o planejamento de tratamento em hadronterapia.

Uma introdução ao método de Monte Carlo e aos códigos atualmente disponíveis que podem ser empregados para os cálculos na terapia de partículas é apresentada na *Seção 2.1*. Este método será empregado no presente trabalho para a simulação de dados experimentais relacionados à terapia de íons pesados. A *Seção 2.2* apresenta os processos físicos relevantes que devem ser considerados nestes cálculos para reproduzir com mais fidelidade os dados experimentais.

2.1 Simulação de Monte Carlo

A simulação de Monte Carlo é uma abordagem geralmente adotada quando a modelagem determinística é impraticável ou mesmo impossível de ser realizada e o problema pode ser formulado em termos de probabilidade. Com a simulação de Monte Carlo, as propriedades de um dado sistema são obtidas através de amostragem aleatória dos diferentes resultados possíveis. O cálculo toma como base funções de distribuição de probabilidade e, portanto, os resultados obtidos são associados a diferentes probabilidades de ocorrerem [64].

O método possui aplicações em diversas áreas sendo, frequentemente, adotado para simulações de sistemas físicos, matemáticos e biológicos. Em física de partículas, tem sido usado para o projeto de detectores, compreensão do comportamento destes dispositivos e comparação de dados experimentais com resultados teóricos [64]. As simulações são muito úteis na modelagem de fenômenos com significativa incerteza de dados de entrada e no estudo de sistemas com grande número de graus de liberdade acoplados, aspectos estes encontrados na hadronterapia. Por exemplo, não há uma base de dados completa para todos os canais de reação possíveis (incerteza nos dados de entrada), e ocorrem colisões entre dois núcleos (alto número de graus de liberdade acoplados).

2.1.1 Método de Monte Carlo

O método de Monte Carlo é uma técnica estatística empregada em simulações estocásticas para a investigação de problemas, i.e., toma como base números aleatórios e probabilidades estatísticas. O método recai, naturalmente, ao uso de computadores devido a necessidade de repetidos cálculos e números aleatórios, constituindo, desta forma, uma classe de algoritmos computacionais [64].

Uma vez que o método requer grande quantidade de números aleatórios, isto estimulou o desenvolvimento de geradores de números pseudo-aleatórios [64]. De fato, os números gerados por computador não são estritamente aleatórios, uma vez que os próprios computadores trabalham com algoritmos determinísticos. Os geradores de números aleatórios utilizam um número inicial, conhecido como semente, para obter outro número por meio de algumas operações matemáticas. Os números obtidos por estes geradores são analisados com testes estatísticos rigorosos para assegurar que não existe correlação entre os números obtidos.

As simulações com método de Monte Carlo, portanto, fazem uso de sequências de números pseudo-aleatórios para os cálculos das propriedades dos sistemas ou, dito de outra forma, para a resolução de um dado problema. O fato de usar sequências determinísticas torna fácil reexecutar uma simulação. Para isto, basta utilizar a mesma semente inicial para o gerador de números aleatórios.

2.1.2 Códigos de Monte Carlo

Estão disponíveis, hoje em dia, uma variedade de códigos de Monte Carlo para o transporte de partículas através da matéria. Uma visão geral de diversos códigos de Monte Carlo apropriados para o transporte de feixe de íons em meio similar aos

tecidos pode ser encontrada na Ref. [65]. Abaixo estão as características principais de três códigos usados em simulações deste tipo:

- **FLUKA**: Pacote de simulação de Monte Carlo desenvolvido pelos laboratórios CERN e INFN. O seu código foi programado na linguagem Fortran 77. O pacote é empregado para o transporte e interação de partículas pela matéria. Algumas áreas de aplicação são física de partículas, experimentos de alta energia, blindagem, projeto de detectores, física médica, dosimetria, radiologia e estudos de raios cósmicos. O código e informações referentes a sua utilização encontram-se em <http://www.fluka.org> [66; 67].
- **MCNPX**: Extensão do pacote MCNP para simulação de processos nucleares. As partículas incluem aquelas presentes no MCNP (nêutrons, fótons e elétrons), bem como uma diversidade de núcleons e íons. O código foi desenvolvido nas linguagens Fortran 90 e C pelo LANL, sendo destinado à simulação das interações entre as partículas em amplo intervalo de energia. As áreas de aplicação incluem dosimetria, blindagem contra radiação, radiografia, física médica, projetos de reatores de fissão e fusão, entre outros. Maiores informações podem ser obtidas no site do projeto em <http://mcnpx.lanl.gov> [68].
- **Geant4**: Sucessor da série GEANT desenvolvida pelo CERN, constituindo uma plataforma para a simulação da passagem de partículas pela matéria usando método de Monte Carlo. O termo “GEANT” é um acrônimo em inglês para *GEometry ANd Tracking*. Foi desenvolvido na linguagem C++ e é o precursor no uso de programação orientada a objetos. Seu desenvolvimento, manutenção e suporte ao usuário são realizados por diversos cientistas espalhados por todo o mundo que compõem a *Geant4 Collaboration*. As áreas de aplicação incluem tanto experimentos de física de alta energia e nuclear, foco inicial do desenvolvimento do código, quanto estudos em física médica, ciência espacial, radiação de fundo entre outros. São muitos os laboratórios afiliados, a saber CERN, ESA, IN2P3, PPARC, INFN, LIP, KEK, SLAC, TRIUMF. O código e maiores informações estão disponíveis em <http://www.geant4.org> [69; 70].

Os três códigos citados acima são *softwares* livres distribuídos tanto em código fonte quanto em binário. Uma comparação das capacidades e limitações destes códigos está apresentada na Ref. [71].

2.2 Processos Físicos Relevantes

O tratamento de tumores profundos localizados com íons de carbono requer feixes com energia entre 100-430 MeV/u. A passagem destes núcleos energéticos por diversos materiais tem sido alvo de investigações experimentais e teóricas por décadas. Em particular, o cálculo preciso da deposição de energia pelo íon nos tecidos é extremamente importante para atingir confiabilidade no tratamento.

Durante a propagação das partículas do feixe pelo corpo do paciente ocorrem uma série de interações eletromagnéticas e hadrônicas. São estas interações que ditam

como a energia será depositada ao longo da trajetória do íon. Nas simulações de Monte Carlo devem ser levados em conta os processos eletromagnéticos e hadrônicos relevantes para descrever a deposição espacial de energia da forma mais real possível. Estes processos, que ocorrem tanto para a partícula primária do feixe quanto as secundárias ou de ordem mais alta, estão citados abaixo.

2.2.1 Processos eletromagnéticos

Todas as partículas com carga estarão sujeitas a interações eletromagnéticas. Esta interação é a predominante na formação da distribuição característica da dose observada na hadronterapia. No intervalo de energia encontrado na terapia, existem diversos processos eletromagnéticos que produzem efeitos significativos na deposição espacial de energia e, portanto, precisam ser considerados.

Tão logo um íon entra em um meio extenso, ele começa a perder energia. Inicialmente, a velocidade da partícula primária é alta, podendo atingir $\beta = v/c \approx 0,7$. Neste regime de energia, o freamento eletrônico domina, i.e., a perda de energia é principalmente devido a colisões com elétrons do alvo o que causa a ionização dos átomos. O freamento nuclear, caracterizado por colisões elásticas com núcleos do alvo, apenas domina em energias muito baixas, praticamente no final da trajetória do íon [2]. O processo de perda de energia por ionização é responsável pelo perfil da distribuição profundidade-dose de prótons e íons pesados nos tecidos.

A ionização dos átomos do alvo, causada pelo impacto de partículas rápidas com carga, leva a produção dos chamados δ -elétrons. Os δ -elétrons de baixa energia viajam apenas curtas distâncias do ponto de emissão. Assim, a energia destes elétrons pode ser contabilizada nos cálculos como uma deposição local, sem levar em conta a trajetória explícita da partícula. Porém, os δ -elétrons de alta energia devem ser transportados explicitamente quando forem necessários cálculos precisos da deposição espacial de energia. Para cada meio, a energia do elétron emitido pode ser relacionada com o seu alcance máximo, definindo, desta forma, um limiar de energia que deve ser considerado para satisfazer a precisão espacial desejada. Esta mesma consideração aplicada-se ao transporte de fótons e pósitrons produzidos nas interações do íon.

A interação elástica coulombiana com o núcleo alvo, como mencionado, não contribui diretamente para a perda de energia. Contudo, estas interações são o principal fator para a divergência do feixe. Por esta razão, o espalhamento múltiplo coulombiano com núcleos do alvo deve ser levado em conta para reproduzir o espalhamento lateral das trajetórias que resulta na abertura do feixe. Por outro lado, o efeito na divergência ocasionado pelo espalhamento múltiplo nas interações com elétrons pode ser desprezado.

As interações eletromagnéticas dos pósitrons devem também ser consideradas. Estas partículas podem ser produzidos na conversão de fótons. Além deste processo, uma fonte importante de pósitrons é o canal de decaimento β^+ de núcleos instáveis criados em reações nucleares. É altamente provável que um pósitron encontre um elétron e aniquile, produzindo dois ou três fótons. Este processo de aniquilação é relevante para prever as medidas obtidas com a técnica PET na terapia de partículas.

2.2.2 Processos hadrônicos

As interações hadrônicas são responsáveis pelas modificações do perfil profundidade-dose que seria obtido caso apenas as interações eletromagnéticas fossem consideradas nos cálculos. Isto inclui a presença da cauda em profundidades maiores do que o pico de Bragg e a diminuição da relação pico-entrada da energia depositada. Ambos os efeitos são consequência da atenuação das partículas do feixe resultando na produção de fragmentos. Os fragmentos nucleares provenientes dos íons primários viajam com velocidade similar às partículas do feixe, atingindo, normalmente, maiores profundidades. Além disso, como os fragmentos possuem massa menor, eles apresentam maior espalhamento angular. Pode-se concluir, então, que os processos hadrônicos, de um modo geral, são tão importantes quanto os eletromagnéticos para os cálculos em terapia com íons de carbono.

As interações hadrônicas podem ser classificadas em dois grupos distintos, as interações elásticas e as inelásticas. O primeiro grupo inclui o espalhamento elástico de núcleons no núcleo alvo. Nesta interação as partículas resultantes são as mesmas que incidem, exceto por energias de excitação que não culminam em fragmentação. Por outro lado, o resultado da interação para o outro grupo apresenta partículas diferentes das iniciais. Neste caso, as interações inelásticas induzidas por hádrons e núcleos rápidos alteram as cargas e massas das partículas participantes, sendo estes processos conhecidos como reações nucleares.

Alguns produtos de reações nucleares podem ser núcleos instáveis. Uma vez que a técnica PET é uma ferramenta possível para monitorar a dose em que o paciente foi submetido no tratamento, torna-se necessário descrever a atividade β^+ nas simulações. Logo, os processos de decaimento radioativo devem ser considerados.

Outro produto das reações nucleares são os nêutrons. Estas partículas são produzidas na fragmentação resultante das colisões de núcleos e na evaporação de núcleos excitados. A produção de nêutrons resulta em um espectro de energia amplo que varia de poucos até centenas de MeV. O principal processo de perda de energia em água para nêutrons com energia inferior a 10 MeV é o espalhamento elástico em prótons e núcleos. Nêutrons rápidos possuem um mecanismo adicional de perda de energia em reações nucleares inelásticas. Prótons e outras partículas com carga produzidas em reações induzidas por nêutrons perdem energia por meio de interações eletromagnéticas. Em suma, os processos elásticos e inelástico ocasionados por nêutrons precisam ser considerados nos cálculos uma vez que ocorre grande produção de nêutrons na hadronterapia.

Reações nucleares

As reações nucleares são processos que ocorrem na colisão entre uma partícula e um núcleo resultando em produtos diferentes das partículas iniciais [72]. As reações nucleares podem ser de diversos tipos, sendo a reação de fragmentação a mais relevante para a terapia de partículas devido a diminuição do fluxo da partícula primária com a profundidade e à produção de íons secundários formando um complexo campo de radiação.

Atualmente, é um fato bem conhecido que um sistema nuclear quente, resultante de colisões entre hádrons e íons com núcleos, leva a emissão de núcleons ou mesmo a fragmentação do sistema em diversos núcleons e fragmentos de massa intermediária.

Esta reação foi inicialmente verificada em colisões de prótons com alta energia em núcleos e fragmentação de raios cósmicos [73]. Estudos experimentais de íons com energia adequada ao tratamento de tumores profundos também verificaram a presença de fragmentos provenientes deste tipo de reação nuclear. Portanto, a descrição da reação de fragmentação é relevante para os cálculos de deposição de dose uma vez que o campo complexo de fragmentos apresenta perda de energia por ionização muito diferente do que o íon primário. No entanto, ainda não existe uma descrição única para a reação de fragmentação apesar da grande quantidade de dados experimentais existentes. Existem diversos modelos que tratam as colisões nucleares e as diferenças entre eles refletem diferentes suposições com relação a dinâmica do processo. Além do mais, a dinâmica da reação depende da cinemática inicial, i.e., energia cinética e direção das partículas, o que pode requerer mais de um modelo para descrever o processo para a variedade de condições iniciais possíveis [35].

O processo de fragmentação na colisão entre núcleos do projétil e alvo é influenciado pela energia da partícula incidente. Para o intervalo de energia encontrado na hadronterapia, a seção de choque da reação aumenta com o aumento da velocidade do projétil, i.e., estas reações serão mais prováveis quanto maior a profundidade requerida para o feixe.

Os modelos que tratam a fragmentação classificam os núcleons do alvo e projétil como participantes ou espectadores. Núcleons participantes são aqueles pertencentes a região em que há interação, i.e., na região de sobreposição do alvo e projétil em que há maior probabilidade de colisão entre os núcleons constituintes. Os demais núcleons são classificados como espectadores, pois não sofrem colisão direta com os núcleons da outra partícula.

A reação de fragmentação foi inicialmente muito estudada na colisão de prótons com energias no intervalo de centenas de MeV a dezenas de GeV incidindo sobre uma variedade de núcleos alvo. Os modelos para este processo seguem uma aproximação de dois passos, proposto originalmente por Serber [74]. Ele observou que a escala de tempo para a colisão entre a partícula incidente e os núcleons do alvo era pequena quando comparada com o intervalo de tempo médio das colisões entre os núcleons do alvo. Assim, o primeiro passo da reação considera a colisão entre o projétil e os núcleons participantes, o que é normalmente descrito por modelos de cascata intranuclear. O resultado desta colisão depende da região do núcleo atravessada pelo projétil. Alguns dos núcleons participantes espalhados podem, eventualmente, escapar ao núcleo, mas, em geral, eles são projetados em direção à zona dos espectadores. Estes núcleons espalhados sofrem colisão com alguns núcleons espectadores, deixando o sistema nuclear excitado. Num segundo passo, o resíduo nuclear formado pelos núcleons espectadores, denominado pré-fragmento, entra em equilíbrio e sofre de-excitação [35]. Baixas energias de excitação levam a formação de um núcleo composto que reduz sua energia de excitação através da emissão de pequenas partículas como núcleons e alfa. Este processo é conhecido como evaporação. Por outro lado, uma alta energia de excitação pode superar a energia de ligação tal que o sistema nuclear não forma um núcleo composto. Ao invés disso, o sistema sofre um processo de fragmentação múltipla, dando lugar a diversos núcleons e fragmentos de massa intermediária [75].

Em uma colisão núcleo-núcleo, o parâmetro de impacto da reação influencia fortemente nos resultados do processo. Um parâmetro de impacto grande caracteriza

uma colisão periférica em que apenas uma parte de cada núcleo se sobrepõem. A parte do projétil que colide com o alvo pode ser removida, enquanto o resto do núcleo conserva aproximadamente a velocidade original do projétil. Isto resulta em dois resíduos nucleares grandes e levemente excitados. No entanto, parâmetros de impacto menores causam maior sobreposição dos núcleos, havendo maior número de núcleons participantes e, por consequência, maior número de colisões e transferência de energia. Para o caso extremo de parâmetro de impacto tendendo a zero ocorre o que é denominado de colisão frontal. Nesta colisão, altas densidade e temperatura podem ser atingidas tal que uma completa desintegração dos núcleons torna-se provável seguida pela emissão de um grande número de fragmentos [33].

As reações induzidas por íons leves e pesados com energia menor do que 1 GeV/u não são, em geral, bem descritas pela aproximação de Serber. As distribuições angular e espectral dos fragmentos de massa intermediária são, normalmente, imprecisas com esta aproximação. Além do mais, os experimentos indicam que os fragmentos são emitidos tanto da região dos espectadores quanto da região dos participantes [35].

Alguns autores ressaltam que no processo de colisão núcleo-núcleo existem diversos estágios que diferem em escalas de tempo e condições físicas. Bondorf *et al.* [75] destacam três principais estágios da reação:

1. O primeiro estágio é caracterizado como de não-equilíbrio que leva a produção de um sistema nuclear intermediário excitado. A medida que os núcleos começam a se sobrepor ocorre um aumento da densidade nuclear que possui efeitos no resultado final da reação. Neste estágio ocorrem as colisões entre os núcleos participantes e algumas partículas rápidas podem escapar do sistema. Esta fase dinâmica da reação, com escala de tempo da ordem de fm/c, é geralmente descrita por modelos de cascata intranuclear ou modelos mais sofisticados como dinâmica quântica molecular. A interação entre os núcleons acarreta em uma redistribuição da energia disponível entre os muitos graus de liberdade, formando um sistema nuclear em equilíbrio.
2. A etapa dinâmica que forma o sistema nuclear intermediário apresenta uma distribuição larga para as possíveis configurações de energias de excitação e conteúdo de núcleons [75]. Neste estágio ocorre a ruptura do sistema em fragmentos quentes. São vários os possíveis mecanismos para esta fragmentação que dependem principalmente da energia de excitação. Um possível mecanismo compreende a fissão, no qual o sistema se divide aproximadamente em duas partes de mesmo tamanho. No entanto, isto é pouco provável para as colisões dos íons presentes na hadronterapia, prevalecendo os mecanismos de evaporação e fragmentação múltipla. A evaporação ocorre, normalmente, para energias de excitação inferiores a 3 MeV/u, formando um resíduo nuclear grande após a emissão de prótons, nêutrons e alfa. Já a fragmentação múltipla ocorre para energias de excitação maiores, sendo o processo dominante para a formação de fragmentos de massa intermediária [76].
3. O último estágio é caracterizado pela aceleração dos fragmentos proporcionada pelo campo coulombiano mútuo. Os fragmentos quentes sofrem, nesse momento, de-excitação pela emissão de partículas em processo de evaporação.

O fato de não existir, até o momento, uma teoria completa para tratar consistentemente todo o processo da reação de fragmentação, faz com que uma abordagem híbrida seja adotada. O primeiro estágio acima é descrito naturalmente por modelos dinâmicos, porém, o sistema nuclear em equilíbrio e posterior fragmentação é melhor descrito por modelos estatísticos. Este método permite simular o processo completo desde o momento em que o projétil colide com o alvo até os fragmentos serem acelerados ao infinito. Porém, o problema desta abordagem está na transição entre os diferentes modelos, o que exige maior cuidado para preservar consistência na descrição física do sistema.

Capítulo 3

GEANT4

No capítulo seguinte será apresentado um aplicativo baseado no código de Monte Carlo GEANT4 que foi desenvolvido para a simulação das condições de irradiação presentes na hadronterapia. Neste momento, portanto, será efetuada uma apresentação do código de Monte Carlo adotado e suas principais características, bem como os pontos obrigatórios que devem ser tratados no desenvolvimento de um aplicativo direcionado a uma simulação específica.

O GEANT4 é um *toolkit*¹ desenvolvido com avançadas técnicas de *engenharia de software*. Este código de Monte Carlo tem sido adotado em muitas áreas de aplicação por todo o mundo, incluindo experimentos de física de alta energia e nuclear, física espacial, física médica e estudos de radiação de fundo [77]. As suas bibliotecas estão em persistente manutenção e atualização, com novos códigos sendo também desenvolvidos. A capacidade de realizar simulações relevantes para a terapia de partículas já foi demonstrada em diversas publicações [78–88].

3.1 Descrição Geral

O GEANT4 consiste em um código de Monte Carlo desenvolvido em linguagem C++ para modelar e simular as interações das partículas com a matéria. O projeto do seu desenvolvimento tinha como objetivo utilizar as modernas técnicas de computação para melhorar o que já era oferecido com o GEANT3. Todos os detalhes sobre o projeto bem como o código fonte, documentação, base de dados e, inclusive, bibliotecas binárias para algumas plataformas de computadores podem ser obtidas diretamente no *site* oficial do GEANT4. A distribuição do código fonte está sob licença de *software livre* [89].

Na implementação do código foi adotado o paradigma da orientação a objetos, o que permitiu dividir a complexa riqueza de detalhes exigidos na simulação em domínios bem definidos. Esses domínios representam a geometria, resposta do detector, trajetória das partículas, interface com o usuário, visualização, entre outros [90]. O domínio formado pelos processos físicos apresenta uma diversidade de modelos para as interações das partículas com a matéria em um amplo intervalo de energias. Isto é

¹O termo “*toolkit*” é utilizado no vocabulário de computação para designar um conjunto de ferramentas, programas e rotinas, usados como base para programação de um novo sistema ou *hardware*.

necessário para satisfazer a versatilidade multidisciplinar das aplicações do GEANT4 [77].

Ser um *toolkit* significa que o desenvolvedor necessita, primeiramente, conhecer e aprender como funcionam as suas ferramentas para, assim, encontrar boas formas de juntar as peças adequadas na montagem do seu aplicativo. Este processo de aprendizagem pode ser facilitado com muitos exemplos que acompanham o código e com um sistema completo de documentação disponível no *site* do projeto. Além disso, a *Geant4 Collaboration* organiza tutoriais e *workshops* periodicamente.

A estrutura do GEANT4 permite implementar uma variedade de problemas que contemplem a propagação de partículas utilizando interações microscópicas específicas. Esta habilidade torna o GEANT4 flexível e versátil [89]. Esses aspectos possibilitam reproduzir os detalhes pertinentes para a hadronterapia como a geometria de um paciente, os elementos presentes no caminho de irradiação e os processos físicos relevantes para as partículas presentes no campo complexo de radiação.

3.2 O Papel da *Engenharia de Software*

Um aspecto extremamente relevante para um código de Monte Carlo usado nas simulações, seja em experimentos de física de alta energia ou em hadronterapia, é a validação dos resultados físicos. O projeto do GEANT4 adota uma filosofia de manter completa transparência com relação a implementação da física, tornando viável o processo de validação, e isto foi possível devido a avançadas técnicas de *engenharia de software* e tecnologia orientada a objetos [77; 90].

A análise e projeto de orientação a objetos formou uma estrutura hierárquica para o código do GEANT4 com a decomposição em domínios. A aplicação dos mesmos conceitos aos domínios divide-os em módulos menores, sub-domínios, e este processo é repetido sempre que outras unidades ainda menores e bem definidas são identificadas. Estas unidades estão relacionadas por um fluxo uni-direcional de dependências que liga a unidade mais baixa na cadeia hierárquica, mais específica, até a unidade acima, menos específica, e assim sucessivamente. A orientação a objetos permite ao desenvolvedor do aplicativo entender facilmente a estruturação hierárquica do código. Com isso, desenvolvedores mais experientes podem personalizar ou estender o *toolkit* em qualquer domínio [77]. A alteração de uma unidade específica, como um processo físico, por exemplo, não precisa ser acompanhada por modificações em outras partes do código. Isto torna mais simples a extensão das capacidades do GEANT4 [91].

A comunidade de usuários tem crescido desde a primeira versão do código e a participação de todos é incentivada pela *Geant4 Collaboration*. Isto tem contribuído para o contínuo estado de desenvolvimento do *toolkit*, facilitado pelas técnicas de *engenharia de software* adotadas [89]. O estudo e validação do GEANT4 para a hadronterapia também se torna simplificado e qualquer melhora obtida na simulação será bem recebida pelos desenvolvedores do código e a comunidade de usuários.

Um aspecto interessante proporcionado pela arquitetura modular é a possibilidade de testar os efeitos de contribuições específicas para a simulação. Isso é possível pela mera adição ou não de um determinado componente do código cujo efeito se deseja verificar. Assim, pode-se testar, por exemplo, a influência de um dado processo

físico comparando o resultado final de uma simulação que inclui o tal processo com outra em que ele não é considerado.

3.3 *Kernel*

Os diferentes domínios que compõem a estrutura do GEANT4, representados no diagrama da Figura 3.1, são denominados como categorias de classe na linguagem de programação C++. A dependência existente entre as diferentes categorias é indicada pela linha que as conecta tal que aquela em contato com o círculo utiliza a outra do lado oposto da linha. Um aplicativo é construído pela implementação de diferentes categorias de classe obrigatórias e opcionais. As categorias de classe obrigatórias, representadas pelas caixas com cantos curvos, requerem informações do usuário antes do início de cada execução como descrição da geometria, partículas, materiais e lista de processos físicos. As categorias de classe opcionais, representadas pelas caixas pentagonais, incluem informação retornada ao usuário, interface com o usuário, visualização e armazenamento de dados. As demais categorias de classe, representadas por caixas retangulares, são necessárias para a execução, embora não precisem ser implementadas pelo desenvolvedor do aplicativo [92].

Uma simulação completa no GEANT4 é realizada por uma série de execuções (descritas na categoria de classe *run*). A geometria, configuração dos detectores sensitivos e lista de processos físicos podem apenas ser alterados antes ou ao final de cada execução. Esta, por sua vez, é dividida em unidades menores denominadas eventos (categoria de classe *event*). No evento é definido o feixe, i.e., partículas e cinemática inicial. Para cada partícula envolvida na simulação, seja uma partícula primária ou aquela resultante de interações, é gerada uma trajetória (categoria de classe *track*) que guarda as informações da partícula como momentum, energia, tempo, posição, massa, carga, entre outras [93]. O *kernel* é o responsável pela administração de todas as trajetórias, eventos e execuções [77; 94].

A trajetória de uma partícula é definida pelos processos físicos a que ela é submetida na interação com as demais partículas pertencentes ao meio de propagação. A categoria de classe *tracking* é a responsável por lidar com esta propagação e gerenciar os diversos tipos de processos físicos que ocorrem em uma dado local, tempo ou distribuídas no espaço-tempo [77; 94].

Uma partícula será transportada até sua energia cinética ir a zero, não existindo, portanto, cortes para o *tracking*. No entanto, há um limiar de produção de partículas secundárias que foi introduzido para evitar divergência de infra-vermelho. Antes de iniciar a execução, o usuário precisa estabelecer as energias limiares para a produção de fótons, elétrons e pósitrons. Quando uma partícula seria criada em uma interação com energia abaixo do limiar, esta energia é considerada como deposição local e a partícula não é gerada. O limiar de produção pode também ser expresso em unidades de distância máxima percorrida pela partícula secundária. É possível estabelecer energias limiares de produção diferentes para cada região geométrica. Independentemente, é possível também estabelecer um comprimento máximo para o passo em unidades de distância percorrida ou perda de energia [92]. Estes cortes são motivados fisicamente para alcançar as resoluções experimentais como, por exemplo, de energia e espacial. Esta característica permite estabelecer uma preci-

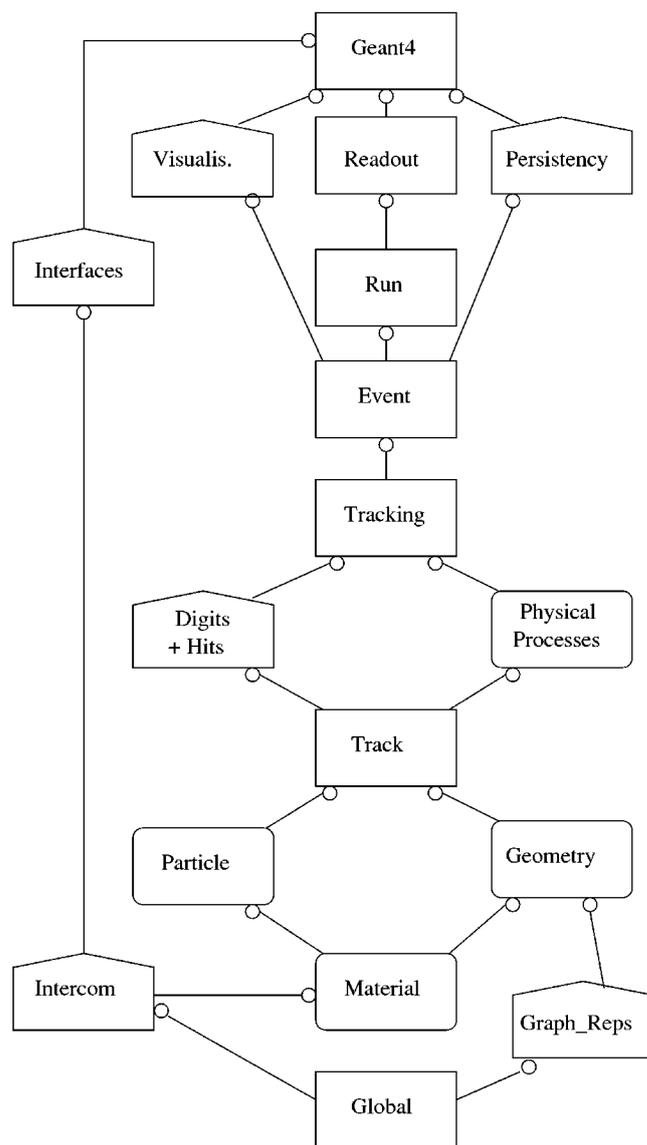


Figura 3.1: Diagrama de funcionalidade do GEANT4 contendo as diferentes categorias de classes. Figura extraída da Ref. [92].

são de milímetros como o encontrado nas hadronterapias mais modernas. Precisão maiores são possíveis, no entanto, isto implica em maior tempo de execução.

3.4 Geometria

A estrutura geométrica de todos os elementos presentes na configuração experimental a ser simulada é implementada através da categoria de classe obrigatória *geometry*. Esta categoria propicia a propagação de partículas em diferentes campos e condições de fronteiras por meio de avançados solucionadores de equação de movimento [77]. Foram desenvolvidos uma diversidade de integradores para obter um transporte correto e eficiente das partículas em uma variedade de campos [90].

A unidade básica para a definição da geometria é o volume lógico. Para este volume são estabelecidas características sobre a forma geométrica e material de constituição. Além disso, é possível marcá-lo como sensível para que um código, personalizado pelo desenvolvedor do aplicativo, seja invocado quando uma partícula o atravessa, ou determinar atributos de visualização gráfica. Os materiais são definidos, geralmente, por sua composição de isótopos, ou de elementos, e densidade. Pode-se, ainda, estipular outras propriedades físicas como temperatura, pressão e potencial médio de ionização. O volume lógico deve ser posicionado no espaço, passando a se chamar volume físico. Este posicionamento se dá com relação ao sistema de referência principal, conhecido como mundo físico, ou, então, com respeito a outro volume físico maior no qual está contido [89]. Portanto, a geometria é descrita pela criação de uma hierarquia de diferentes elementos de volume e especificando suas posições e orientações. Este conceito de volumes posicionados é útil para economizar memória quando se descreve estruturas complexas ou repetitivas. São várias as formas geométricas suportadas além de interfaces para sistemas externos [90].

O rico conjunto de funcionalidades permite que toda a complexidade geométrica presente no campo de irradiação das partículas em um tratamento seja representada com fidelidade, levando em conta as diferentes composições do meio. Isto permitiu que imagens de tomografia computadorizada (CT, acrônimo em inglês para *Computed Tomography*) fossem utilizadas com sucesso para a descrição do corpo do paciente endereçando, inclusive, o problema do movimento de órgãos com a 4D CT [85].

3.5 Processamento Paralelo

Um parâmetro importante para a aplicação de simulações de Monte Carlo no planejamento de tratamento é o tempo computacional. Em geral, o uso do método de Monte Carlo para simulações em hadronterapia exige muito tempo de processamento e isto não é diferente com o GEANT4. Por exemplo, a simulação de um milhão de partículas primárias para cálculos em terapia de prótons primárias usando um processador Pentium 4 2 GHz revelou que mais de 4 horas seriam necessárias, enquanto o tempo aceitável clinicamente para estes mesmos cálculos seriam de poucos minutos, i.e., uma diferença de duas ordens de grandeza [95]. Quando é considerada a terapia com íons pesados, esse problema é ainda mais grave, pois a maior diversidade de processos físicos devido às energias mais altas das partículas primárias aumentam ainda mais o tempo total da simulação.

Apesar do alto tempo computacional exigido por qualquer simulação de Monte Carlo, o método em si possui a vantagem de ser trivialmente paralelizável. Isto significa que os numerosos cálculos que precisam ser repetidos para obter uma boa estimativa para a trajetória de uma partícula não são dependentes entre si. Logo, excluindo-se o tempo necessário para a inicialização de um aplicativo, o uso de vários processadores pode, em princípio, reduzir o tempo total da simulação em uma relação inversa ao número de processadores em uso.

Várias abordagens diferentes têm sido adotadas para paralelizar as simulações com o GEANT4. Por padrão, o cálculo dos eventos é realizado de modo serial. No entanto, tomando-se o devido cuidado com a semente do gerador de números pseudo-aleatórios para o início de cada evento, a lista de eventos pode ser paralelizada por

meio de distribuição em mais de um processador. Uma técnica foi implementada para empregar uma rede de computadores nos cálculos [95]. A administração dos processos é externa ao *toolkit*, distribuindo os eventos entre os processadores e coletando os resultados finais sem requerer qualquer alteração no código do aplicativo original. Outras técnicas distribuem os eventos utilizando os próprios recursos do GEANT4, porém, necessitando alterações no código do aplicativo. Uma destas técnicas utiliza TOP-C² para paralelizar a estrutura de controle de eventos e Marshalgen³ para converter as estruturas de dados e objetos de C++ em *buffers* de memória para a comunicação entre o nó principal e os escravos [96]. Esta técnica possui a vantagem de não deixar nenhum processador ocioso, distribuindo entre eles evento por evento. Porém, os aplicativos que possuem estruturas de dados e objetos grandes exibem muito tráfego na comunicação, limitando o desempenho global da técnica. Além do mais, são necessárias várias modificações no arquivo principal do código e nos cabeçalhos (*headers*) de algumas classes específicas. Outra técnica utiliza a classe **G4MPI** que é uma interface nativa do GEANT4 para uso de bibliotecas MPI⁴. A implementação deste recurso pelo desenvolvedor do aplicativo exige apenas poucas mudanças no código principal, mantendo os demais arquivos-fonte inalterados. Nesta técnica, a lista de eventos é distribuída igualmente entre os processadores desde o início da execução. Como os processadores executam a lista individual de processos em tempos diferentes, esta técnica possui a desvantagem de deixar alguns processadores ociosos até que todos tenham terminado seus cálculos [97].

3.6 Processos e Modelos Físicos

A física no GEANT4 é codificada em uma classe específica, conhecida como *physics list*, que deve especificar completamente a lista de processos e modelos físicos empregados para simular a trajetória de uma partícula através da configuração experimental. Esta classe engloba ainda a definição das partículas que serão consideradas. A abordagem adotada no *toolkit* assume que nenhum modelo é suficiente para tratar um processo físico sobre todo o intervalo de energia e para qualquer espécie de partícula. Ao invés disso, modelos complementares são utilizados para lidar com diferentes combinações de partículas e energias. Existem, também, modelos alternativos que cobrem intervalos de energia e tipos de partículas similares. A *physics list* deve ser obrigatoriamente implementada pelo desenvolvedor do aplicativo tal que sejam designados os processos apropriados e a combinação desejada de modelos para cada partícula a ser simulada [98].

Estão presentes no código um amplo conjunto de modelos físicos, tanto para processos eletromagnéticos quanto hadrônicos, que descrevem a interação das partículas com a matéria [94; 99; 100]. As partículas incluem fótons, léptons, hádrons, íons estáveis e instáveis. O GEANT4 propaga estas partículas por qualquer disposição geométrica de material e intervalo de energia descrevendo, assim, física de partí-

²TOP-C, acrônimo em inglês para *Task Oriented Parallel C/C++*, é um pacote para paralelizar aplicativos seriais, possuindo seu próprio subconjunto de biblioteca MPI.

³Marshalgen é um pacote que converte estruturas ou classes de C++ em formato apropriado para armazenagem ou transmissão. Ele utiliza como base anotações específicas no código fonte.

⁴O *Message Passing Interface* (MPI) é uma padronização para a comunicação entre processos através do envio e recebimento de mensagens. Este padrão é utilizado na programação paralela.

culas, nuclear e atômica. Os modelos físicos continuam a ser desenvolvidos pela cooperação de cientistas de todo o mundo [89].

Uma etapa crucial durante a fase de desenvolvimento de um aplicativo é a escolha adequada dos modelos físicos que se adequem à área da aplicação. É importante que o desenvolvedor conheça exatamente que teorias, modelos, parametrizações ou aproximações estão sendo usadas e tenha em mente que todos esses pontos possuem suas limitações. A política explícita e deliberada da *Geant4 Collaboration* considera que é melhor expor os modelos físicos de um modo transparente do que empacotá-los e escondê-los dentro de uma caixa-preta, não importando o quanto eles já tenham sido validados por experimentos [89]. A transparência da implementação física obtida com o projeto do GEANT4 permite uma fácil compreensão por qualquer usuário dos modelos físicos adotados no aplicativo [92; 94].

O projeto flexível do GEANT4, resultante da orientação a objetos, permite que o desenvolvedor disponha ao usuário a capacidade de ativar/desativar módulos independentes da *physics list* antes de iniciar cada execução da simulação. Isto é uma característica muito relevante do *toolkit* pois diferentes combinações de modelos podem ser empregadas sem a necessidade de alteração do código do aplicativo.

Os modelos físicos estão em contínuo processo de validação através da confrontação entre dados experimentais e resultados de simulações. Isto é requisito para garantir consistência e precisão do conteúdo físico do *toolkit*, com o propósito de se obter simulações confiáveis. Portanto, a validação com dados experimentais bem estabelecidos é um tópico fundamental para os modelos físicos [99–101]. Estas validações continuam a ser realizadas a cada nova versão do GEANT4 frente a dados experimentais e em comparação com a versão anterior [102].

No que segue, apenas serão abordados detalhes a respeito dos modelos físicos de cascata intranuclear e dinâmica quântica molecular nativos do GEANT4, uma vez que estes serão ambos assuntos na análise dos resultados. Os demais processos e modelos serão brevemente mencionados a caráter de documentação das classes do *toolkit* utilizadas no desenvolvimento do aplicativo que será descrito no próximo capítulo.

3.6.1 Processos eletromagnéticos

A interação eletromagnética contribui em todo o intervalo de energia para qualquer partícula penetrando através de um meio. Existe um amplo conjunto de processos microscópicos, ocasionados por esta interação, modelados no *toolkit* como, por exemplo, espalhamento múltiplo, ionização, *Bremsstrahlung*, aniquilação de pósitrons, efeito foto-elétrico, efeito Compton, produção de pares, radiação síncrotron, emissão de elétrons Auger, emissão de raios X induzido por partículas, entre outros. Existem também processos macroscópicos descritos por modelos efetivos como dispersão de Rayleigh, efeito Tcherenkov, refração, reflexão, absorção, fluorescência e cintilação [99–102].

O desenvolvedor pode selecionar os processos listados acima na construção da sua *physics list*. Além disso, ele conta ainda com uma série de pacotes prontos para serem utilizados. Cada pacote possui especializações para diferentes tipos de partículas, intervalo de energia e abordagem de modelagem física, i.e., modelos teóricos ou baseados em conjuntos de dados [101; 103]. Os diferentes pacotes contam com

modelos alternativos e complementares para serem combinados conforme a necessidade da aplicação [101]. Dois grupos de pacotes estão disponíveis: o grupo da categoria padrão (*standard*), inicialmente focado na física de alta energia; e aqueles da categoria de baixa energia (*low-energy*), desenvolvido para aplicações médicas, espaço e outras. O primeiro conjunto fornece um tempo computacional baixo, porém com resultados menos precisos em energias abaixo de keV. O segundo conjunto, mais preciso nesta faixa de energia, apresenta, no entanto, maior consumo de tempo de CPU [104].

Os pacotes *standard* possibilitam ao GEANT4 tratar interações eletromagnéticas no intervalo de energia de 1 keV-10 PeV. Os modelos físicos de alta energia adotados são fundamentais para experimentos de aceleradores e raios cósmicos [100]. Este pacote foi lançado como parte do *toolkit* desde a sua primeira versão pública em 1998 [103].

Outros códigos de Monte Carlo especializados para a simulação de interações eletromagnéticas em baixas energia foram disponibilizados para a comunidade científica há algum tempo. No entanto, estes códigos possuem restrições quanto ao tipo de partículas que podem ser simuladas. Além disso, eles não apresentam a mesma capacidade de modelagem de detectores e ampla funcionalidade oferecidas pelos códigos de Monte Carlo de propósito geral como o GEANT4 [103]. Os pacotes *low-energy* visam solucionar este problema fornecendo implementações que estendem a abrangência dos processos para energias mais baixas do que a obtida com o pacote *standard*, chegando a energias de 250 eV [100; 103]. Esta extensão do GEANT4 para baixas energias abre possibilidades de implementar estudos físicos precisos no domínio bio-médico [94].

Os processos eletromagnéticos necessários nas simulações do transporte de íons de carbono para a reprodução de dados experimentais, que serão tratadas em um capítulo mais adiante, são suficientemente bem descritos empregando os pacotes da categoria *standard* `G4EmStandardPhysics` e `G4EmStandardPhysics_option3`. Estes mesmos pacotes também têm sido usados por outros autores com o mesmo propósito. A principal vantagem de se usar um pacote pré-definido no *toolkit* para as interações eletromagnéticas é o fato de ele ser intensamente validado, tornando bastante confiável este módulo da *physics list*. Portanto, será dado destaque na sequência aos pacotes mencionados da categoria *standard*.

Categoria *standard*

O propósito da categoria é uma descrição precisa da interação eletromagnética no intervalo de energia de 1 keV-10 PeV. Os pacotes são consequência dos muitos anos de experiência com o GEANT3 e estão em estágio contínuo de desenvolvimento com o objetivo de aumentar a precisão e desempenho nas simulações. Eles fornecem uma diversidade de modelos, baseados em uma abordagem analítica, para descrever as interações de fótons, léptons, íons e hádrons com carga [99; 101; 104–106]. Os modelos incluem uma descrição precisa dos processos de ionização, *bremsstrahlung*, conversão de fótons em pares e^+e^- e outros processos de fótons e partículas com carga com o meio [105; 106].

A categoria foi inicialmente desenvolvida para ser usada em simulações de Monte Carlo de experimentos como o *Large Hadron Collider* (LHC) no CERN [104]. No

entanto, é também bem aplicável em outros tipos de estudos que não exigem uma resolução de energia da ordem de eV [104–106].

G4EmStandardPhysics Os processos definidos no pacote **G4EmStandardPhysics** estão relacionados na Tabela 3.1 para as partículas normalmente encontradas em uma simulação de hadronterapia. Existem também processos para múons, píons e demais partículas com carga que não estão apresentados. Os processos invocam os modelos definidos como padrão. Maiores informações sobre estes processos e os modelos implementados podem ser encontrados em [107].

Tabela 3.1: Processos incluídos no pacote **G4EmStandardPhysics**.

Classe	Processo	Partícula
G4PhotoElectricEffect	efeito foto-elétrico	γ^*
G4ComptonScattering	efeito Compton	γ
G4GammaConversion	produção de pares e^+e^-	γ
G4eMultipleScattering	espalhamento múltiplo	e^-, e^+
G4eIonisation	ionização	e^-, e^+
G4eBremsstrahlung	Bremsstrahlung	e^-, e^+
G4eplusAnnihilation	aniquilação de pósitrons	e^+
G4hMultipleScattering	espalhamento múltiplo	p, d, t, α , He^3 , demais íons
G4hIonisation	ionização	p, d, t
G4hBremsstrahlung	Bremsstrahlung	p
G4hPairProduction	produção de pares	p
G4ionIonisation	ionização	α , He^3 , demais íons

* apesar do símbolo aludir apenas aos raios γ , ele representa os fótons de todas as energias, os quais são tratados da mesma forma pelo *toolkit*.

G4EmStandardPhysics_option3 Neste pacote estão incluídos todos os processos do pacote anterior, porém, com pequenas modificações nos processos de ionização para todas as partículas e no espalhamento múltiplo de elétrons e pósitrons. Além disso, foram incluídos o processo de dispersão de Rayleigh para fótons, através da classe **G4RayleighScattering**, e o freamento nuclear para alfa, He^3 e demais íons, pela classe **G4NuclearStopping**. Estas modificações diminuem ligeiramente o desempenho dos cálculos, porém, aumentam a precisão da simulação. O pacote foi projetado para qualquer aplicativo que requer alta precisão no *tracking* das partículas com carga na ausência de campo magnético. As modificações tornam o pacote especialmente apropriado para a terapia de partículas [108].

3.6.2 Processos hadrônicos

Existem, na natureza, uma riqueza de processos físicos resultantes das forças forte e fraca. No contexto da hadronterapia, os processos mais relevantes são aqueles que resultam em reações nucleares, possibilitadas pelas energias de centenas de MeV/u acessíveis aos íons nas colisões, e em decaimentos β^+ , que propiciam o uso da técnica PET. O *toolkit* oferece uma diversidade de modelos para os processos hadrônicos,

cada um com seu próprio intervalo de validade com relação a partículas e energias [109]. Estes modelos são, em geral, de três tipos básicos: modelos baseados em dados; em parametrizações; ou em teoria [90].

Dentre os modelos guiados por dados incluem-se aqueles usados para descrever o processo de decaimento radioativo, descritos pela classe **G4RadioactiveDecay**, e os processos para nêutrons com energia inferior a 20 MeV, descritos pelo conjunto de classes **G4NeutronHP**. Os modelos relevantes para a terapia de partículas baseados em parametrizações incluem as secções de choque usadas para descrever a probabilidade de ocorrer cada reação nuclear. Modelos teóricos, por outro lado, são empregados na descrição das colisões, como o modelo de cascata intranuclear e o modelo de dinâmica quântica molecular, e dos processos de de-excitação dos sistema nuclear resultante, como evaporação e fragmentação múltipla.

Nos tópicos que seguem, serão abordados os processos mais relevantes para a descrição das interações hadrônicas que ocorrem para as energias e partículas presentes na terapia de câncer com íons pesados. Especial atenção será dedicada ao conjunto de processos necessários para descrever as reações nucleares.

Interação elástica

As interações hadrônicas elásticas presentes na hadronterapia são bem descritas pelo pacote **G4HadronElasticPhysics**. Uma vez que este pacote é distribuído com o código fonte do GEANT4, estando submetido a constantes validações, acredita-se que a sua utilização é suficiente para atingir a precisão desejada nas simulações, sem necessitar a personalização de um módulo da *physics list* para tratar deste tipo de interação.

O pacote define o processo elástico para as partículas nêutron, próton, dêuteron, trítion e alfa por meio da classe **G4HadronElasticProcess**. Como padrão, foi utilizado o modelo **G4LElastic** para o nêutron, enquanto que para as demais partículas usou-se **G4HadronElastic**.

Na declaração de um objeto do tipo **G4HadronElasticPhysics**, ao adicioná-lo à *physics list*, é possível definir algumas opções como, por exemplo, o uso do modelo e secção de choque de alta precisão para nêutrons com energia inferior a 20 MeV, **G4NeutronHPElastic** e **G4NeutronHPElasticData**, respectivamente.

G4HadronElasticProcess Processo que lida com o espalhamento elástico de todos os hádrons de vida longa e íons leves. Dentre as partículas válidas para este processo estão próton, nêutron, dêuteron, trítion, He³, alfa e demais íons.

G4HadronElastic Modelo unificado para o espalhamento hadrônico elástico para nêutrons, prótons, dêuteron, trítion e alfa em todo o intervalo de energia simulado pelo *toolkit*.

G4LElastic Modelo para o espalhamento hadrônico elástico em todo o intervalo de energia possível com o GEANT4. As partículas válidas para este modelo incluem nêutrons, prótons, dêuteron, trítion, alfa e demais íons.

G4NeutronHPElastic Modelo válido no intervalo de energia de 0-20 MeV para gerar os estados finais para o espalhamento elástico de nêutrons usando o modelo de alta precisão. Este modelo usa como base a melhor seleção de todos os dados disponíveis avaliados para nêutrons de baixa energia, implementados por meio da classe **G4NeutronHPElasticData** [77].

Reações nucleares de fragmentação

Os processos que descrevem as reações nucleares de fragmentação utilizam modelos de diversos tipos como aqueles que calculam a secção de choque de uma dada reação, modelos que tratam a etapa dinâmica da colisão e os que realizam a de-excitação de um sistema nuclear excitado. Para apresentar cada processo e modelo no texto que segue, eles foram agrupados pelos tipos mencionados.

A. Secções de choque Um dado imprescindível para a simulação de reações de fragmentação em colisões de íons com o alvo é a secção de choque total da reação, definida como a secção total menos a secção de choque elástica núcleo-núcleo [110]. Além da colisão núcleo-núcleo, é necessário descrever as fragmentações induzidas pela colisão de prótons ou nêutrons com os núcleos do meio. Estas partículas podem resultar das reações nucleares dos íons presentes no complexo campo de radiação. As secções de choque fornecem a probabilidade da reação ocorrer, sendo um dado básico para a simulação com método de Monte Carlo. Muitas secções de choque com fórmulas semi-empíricas e parametrizadas para uma combinação bastante ampla de projétil e alvo foram incluídas no GEANT4. Algumas dessas estão implementadas nas classes mencionadas abaixo. Maiores informações podem ser obtidas na Ref. [110].

G4ProtonInelasticCrossSection Secção de choque aprimorada para o espalhamento inelástico de prótons no intervalo de energia 0-20 GeV. Correspondem a equações parametrizadas por Wellisch e Axen [111] que melhor ajustam os dados experimentais.

G4NeutronInelasticCrossSection Secção de choque aprimorada para o espalhamento inelástico de nêutrons no intervalo de energia 14 MeV-20 GeV. Correspondem a equações parametrizadas por Wellisch e Laidlaw [69] que melhor ajustam os dados experimentais.

G4NeutronHPInelasticData Secção de choque de alta precisão para o espalhamento inelástico de nêutrons no intervalo de energia 0-20 MeV. É utilizada no modelo a melhor seleção de dados experimentais para as reações inelásticas de nêutrons com baixa energia.

G4IonsShenCrossSection Fórmula de Shen [112], baseada no modelo de absorção forte, para o cálculo da secção de choque aprimorada para íons em geral no intervalo de energia de 0-10 GeV/u. A secção de choque total da reação é expressa em termos do raio de interação, a barreira de interação núcleo-núcleo e a energia do centro de massa do sistema em colisão [110].

G4TripathiCrossSection Fórmula de Tripathi *et al.* [113], também baseada no modelo de absorção forte, para o cálculo da seção de choque aprimorada para os íons em geral no intervalo de energia 0-1 GeV/u. Embora esta fórmula não esteja completamente implementada no *toolkit*, ela pode ser usada para as energias de interesse nas simulações de hadronterapia [110].

G4TripathiLightCrossSection Esta classe apresenta um algoritmo alternativo de Tripathi *et al.* [114] para os íons leves como dêuteron, trítion, He³ e alfa. Pode ainda ser usada para um projétil mais pesado em materiais compostos de hidrogênio ou hélio. A fórmula é válida no intervalo de energia de 0-10 GeV/u [110].

B. Modelos dinâmicos Até a versão GEANT4 9.4, lançada em dezembro de 2010, são três os modelos nativos que podem ser usados para descrever o estágio rápido da interação núcleo-núcleo para as partículas e intervalo de energia encontrado na terapia de tumores profundos localizados com íons pesados. Estes modelos são implementados pelas classes descritas abaixo.

G4WilsonAbrasionModel Esta classe implementa um modelo classificado como *abrasion-ablation model*. Os modelos deste tipo tratam a colisão de íons de uma forma bastante simplificada quando comparados com os modelos de cascata intranuclear e dinâmica quântica molecular. A versão contida no *toolkit* é basicamente o modelo descrito por Wilson *et al.* [115; 116] com a inclusão de um algoritmo para aproximar o espectro de energia dos núcleons secundários [117].

Os núcleos são descritos por uma densidade nuclear constante até o seu raio máximo. O parâmetro de impacto é utilizado para estimar a região de sobreposição entre os núcleos. O modelo é fundamentado amplamente em argumentos geométricos para a descrição da interação, ao invés de considerar detalhes da colisão núcleon-núcleon durante a sobreposição do projétil e alvo.

O processo da colisão é descrito em duas etapas. Na primeira etapa, denominada *abrasion*, os núcleos se aproximam e interagem rapidamente. O modelo descreve melhor as colisões periféricas, para as quais se manifestam menos efeitos quânticos do que nas colisões frontais. Nas colisões periféricas, os núcleons da região de sobreposição interagem rapidamente e experimentam grandes variações de momentum. A força da interação varia sobre a região de sobreposição. Parte desta região é removida do projétil e do alvo. Os resíduos nucleares, denominados pré-fragmentos, são compostos principalmente por núcleons espectadores. Eles preservam, aproximadamente, a velocidade que possuíam antes da colisão.

Os pré-fragmentos nucleares resultantes encontram-se em estado excitado. A energia de excitação é obtida pelo excesso de energia de superfície e a transferência de energia cinética do movimento relativo através da fronteira de intersecção dos dois íons. Na segunda etapa da reação, estes sistemas nucleares sofrem processo de de-excitação. Na proposta original de Wilson *et al.*, o processo é realizado pelo mecanismo conhecido como *ablation*. No entanto, a implementação padrão do modelo no *toolkit* realiza a de-excitação com outro mecanismo que será explicado mais adiante. Mesmo assim, o desenvolvedor do aplicativo pode utilizar o processo *ablation* na construção da *physics list*. Para isso, basta utilizar o método do modelo que

altera o ponteiro para o mecanismo de de-excitação, direcionando-o para um objeto da classe `G4WilsonAblationModel` [118].

G4BinaryLightIonReaction Um modelo nativo de cascata intranuclear foi implementado na classe `G4BinaryCascade` para prótons, nêutrons e píons com carga incidentes. Diferentemente do que ocorre para o *abrasion-ablation model*, o modelo de cascata intranuclear leva em conta as colisões individuais dos hádrons primários ou secundários, que são produzidos em espalhamentos no meio nuclear, com os núcleons constituintes do núcleo alvo. O modelo é válido no intervalo de 0-10 GeV para prótons e nêutrons, e 0-1,3 GeV para píons [119]. A validação do modelo frente a dados experimentais demonstram que ele reproduz melhores resultados para baixas energias, descrevendo, razoavelmente, o espectro de partículas até 5-10 GeV [120]. Uma extensão ao modelo, para o tratamento de íons incidentes, foi implementada na classe `G4BinaryLightIonReaction`. Neste caso, o modelo pode ser usado para dêuteron, trítion, alfa, He³ e demais íons, sendo indicado no intervalo de 50 MeV/u a 10 GeV/u. No que segue, está apresentado uma visão geral da implementação dos modelos para hádrons e íons incidentes. Maiores detalhes podem ser obtidas na Ref. [121].

O núcleo é representado por um modelo tridimensional. As posições e momenta dos núcleons constituintes são escolhidos aleatoriamente tais que satisfazem a distribuição de densidade nuclear, princípio de exclusão de Pauli e a massa nuclear total do núcleo [119]. Para um núcleo com $A > 16$, a densidade nuclear é dada pela forma de Woods-Saxon

$$\rho(r_i) = \frac{\rho_0}{1 + \exp[(r_i - R)/a]}$$

onde r_i é o raio do i -ésimo núcleon, selecionado aleatoriamente, e ρ_0 é dado por

$$\rho_0 = \frac{3}{4\pi R^3} \left(1 + \frac{a^2 \pi^2}{R^2}\right)^{-1}$$

com $a = 0,545$ fm, $R = r_0 A^{1/3}$ e $r_0 = 1,16(1 - 1,16A^{-2/3})$ fm. Os núcleos mais leves, porém, têm sua densidade nuclear descrita por um modelo de camadas do oscilador-harmônico

$$\rho(r_i) = (\pi R^2)^{-3/2} \exp(-r_i^2/R^2)$$

onde $R^2 = 0,8133A^{2/3}$ fm². Uma distância de 0,8 fm é considerada como a máxima aproximação dos núcleons. A determinação aleatória do raio é tal que o núcleo formado é esférico e isotrópico.

Os hádrons considerados participantes da reação são os primários ou aqueles gerados/espalhados durante a cascata. Estes participantes são representados por um pacote de onda gaussiano sendo propagado no tempo e espaço enquanto experimentam as colisões com os núcleons do meio nuclear. O pacote de onda é dado por

$$\phi(x, q_i, p_i, t) = \frac{2}{(\pi L)^{3/4}} \exp\left(-\frac{2(x - q_i(t))^2}{L} + ip_i(t)x\right)$$

onde x e t descrevem as coordenadas de espaço e tempo, q_i e p_i descrevem a posição do núcleo no espaço de configuração e momentum, e L a largura do pacote. A

função de onda total do sistema é obtida pelo produto direto das funções de onda dos participantes [119].

As equações de movimento são derivadas a partir da função de onda do sistema, possuindo a mesma estrutura que as equações clássicas de Hamilton. O cálculo do hamiltoniano utiliza um potencial escalar óptico independente do tempo cujas propriedades são baseadas no núcleo alvo [122]. Para prótons e nêutrons o potencial é dado por

$$V(r) = \frac{p_F^2(r)}{2m}$$

onde $p_F(r)$ é o momentum de Fermi local e m é a massa do núcleon em questão. Este potencial aproxima o efeito da força nuclear coletiva sobre os participantes, para os quais a propagação no campo nuclear é obtida ao resolver numericamente as equações de movimento [119]. A interação entre os núcleons que não estão participando das reações binárias não é considerada, sendo este um dos motivos para não utilizar o modelo com núcleos pesados [122].

Nas colisões hádron-núcleo, as partículas participantes são transportadas dentro do núcleo do alvo sendo submetidas, exclusivamente, a espalhamentos binários com os núcleons internos [122]. Já para o caso da colisão núcleo-núcleo, o modelo trata o núcleo mais pesado como alvo. Assim, os núcleons constituintes do projétil na região de sobreposição realizam uma sequência de colisões individuais núcleon-núcleon. Além disso, partículas secundárias podem ser geradas na colisão binária como píons, por exemplo, e estas também são tratadas no processo de cascata [76]. Para determinar os locais das colisões dentro do sistema nuclear são utilizadas secções de choque livre elástica e de reação hádron-hádron [119]. A colisão irá ocorrer quando a distância transversal d_t entre qualquer par participante-alvo satisfazer

$$d_t^2 < \frac{\sigma_t}{\pi}$$

onde σ_t é secção de choque total. Os produtos da colisão são verificados por princípio de exclusão de Pauli para proibir que partículas sejam geradas em estados já ocupados, i.e., são suprimidas colisões em que

$$p_i < p_F^{max}(r)$$

A trajetória de cada hádron participante é simulada até que ocorra uma reação, decaimento, o hádron escape do núcleo ou seja por ele capturado. O modelo define que a cascata continue até que a energia média de todos os participantes esteja abaixo de um certo limiar. A partir de então, o sistema nuclear remanescente, denominado de pré-fragmento, é tratado por outros modelos de pré-equilíbrio e de excitação [119; 122].

Como o modelo não inclui fenômenos coletivos, como compressão da matéria nuclear ou fluxo coletivo de produtos secundários, ele somente é recomendado quando ao menos um dos núcleos envolvidos na colisão não é muito maior do que o núcleo de carbono [76]. Como os átomos mais frequentes em materiais similares a tecidos são H, C e O, o modelo pode ser empregado nas simulações de Monte Carlo para o tratamento de câncer com íons de carbono.

G4QMDReaction Esta classe realiza uma implementação híbrida dos modelos de dinâmica quântica molecular *JQMD model* e *R-JQMD model*. Estes modelos são uma extensão quântica para os modelos clássicos de dinâmica molecular. São amplamente usados para analisar diversos aspectos de reações de íons pesados, especialmente para processos de muitos corpos, em particular a formação de fragmentos complexos.

A versão nativa do modelo foi implementada recentemente e ainda não tem sido muito explorada pela comunidade de usuários do GEANT4. A derivação das equações de movimento e produção do núcleo inicial no “estado fundamental” são baseados nas versões JQMD e R-JQMD [123]. A implementação inclui o tratamento da cinemática covariante de Lorentz recentemente proposta no R-JQMD [122].

Diferentemente do que ocorre no **G4BinaryLightIonReaction** (BIC), em que os núcleons do alvo e projétil são classificados entre participantes e espectadores, o **G4QMDReaction** (QMD) não faz distinção entre os núcleons. Para o QMD, todos os núcleons, tanto do projétil quanto do alvo, são participantes da reação. Como ocorre para o BIC, o núcleon “participante” continua a ser descrito por uma função de onda gaussiana

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{(2\pi L)^{3/4}} \exp\left(-\frac{(r - r_i)^2}{4L} + \frac{1}{\hbar} \mathbf{r} \cdot \mathbf{p}_i\right)$$

onde r_i e p_i são os centros de posição e momentum da i -ésima partícula, e L a largura do pacote. Porém, no QMD a função de onda total do sistema passa a ser o produto das funções de onda de todos os núcleons presentes no sistema. Com isso, as interações entre quaisquer núcleons são consideradas naturalmente no modelo [122].

Uma outra diferença fundamental surge com relação ao termo potencial no hamiltoniano. No QMD ele pode ser considerado como auto-gerado pelo sistema de configuração, pois o potencial é calculado a partir da completa relação entre as partículas do sistema. Além disso, o potencial é alterado dinamicamente com a evolução temporal do sistema de configuração [122].

O hamiltoniano do sistema é dado pela energia da partícula que inclui a energia de massa e energia de interação de dois corpos

$$H = \sum_i \sqrt{p_i^2 + m_i^2 + 2m_i V_i}$$

onde é possível identificar a massa efetiva do núcleon $m^* = \sqrt{m_i^2 + 2m_i V_i}$. Para a obtenção das equações do movimento da partícula é utilizado o princípio variacional dependente do tempo

$$\dot{r}_i = \frac{\partial H}{\partial p_i}, \quad \dot{p}_i = -\frac{\partial H}{\partial r_i}$$

A evolução temporal do sistema é calculada em passos Monte Carlo correspondente a 1 fm/c até um tempo total de 100 fm/c. Ao final, são identificados aglomerados na distribuição do espaço de fases dos núcleons no sistema. Cada aglomerado é considerado como um fragmento nuclear da reação. Em geral estes fragmentos estão em estado excitado. Desta forma, a energia em excesso é calculada e o núcleo é passado aos modelos de de-excitação do *toolkit* [122].

As características acima evidenciam o tratamento mais detalhado para o processo da colisão implementado no QMD em comparação com os dois modelos descritos anteriormente. Como os efeitos nucleares coletivos podem ser descritos pelo modelo, não há, nesse caso, as limitações quanto ao tamanho dos núcleos envolvidos na colisão como ocorre com o BIC. Porém, esta descrição mais elaborada traz como desvantagem uma queda no desempenho computacional da simulação [122].

C. Modelos de pré-equilíbrio e de-excitação Os modelos nativos de pré-equilíbrio e de-excitação do GEANT4 são utilizados para descrever a evolução do sistema nuclear resultante dos modelos dinâmicos descritos acima. Eles são empregados na amostragem da fragmentação dos núcleos residuais das colisões hádron-núcleo e núcleo-núcleo [124]. Isto torna esses modelos necessários para simular as reações nucleares de fragmentação que ocorrem na hadronterapia.

O modelo de pré-equilíbrio é descrito pela classe **G4PreCompoundModel**, sendo responsável pela emissão de prótons, nêutrons e íons leves enquanto o sistema ainda não atingiu o equilíbrio. Os modelos de de-excitação, no entanto, descrevem os processos que ocorrem quando o sistema já encontra-se em equilíbrio. Existem diversos modelos para os mecanismos de de-excitação, que incluem evaporação de partículas, evaporação de fótons, fissão, decaimento explosivo para núcleos leves e fragmentação múltipla. Todos esses modelos são registrados na classe **G4ExcitationHandler** que controla qual deles será empregado no processo.

Os modelos de pré-equilíbrio e de-excitação continuam sendo aprimorados a cada nova versão do *toolkit*. Uma revisão destes modelos, realizada recentemente, levou a uma reprodução geral satisfatória de conjuntos de dados experimentais do *IAEA nuclear spallation reactions benchmark* [124].

G4PreCompoundModel A classe implementa um modelo de pré-equilíbrio baseado no modelo semi-clássico de *excitons* [125]. O modelo descreve a competição entre as transições para estados com número diferente de *excitons* e a emissão de partículas, sendo apenas considerado a emissão de nêutrons, prótons, dêuterons, trítions e alfa. Este estágio da reação nuclear é considerado até que o sistema nuclear atinja o equilíbrio. A partir deste ponto, o sistema é repassado para outros modelos que realizam a de-excitação [124]. O modelo **G4PreCompoundModel** proporciona uma transição “suave” dos modelos dinâmicos para o estágio de equilíbrio da reação. No entanto, dos três modelos dinâmicos descritos acima, apenas o modelo de cascata intranuclear repassa os sistemas nucleares residuais para o modelo de pré-equilíbrio. Os demais modelos repassam os núcleos excitados diretamente para os modelos de de-excitação. Maiores detalhes da implementação desta classe podem ser obtidas na Ref. [126].

G4ExcitationHandler O tamanho e a energia de excitação dos pré-fragmentos gerados nas colisões hádron-núcleo e núcleo-núcleo são fortemente influenciados pelo parâmetro de impacto. O processo de de-excitação dos sistemas nucleares com energia de excitação inferior a 3 MeV/u é dominado pela evaporação de partículas leves, descrita pela classe **G4Evaporation**. Em energias de excitação maiores, o processo de fragmentação múltipla é mais provável, sendo caracterizados por um

grande número de canais abertos para a de-excitação. Um modelo para este processo foi implementado na classe **G4StatMF**. Há ainda outros modelos, como o modelo *Fermi Break-up* que descreve o decaimento explosivo de fragmentos leves quentes, o qual foi implementado em **G4FermiBreakUp**. Estes três modelos são os mais relevantes para o estudo da fragmentação nuclear que ocorre para as energias e partículas envolvidas na hadronterapia.

Para administrar a diversidade de modelos de de-excitação, a classe possui métodos que podem ser usados para estabelecer os intervalos de aplicabilidade de cada um deles. O desenvolvedor do aplicativo pode definir o número atômico e bariônico máximos para o pré-fragmento que será repassado ao modelo **G4FermiBreakUp**. Os demais pré-fragmentos serão tratados pelo modelo de fragmentação múltipla caso a energia de excitação seja superior ao limiar também estabelecido pelo desenvolvedor. Não satisfazendo nenhum desses critérios, o modelo de evaporação será utilizado.

G4FermiBreakUp Esta classe implementa o modelo *Fermi Break-up*, que trata a explosão de núcleos leves quentes. Estes núcleos possuem a energia de ligação comparável aos valores de energia de excitação por nucleon, o que torna bastante provável a fragmentação do núcleo em duas ou mais partes. Este modelo é capaz de prever os resultados de fragmentação para núcleos com $A < 17$. São levados em consideração tanto a formação de fragmentos em estado fundamental quanto levemente excitados. Os fragmentos do último tipo podem, então, ser tratados por modelos de evaporação por serem estáveis quanto a emissão de núcleons. Diversos fragmentos instáveis com longos tempos de vida são também considerados como, por exemplo, ${}^5\text{He}$, ${}^5\text{Li}$, ${}^8\text{Be}$, entre outros [127].

G4StatMF A classe descreve o modelo de fragmentação múltipla proposto por Bondorf *et al.* [75]. O mecanismo de fragmentação múltipla passa a ser dominante para altas energia de excitação, para as quais um grande número de canais estão abertos para o decaimento. Os fragmentos formados, que propagem no campo coulombiano mútuo após a fragmentação, estão geralmente em estado excitado, sendo submetidos a novo processo de de-excitação. A implementação do modelo na classe **G4StatMF** demonstrou ser capaz de prever os estados finais resultantes da fragmentação de núcleos altamente excitados [128].

G4Evaporation Esta classe realiza a evaporação de partículas leves como nêutrons, prótons, dêuterons, trítions, He^3 e alfa de um núcleo composto em equilíbrio. A evaporação destas partículas compete com a evaporação de fótons e o mecanismo de fissão nuclear (a fissão é empregada para um núcleo com número bariônico suficientemente alto, o que não é o caso da hadronterapia). O processo de evaporação domina o de fragmentação múltipla para baixas energia de excitação [129].

Capítulo 4

Aplicativo para Simulações em Hadronterapia

Neste capítulo é apresentado o aplicativo para as simulações de tratamento de tumores desenvolvido pelo autor desta dissertação. O aplicativo implementado é capaz de reproduzir dados experimentais relacionados a terapia de partículas, simulando aspectos como formação de feixe, partículas, energias e meio extenso submetido a irradiação. A implementação desta ferramenta foi considerada o ponto de partida para a realização de estudos sobre a contribuição de processos nucleares no tratamento de tumores profundos localizados. O código de Monte Carlo GEANT4 foi escolhido para a realização das simulações. Tendo em vista que o presente trabalho iniciou com a compilação e instalação do GEANT4, havia a necessidade de realizar todas as implementações para o desenvolvimento do aplicativo. A saber, seria necessário implementar a geometria, gerador de partículas e lista de processos físicos com os modelos apropriados, bem como outras classes para proporcionar funcionalidades relevantes para a simulação em hadronterapia.

O desenvolvimento do aplicativo ocorreu de forma gradativa, em várias etapas. A cada passo eram adicionados recursos para possibilitar uma melhor reprodução da realidade e obtenção de dados. Testes exaustivos foram realizados para se certificar da consistência dos modelos físicos e com relação ao próprio código de Monte Carlo adotado. Um estudo minucioso sobre a questão da auto-consistência do método foi realizado pelo autor e seus colaboradores [130].

Alguns problemas relacionados a implementação dos modelos físicos foram identificados, o que propiciou o início de uma estreita colaboração com um grupo de pesquisa do *Frankfurt Institute for Advanced Studies* (FIAS), em Frankfurt (Alemanha). Este grupo estava desenvolvendo o MCHIT [78–83] (acrônimo em inglês para *Monte Carlo model for Heavy-Ion Therapy*), um aplicativo também baseado no GEANT4 e com o mesmo propósito de simular as condições presentes na hadronterapia e os resultados da interação do feixe com os tecidos. O autor foi convidado a visitar o FIAS em outubro de 2010, tendo acesso, nesse momento, ao código fonte do MCHIT. A comparação dos códigos demonstrou que os dois aplicativos possuíam implementações equivalentes, embora cada um apresentasse algumas vantagens particulares. Isto foi relevante para certificar o autor das capacidades do seu aplicativo, dado que o MCHIT já se encontrava em estado de validação.

Nas seções que seguem serão descritas as funcionalidades do aplicativo para as

simulações em hadronterapia. Nas *Secções 4.1, 4.2 e 4.3* serão relatadas as implementações das classes que simulam a geometria, gerador de partículas primárias e a lista de processos físicos, respectivamente. Estas são as três classes mínimas para a construção de qualquer aplicativo, embora o grau de complexidade da presente implementação vai além de um aplicativo básico. Na *Secção 4.4* são apresentadas ações personalizadas para serem efetuadas ao final de cada trajetória, evento e execução. Na *Secção 4.5* descreve-se um recurso útil para a confecção de histogramas e análise de dados. Este recurso já era empregado no MCHIT e foi incorporado ao aplicativo após o início da colaboração. Em contrapartida, a *Secção 4.6* apresenta o uso de paralelismo, o que não havia sido implementado no MCHIT e foi solicitado ao autor durante a colaboração.

4.1 Geometria

A descrição geométrica dos componentes presentes na simulação constitui uma das classes obrigatórias para a construção do aplicativo. A implementação inclui diferentes elementos que podem vir a ser utilizados em uma montagem experimental. São simulados a janela do feixe (*beam window*), filtro de ondas (*ripple filter*), deslocador de alcance (*range shifter*), colimador e o volume irradiado.

O meio irradiado é simulado por um volume homogêneo, que é dividido em camadas finas transversalmente à direção do feixe. Isto foi realizado com o intuito de se obter a energia depositada por um íon ao longo de sua penetração na matéria. Esta é uma quantidade relevante para a terapia de partículas, geralmente, expressa em MeV/mm.

A classe implementada para a geometria também apresenta as definições dos materiais que podem ser usados na simulação. Alguns dos materiais definidos são a molécula de água, PMMA, grafite, tecido ósseo compacto e tecido muscular. Além disso, todos os materiais pré-definidos no *toolkit* podem ser importados no ato da simulação. Embora estes materiais pré-definidos possam ser utilizados, o autor identificou que a definição deles nem sempre é mantida a mesma em diferentes versões do GEANT4. Portanto, a definição personalizada evita que variações nas definições internas do *toolkit* influenciem nos resultados da simulação.

As dimensões, posições e material de composição de cada componente são definidos por métodos individuais que podem ser chamados via comandos de interface no ato da execução. Os comandos permitem ainda ativar ou desativar elementos passivos de formação do feixe conforme a necessidade de reprodução do experimento.

4.2 Gerador de Partículas Primárias

O aplicativo desenvolvido permite utilizar como feixe de partículas primárias tanto prótons como outros íons. A classe que gera as partículas primárias foi implementada de modo a reproduzir um feixe semelhante ao que é observado experimentalmente, i.e., podem ser estipuladas características como emitância, convergência/divergência angular e parametrizações gaussianas para a dimensão transversal e para a distribuição de energia. Todos estes aspectos são definidos por comandos de interface permitindo modificar o feixe interativamente.

4.3 Lista de Processos e Modelos Físicos

A última classe que precisa ser obrigatoriamente implementada consiste na lista de processos e modelos físicos. Uma seleção apropriada desta lista é fundamental para a aplicabilidade do aplicativo na hadronterapia. Neste caso, devido à fragmentação das partículas do feixe, as escolhas de modelos para a descrição de processos nucleares é crucial para as simulações.

A classe, do modo como foi construída, pode ser identificada como sendo formada por duas partes distintas: uma parte é constituída por processos e modelos que são usados em todas as simulações, sem a possibilidade de serem removidos após a compilação do aplicativo, enquanto a outra parte é formada por uma relação de módulos bem definidos que podem ser selecionados antes de iniciar a simulação. Vale ressaltar que a implementação dos processos é realizada para cada tipo de partícula, i.e., prótons, nêutrons, elétrons, entre outras, não havendo distinção se a partícula é primária ou foi gerada em algum processo de interação com o meio, como os fragmentos, por exemplo.

As partículas incluídas no aplicativo constituem toda a variedade de partículas pré-definidas no *toolkit*. Embora diversas partículas exóticas não são encontradas no regime de energia da hadronterapia, a definição destas partículas não introduz quaisquer problemas como excesso de consumo de memória ou aumento do tempo de simulação. Na verdade, torna-se muito mais simples utilizar um método geral para a inclusão de todas as partículas definidas no GEANT4 do que incluir individualmente cada partícula que deve estar presente na simulação. Além do mais, a utilização deste método geral torna o aplicativo mais robusto.

A parte fixa da lista de processos e modelos físicos, i.e., aqueles que não podem ser removidos após a compilação, inclui um processo que limita o tamanho máximo do passo, limiares para a produção de fóton, elétron e pósitron, e o decaimento para uma diversidade de partículas, incluindo o decaimento radioativo de núcleo instável. Para o último processo, os diversos núcleos instáveis produzidos em reações nucleares são seguidos até o seu decaimento. Os limiares de produção e o tamanho máximo do passo, que devem seguir critérios físicos com relação a resolução experimental, foram implementados de tal modo que esses valores podem ser estabelecidos interativamente.

A divisão de parte da *physics list* em módulos de processos e modelos físicos bem definidos tem como objetivo permitir uma combinação de diferentes modelos físicos sem alterar o código do aplicativo. Cada módulo implementado corresponde a um dos seguintes grupos de processos: eletromagnéticos, hadrônicos elásticos, hadrônicos inelásticos de colisão hádron-núcleo e hadrônicos inelásticos de colisão núcleo-núcleo. A lista de módulos inclui tanto aqueles implementados por classes do aplicativo quanto outros pré-definidos no GEANT4. Estes módulos podem ser selecionados interativamente antes de iniciar uma simulação, completando a definição da lista de processos e modelos físicos a serem usados.

Uma vantagem da divisão da lista em módulos bem definidos é que isto facilita a análise de diferentes modelos para um dado tipo de processo. Isto porque não é necessário recompilar o aplicativo para trocar os modelos, bastando apenas mudar a seleção de módulos. O aplicativo fica também mais flexível para a escolha do projétil, uma vez que o conjunto de modelos mais apropriado ao projétil em uso pode ser

definido pela correta seleção de módulos, i.e., o mesmo aplicativo pode ser empregado para a terapia com prótons ou íons de carbono, bastando a seleção apropriada de modelos em cada caso. Esta forma de implementação torna o aplicativo mais versátil, o que é desejado para uma ferramenta de simulação do tratamento.

Módulos eletromagnéticos

As interações eletromagnéticas foram implementadas somente por módulos pré-definidos no *toolkit*. Cada módulo eletromagnético corresponde a um conjunto completo dos processos e modelos, não devendo ser usado em combinação com outro de mesmo tipo. Abaixo estão citados dois destes módulos incluídos no aplicativo, os quais usam modelos da categoria *standard*. Estes módulos são capazes de descrever as interações eletromagnéticas existentes no tratamento e suas diferenças implicam na precisão da reprodução do pico de Bragg e tempo computacional para a simulação.

emstandard Este módulo representa a classe `G4EmStandardPhysics` descrita no capítulo anterior. São considerados a perda de energia e variações (*straggling*) de partículas com carga por interações com elétrons atômicos bem como espalhamento múltiplo coulombiano em núcleos atômicos. A perda de energia por ionização para a partícula com carga é calculada de acordo com a fórmula de Bethe-Bloch em cada passo da simulação. Se a perda de energia é mais alta do que o limiar de emissão de um δ -elétron, a emissão deste elétron é simulada. No caso oposto, a perda de energia é subtraída da energia cinética da partícula e, então, adicionada ao cálculo de deposição local de energia. A classe implementa ainda o processo de *bremstrahlung* para elétrons e pósitrons, bem como o processo de aniquilação para pósitrons. Para fótons são considerados o espalhamento Compton, a conversão em par elétron-pósitron e o efeito fotoelétrico. Uma relação das classes do GEANT4 utilizadas neste módulo pode ser verificada no capítulo anterior.

emstandard_opt3 A classe `G4EmStandardPhysics_option3` é representada por este módulo que contém todos os processos da classe `G4EmStandardPhysics`, mais os processo de dispersão Rayleigh e freamento nuclear. Os parâmetros e modelos usados nos processos foram otimizados para melhor reproduzir o pico de Bragg, porém, a um custo de maior tempo computacional quando comparado com a classe anterior. Este módulo é atualmente o indicado para as simulações de hadronterapia. Uma relação das classes empregadas pode ser encontrada no capítulo anterior.

Módulos hadrônicos

As interações hadrônicas incluídas são de dois tipos: (i) espalhamento elástico de hádrons nos prótons e núcleos do alvo, que dominam para energias baixas do projétil, e (ii) reações nucleares induzidas por hádrons e núcleos rápidos. Um módulo exclusivo foi dedicado às interações do primeiro tipo. As interações do segundo tipo, no entanto, foram divididas em duas variedades de módulos, uma exclusiva para os hádrons e outra apenas para os íons.

Os modelos hadrônicos para as reações nucleares ainda estão em estágio de desenvolvimento, com novos modelos sendo acrescentados ao GEANT4 nas versões mais recentes. Embora existam diversas classes pré-definidas no *toolkit* para serem empregadas como módulos de interações hadrônicas inelásticas, elas foram projetadas para a física de alta energia. Logo, elas não são, em geral, apropriadas para a hadronterapia. Duas destas classes, **G4HadronInelasticQBBC** e **G4IonBinaryCascadePhysics**, foram empregadas no MCHIT para utilizar o modelo de cascata intranuclear nas simulações. O autor, porém, não empregou estas classes no seu aplicativo pois foi verificado um problema, ainda não documentado, de dependência da implementação das classes com a versão do GEANT4. Para contornar este impasse, implementou-se classes (módulos) personalizadas que definem exatamente os modelos a serem utilizados. Estes problemas serão apresentados abaixo em mais detalhes.

elastic Este módulo representa a classe **G4HadronElasticPhysics** que acompanha o código do GEANT4. O modelo de espalhamento elástico núcleon-núcleon é baseado em parametrizações de dados experimentais no intervalo de energia de 10-1200 MeV. O espalhamento elástico de nêutrons abaixo de 20 MeV é simulado pelo modelo implementado na classe **G4NeutronHP**, que utiliza como base bibliotecas de dados de secção de choque, distribuição angular e informação sobre estado final.

bic_had A implementação deste módulo visa solucionar um problema de consistência com o uso da classe **G4HadronInelasticQBBC**. Esta classe é utilizada para incluir na simulação as reações nucleares hádron-núcleo. Parâmetros na definição de um objeto desta classe permite selecionar entre diferentes modelos. Por exemplo, é possível optar pelos modelos inelásticos da classe **G4NeutronHP** para nêutrons com energias até 20 MeV e o modelo **G4BinaryCascade** para descrever o estágio dinâmico da colisão para nêutrons com energias maiores e demais hádrons em todo o intervalo de energia.

Estudos exaustivos foram realizados por meio de simulações e análises dos códigos da classe **G4HadronInelasticQBBC**. Estes estudos demonstraram que tanto a sua implementação quanto os resultados apresentam grandes variações entre diferentes versões do GEANT4. Por exemplo, o uso desta classe como fora implementada no MCHIT acarreta na escolha dos modelos **G4BinaryCascade** e modelos do tipo **G4NeutronHP** para nêutrons na versão 8.2 do *toolkit*, que fora utilizada em simulações presentes em algumas publicações do grupo do FIAS. No entanto, a mesma implementação na versão 9.3 do GEANT4 não utiliza nenhum destes modelos. O problema também foi verificado para a configuração do **G4ExcitationHandler** tal que o esquema de de-excitação não era mantido o mesmo, descrevendo somente processos de evaporação em algumas versões, e competição entre os mecanismos de evaporação e fragmentação múltipla em outras.

A identificação do problema acima levou a criação de uma classe personalizada definida pelo módulo *bic_had*. Um módulo personalizado permite manter consistência dos modelos usados nas simulações mesmo quando utilizando o aplicativo em diferentes versões do GEANT4. Embora os códigos dos modelos em si sofram modificações com o tempo devido ao seu contínuo estado de manutenção, é imprescindível manter um controle dos modelos utilizados na lista de processos físicos do aplicativo.

Neste módulo, as secções de choque total de reação para prótons e nêutrons são dadas pelas parametrizações implementadas em **G4ProtonInelasticCrossSection** e **G4NeutronInelasticCrossSection**, respectivamente. Os processos para núcleons com energias até 80 MeV são simulados por meio de modelos paramétricos, enquanto que acima desta energia é empregado o modelo **G4BinaryCascade**. Este modelo repassa os resíduos nucleares para o modelo de pré-equilíbrio **G4PreCompound**. Os núcleos excitados remanescentes, obtidos após atingirem o estado de equilíbrio, são tratados pelos modelos de de-excitação registrados na classe **G4ExcitationHandler**.

O processo de de-excitação implementado segue o mesmo que fora proposto nas publicações do grupo do FIAS. Ele inclui o modelo **G4Evaporation** para a descrição de evaporação de núcleons do sistema nuclear com energias de excitação menores do que 3 MeV/u. Já para as energias de excitação maiores é empregado o modelo **G4StatMF** para descrever a ruptura em múltiplos fragmentos de um núcleo residual altamente excitado. Este modelo inclui o **G4FermiBreakUp** como parte integrante para descrever a desintegração explosiva de núcleos altamente excitados com $Z \leq 8$ e $A \leq 16$.

wil_ion Este módulo emprega as secções de choque total inelástica para as colisões núcleo-núcleo dadas por Tripathi *et al.* e Shen apresentadas no capítulo anterior. O módulo utiliza parametrizações para dêuteron, trítion e alfa em energias inferiores a 100 MeV/u para descrever a fase dinâmica da reação nuclear. Acima deste limiar e para os demais íons em todo o intervalo de energia é empregado o **G4WilsonAbrasionModel**. O esquema de de-excitação segue o mesmo padrão supramencionado.

bic_ion Este módulo emprega as mesmas secções de choque total inelásticas para as colisões núcleo-núcleo mencionadas no módulo anterior. A fase dinâmica da reação nuclear é descrita por parametrizações até o limiar de 100 MeV/u para dêuterons, trítion e alfa. Acima deste valor e em todo o intervalo de energia para He³ e demais íons é usado o modelo **G4BinaryLightIonReaction**. O esquema de de-excitação segue o mesmo padrão descrito até então.

qmd_ion Um modelo nativo do QMD fora recentemente implementado no GEANT4. Este modelo promete reproduzir melhor a dinâmica da reação núcleo-núcleo devido ao tratamento mais elaborado da interação, quando comparado aos demais modelos disponíveis no *toolkit*. Foi implementada, então, uma nova classe para o tratamento de interações hadrônicas inelásticas de colisões núcleo-núcleo utilizando o modelo. Vale ressaltar que a implementação deste modelo no GEANT4 ainda não foi intensamente validada no intervalo de energia para a hadronterapia. Apenas recentemente um primeiro trabalho foi publicado nesta direção [131].

Este módulo emprega as mesmas secções de choque total inelástica para as colisões núcleo-núcleo dos outros módulos. A fase dinâmica da reação nuclear é descrita por parametrizações até o limiar de 100 MeV/u para dêuterons, trítion e alfa. Acima deste valor e em todo o intervalo de energia para He³ e demais íons é usado o modelo **G4QMDReaction**. O esquema de de-excitação segue o mesmo padrão descrito até então.

hyb_ion Este módulo realiza uma implementação híbrida com os modelos de cascata intranuclear e dinâmica quântica molecular. Foram empregadas as mesmas secções de choque total inelástica para as colisões núcleo-núcleo dos outros módulos. A fase dinâmica da reação nuclear é descrita por parametrizações até o limiar de 100 MeV/u para dêuterons, trítion e alfa. O modelo **G4BinaryLightIonReaction** foi utilizado abaixo de 280 MeV/u, exceto no intervalo das parametrizações. Acima de 280 foi empregado o modelo **G4QMDReaction**. O esquema de de-excitação segue o mesmo padrão descrito até então.

4.4 Ações Personalizadas

Foram implementadas algumas classes que realizam ações personalizadas ao final de cada passo, trajetória e evento:

- *Stepping action*: nesta classe são efetuadas ações a cada passo para coletar histogramas de deposição de energia. Uma vez que é possível identificar a partícula, são obtidos tanto histogramas totais como por fragmento. Além disso, a posição é bem definida em cada passo, o que permite considerar a deposição em profundidade e raio para a obtenção de histogramas 2D. O ponto de entrada do feixe no meio é utilizado como referência para o cálculo da profundidade, enquanto que para o raio a referência é dada pela linha central de irradiação. Outro dado coletado nesta classe é o fluxo das partículas no interior do meio em função da profundidade de penetração. Limiares experimentais para a resolução de energia bem como janela angular de aceitação podem ser estipulados para a simulação do fluxo de partículas conforme as condições físicas das medidas experimentais. Também é coletado o fluxo de partículas que saem do meio irradiado em histogramas 2D como função da energia e ângulo relativo ao eixo de irradiação.
- *Tracking action*: foram implementadas ações para serem executadas ao final de cada trajetória. Entre elas incluem-se: obtenção do espectro de nêutrons; histograma da penetração máxima (i.e., ponto em que a energia cinética chega a zero) de fragmentos instáveis emissores de pósitron como C^{11} , C^{10} , O^{15} , entre outros; e histograma dos pontos de aniquilação dos pósitrons. A partir dos pontos de aniquilação é gerado, ainda, um outro histograma levando em consideração a resolução do *PET scanner* - a resolução é simulada por uma distribuição gaussiana com FWHM determinado interativamente.
- *Event action*: esta classe possui uma implementação bastante simples que permite estudar visualmente a estrutura das trajetórias após cada evento. É possível ativar, através de comandos interativos, a visualização da trajetória de todas as partículas ou trajetórias de partículas com uma certa carga. A implementação torna possível, também, visualizar apenas as trajetórias de um dado tipo de partícula como nêutrons, por exemplo, o que possibilita analisar em que regiões ocorrem maior produção desses fragmentos. Este recurso é relevante quando é necessário utilizar o potencial gráfico do *toolkit* para analisar a estrutura das trajetórias.

4.5 ROOT para Análise de Dados

O desenvolvimento inicial do aplicativo foi marcado pela gravação dos dados de cada passo da trajetória das partículas em arquivos de texto como, por exemplo, posições, perda de energia, processo que limitou o passo, entre outros. Parte destes dados eram analisados por ações personalizadas durante a simulação para obtenção de histogramas de deposição de energia. Outras informações, no entanto, exigiam que a imensa quantidade de dados gravados nos arquivos de texto fossem analisados após a simulação utilizando uma série de filtros desenvolvidos pelo autor. Todas as informações obtidas eram equivalentes àquelas geradas pelo MCHIT, que utilizava o ROOT para análise de dados durante a simulação.

O ROOT é um *framework*¹ orientado a objetos desenvolvido em C++ com o objetivo de solucionar as dificuldades da análise de dados em física de alta energia. Tais dificuldade vêm crescendo a cada ano, principalmente com o advento de experimentos como, por exemplo, o *Large Hadron Collider* (LHC), que resultam em um expressivo volume de dados não alcançado nos outros experimentos até então. A primeira versão foi lançada ao final de 1995 e sua popularidade continua crescendo desde o princípio. O ROOT fornece uma grande seleção de utilitários específicos para física de alta energia como histogramas, ajustes de curvas, entre outras. Atualmente, está sendo empregado por todos os maiores laboratórios de física de alta energia e nuclear para monitorar, armazenar e analisar dados. Devido ao relevante potencial do ROOT para análise de grandes volumes de dados, este *framework* tem sido empregado em diversos outros domínios [132].

Após o início da colaboração, o autor reconheceu o potencial do ROOT e integrou esta ferramenta ao seu aplicativo. Embora os resultados fossem os mesmos, a implementação antiga consistia em códigos mais complexos o que acarreta maiores dificuldades na apuração de erros e em futuras extensões das análises. A utilização do ROOT permitiu uma melhor obtenção e representação dos resultados da simulação, facilitando desta forma a sua avaliação.

4.6 Processamento Paralelo com MPI

O processamento paralelo é um recurso necessário que foi implementado no aplicativo com o objetivo de acelerar a simulação. Esta funcionalidade não estava presente no MCHIT, o qual realizava todos os cálculos de modo serial até o início da colaboração. O uso de paralelismo possibilitou a redução do tempo total da simulação por um fator que escala, aproximadamente, com o inverso do número de processadores em uso. A disponibilidade dos recursos computacionais do Centro Nacional de Super Computação (CESUP) foi imprescindível para a utilização desta técnica. A simulação de modo serial limitava o número total de partículas primárias. Por exemplo, para simular um feixe com 10^7 íons de carbono, o tempo de simulação é da ordem de semanas mesmo nos *hardwares* com configurações mais modernas

¹*Framework*, em linguagem de *Engenharia de Software*, consiste num conjunto de utilitários e serviços básicos. Isto traz como benefícios que menos código precisa ser escrito, ao passo que o código se torna mais confiável, consistente e modular, possibilitando maior foco na área de especialidade. Em contrapartida está-se limitado ao próprio *framework* e é necessário aprender suas interfaces [133].

quando apenas um processador é utilizado. Porém, a mesma simulação pode ser realizada em poucas horas, e até menos, com processamento paralelo. O uso de MPI é ainda pouco explorado dentro da comunidade de desenvolvedores de aplicativos do GEANT4. Este recurso é extremamente relevante para a viabilidade de utilizar a simulação de Monte Carlo clinicamente no planejamento de tratamento uma vez que o tempo total para os cálculos é ainda um dos fatores que impedem o uso de Monte Carlo na hadronterapia. Sob o ponto de vista tecnológico, os recursos de *hardware* disponíveis atualmente já são capazes de realizar as simulações em tempo hábil para o uso clínico. No entanto, os códigos ainda não estão preparados para explorar todas as capacidades disponibilizadas.

O código do aplicativo foi implementado de modo que ele pode ser compilado usando os recursos MPI quando disponíveis, ou, na ausência destes recursos, ser compilado do modo tradicional. Desta forma, o aplicativo pode ser utilizado em computadores pessoais para efetuar simulações mais modestas, e também em um *cluster*, para simulações mais detalhadas que exigem maior poder de processamento.

Para realizar a implementação dos recursos do MPI foi utilizada a classe **G4MPI** mencionada no capítulo anterior. O mecanismo de paralelização consiste em dividir o número total de eventos de uma execução igualmente entre cada processador. É usado como base que as flutuações do tempo de processamento de cada evento tendem a se cancelar quando o número de eventos em cada processador for alto. Os métodos implementados na classe administram a execução dos processos e as sementes dos geradores de números aleatórios. O **G4MPI** permitiu uma paralelização transparente do aplicativo, modificando pouco a sua estrutura em relação a versão serial. A única parte do código modificada foi a função *main* e os *headers* no arquivo principal do código fonte, mantendo inalteradas todas as outras classes e métodos implementados.

Capítulo 5

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados de simulações que foram obtidos utilizando o aplicativo desenvolvido, descrito no capítulo anterior. Todas as simulações foram realizadas empregando o GEANT4 9.3 com *patch 02*. Estas simulações tinham como objetivo demonstrar a capacidade do aplicativo para reproduzir quantidades físicas relacionadas com a hadronterapia. Cada reprodução de dados experimentais foi obtida configurando a simulação de modo a reproduzir as mesmas condições de laboratório. Os resultados incluem curvas de deposição de energia, *Seção 5.1*, produção de fragmentos, *Seção 5.2*, e emissão de pósitrons, *Seção 5.3*. Falhas na reprodução dos dados serão apontadas. Estas inconsistências implicam em trabalhos posteriores para a melhoria de modelos físicos, o que será parcialmente discutido no próximo capítulo.

5.1 Deposição de Energia

A primeira preocupação a respeito da simulação dos efeitos físicos causados pela irradiação do meio é com relação a reprodução da curva de Bragg. A deposição de energia é o critério principal no planejamento da terapia. Portanto, uma reprodução fiel desta curva é imprescindível para a obtenção de uma correta prescrição da distribuição de dose.

A relevância dos processos nucleares para a curva de deposição de energia pode ser analisada com o auxílio da Figura 5.1, na qual estão representados os resultados de simulações para feixes de íons de carbono com diferentes energias incidindo em água. O painel (a) contém simulações em que apenas os processos eletromagnéticos foram adicionados à lista de processos físicos. Por outro lado, o painel (b) simula todos os processos eletromagnéticos e hadrônicos relevantes, os quais foram mencionados nos capítulos anteriores. Pode-se notar que os processos hadrônicos são responsáveis pela redução da intensidade de deposição de energia na posição do pico de Bragg, i.e., redução da relação pico-entrada. Isto é, primordialmente, uma consequência da redução da perda de energia por ionização, que é proporcional ao quadrado da carga nuclear — como a fragmentação dá lugar a núcleos menores, a perda de energia por ionização resultante é menor do que aquela esperada caso não ocorresse este processo. Outro aspecto claro é a ausência da cauda na curva quando não são considerados os processos hadrônicos. Logo, fica evidente que as reações nucleares não podem ser desprezadas para efeitos de cálculos da deposição de energia. Isso implicaria em uma

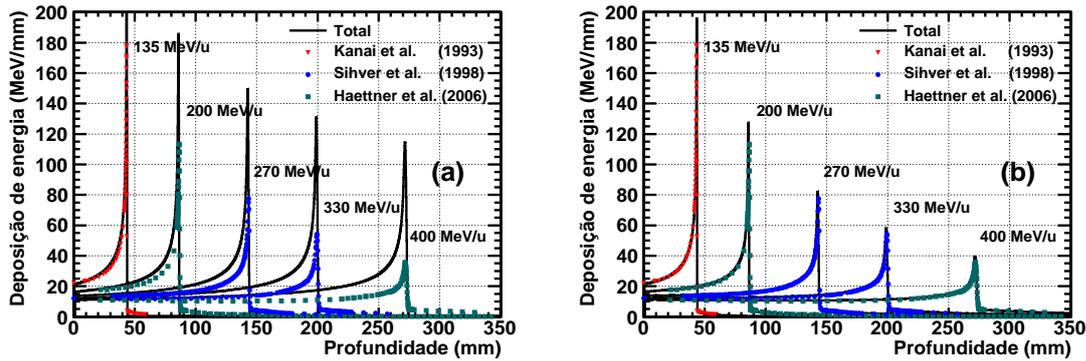


Figura 5.1: Curvas de Bragg para ^{12}C incidente em água (densidade $\rho = 0,997 \text{ g/cm}^3$, potencial de ionização médio $I = 78 \text{ eV}$) simuladas (a) somente com processos eletromagnéticos (módulo *emstandard_opt3*) e (b) com todos os processos relevantes (módulos *emstandard_opt3*, *elastic*, *bic_had* e *qmd_ion*). Os dados experimentais de ionização relativa foram reescalados para os valores absolutos da simulação no canal de entrada. Eles foram obtidos das Refs. [134] (para o feixe com energia média de 135 MeV/u), [135] (270 e 330 MeV/u) e [46] (200 e 400 MeV/u).

dose efetiva ao paciente muito aquém daquela prescrita ao tratamento, além do fato de que a deposição de energia ocasionada na cauda pode acarretar danos aos tecidos saudáveis.

A Figura 5.2 apresenta simulações da curva de Bragg para feixes de prótons com diferentes energias incidindo em água. Novamente foram considerados apenas processos eletromagnéticos no painel (a) e todos os processos relevantes no (b). Também é visível, neste caso, a redução da relação pico-entrada causada pelos processos hadrônicos embora não ocorram caudas nas curvas devido a ausência de fragmentação do projétil.

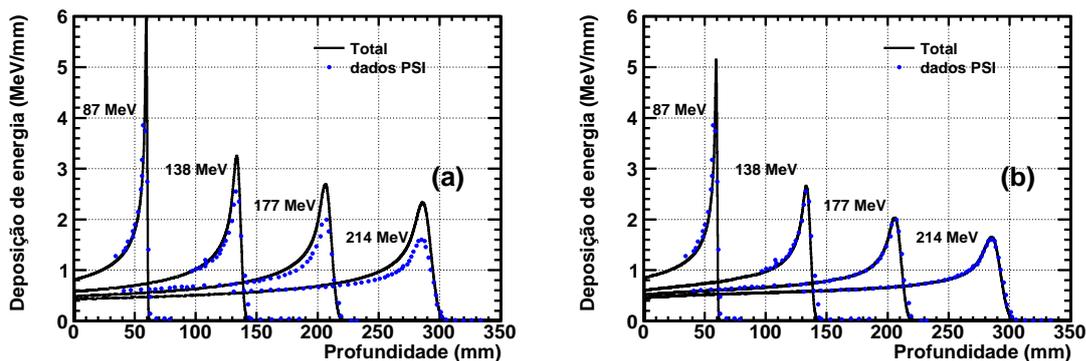


Figura 5.2: Curvas de Bragg para prótons incidente em água ($\rho = 0,997 \text{ g/cm}^3$, $I = 78 \text{ eV}$) simuladas (a) somente com processos eletromagnéticos (módulo *emstandard_opt3*) e (b) com todos os processos relevantes (módulos *emstandard_opt3*, *elastic*, *bic_had* e *qmd_ion*). Os dados experimentais de ionização relativa, obtidos pelo PSI [136], foram reescalados para os valores absolutos da simulação no canal de entrada.

Na Figura 5.3 estão representadas as previsões de simulações para a deposição

de energia dos fragmentos produzidos nas colisões nucleares. A fragmentação do projétil inicia no canal de entrada e continua até a profundidade do pico de Bragg. Os fragmentos do projétil são produzidos em sua maioria nas colisões periféricas possuindo, em geral, velocidades similares às partículas primárias. Como os fragmentos são mais leves, eles atingem profundidades maiores do que o íon de carbono, ocasionando a cauda da curva. Pode-se observar que o efeito da fragmentação é tanto maior quanto maior a energia do feixe primário. No caso do íon de carbono incidindo em água com energia inicial de 400 MeV/u, a contribuição dos fragmentos para a deposição de energia no pico de Bragg é superior a 10%. As simulações preveem que os fragmentos mais pesados, Li, Be e B, possuem maior participação na deposição de energia em torno do pico de Bragg, ao passo que H e He são os responsáveis pela longa cauda da curva.

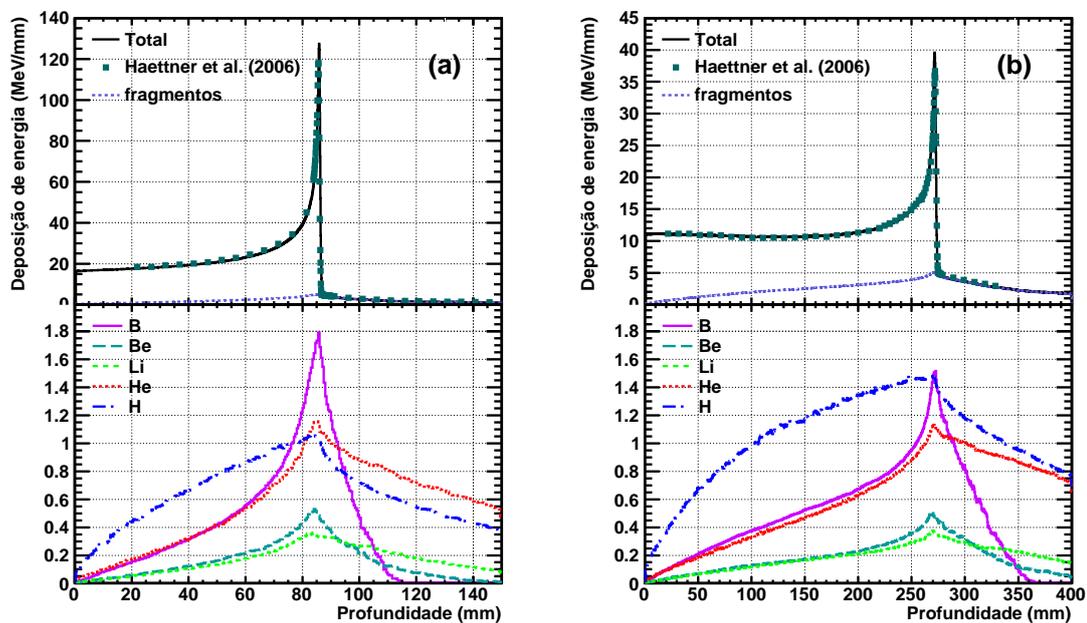


Figura 5.3: Curvas de Bragg para ^{12}C incidente em água ($\rho = 0,997\text{ g/cm}^3$, $I = 78\text{ eV}$) com energia de (a) 200 MeV/u e (b) 400 MeV/u. As simulações foram realizadas incluindo os módulos *emstandard_opt3*, *elastic*, *bic_had* e *qmd_ion*. O feixe foi configurado com dimensões transversais de 5 mm, divergência nula e FWHM de 0,2% em energia. Os dados experimentais de ionização relativa foram rescalados para os valores absolutos da simulação no canal de entrada. Eles foram obtidos da Ref. [46].

A reprodução das curvas de Bragg para ambos os projéteis, próton e íon de carbono, em diferentes energias é uma comprovação da versatilidade do aplicativo para simular os diferentes projéteis em um amplo intervalo de energia requisitado para o tratamento de tumores profundos localizados. No entanto, uma vez que a efetividade biológica está intrinsecamente relacionada à qualidade do feixe, é necessário que a simulação também reproduza com fidelidade a produção de fragmentos. Portanto, torna-se necessário confrontar as previsões do processo de fragmentação com dados experimentais.

5.2 Produção de Fragmentos

Faz-se agora uma confrontação entre dados experimentais de produção de fragmentos e as previsões de simulações para o modelo de dinâmica quântica molecular, **G4QMDReaction** (QMD), e o de cascata intranuclear, **G4BinaryLightIonReaction** (BIC). Os dados foram extraídos de 3 experimentos utilizando feixes de íons de carbono incidindo sobre materiais com composições consideradas similares ao tecido humano. Após a apresentação dos resultados, as diferenças entre os modelos serão analisadas.

Experimento 1 Resultados para a atenuação do fluxo de íons de carbono incidindo em PMMA ($C_5H_8O_2$) e para a produção de fragmentos foram reportados em um artigo por Matsufuji *et al.* [4]. Neste artigo, também foram relatadas medições das mesmas quantidades descritas por Kaizuka [137]. Os dados experimentais não foram disponibilizados com suas respectivas barras de erro. A energia inicial foi indicada como 279,23 MeV/u. Porém, a curva de Bragg, que é bem reproduzida pelo aplicativo para a série de dados apresentados na secção anterior, não confere com os dados deste experimento. Isto também foi observado por Pshenichnov *et al.* [80; 83] que atribuíram o problema a imprecisões na medida da energia do feixe e utilizaram uma energia inicial de 260 MeV/u para a reprodução dos dados. No entanto, o autor atribui o problema à interposição de elementos passivos em frente ao volume irradiado, os quais não foram corretamente reportados no artigo. Para sanar as diferenças, os dados foram deslocados para maiores profundidades até a coincidência dos resultados simulados e experimentais para o alcance máximo do íon primário. Os gráficos com os resultados obtidos estão representados na Figura 5.4. A curva de atenuação do íon de carbono apresenta o fluxo dos isótopos provenientes originalmente do feixe. As demais curvas correspondem aos fluxos dos fragmentos normalizados pelo número de partículas primárias. Pode-se observar que tanto o BIC quanto o QMD descrevem bem a atenuação do feixe de íons de carbono como consequência da fragmentação. Este processo reduz o fluxo das partículas primárias para um nível de 50 % na profundidade do pico de Bragg. Ambos os modelos também conseguem reproduzir o comportamento qualitativo das curvas dos fragmentos. A produção de H é subestimada pelo BIC e superestimada pelo QMD. Os dois modelos descrevem bem os dados do He, mas subestimam a produção de B. A produção de Li também é subestimada pelo QMD, enquanto o BIC descreve de modo razoável os dados. O inverso ocorre para o Be, embora a discrepância entre os dados de produção deste fragmento para os dois experimentos indicados dificulta a análise dos resultados.

Experimento 2 Resultados para a atenuação do fluxo de íons de carbono incidindo em água e para a produção de fragmentos foram reportados por Haettner *et al.* [46]. Os dados de produção de fragmentos e número de íons de carbono foram disponibilizados com suas respectivas barras de erro, enquanto a espessura do absorvedor de água foi medida com precisão de 0,5 mm. A energia inicial foi indicada como 400 MeV/u. No entanto, os dados experimentais para a atenuação do feixe indicam uma profundidade além daquela obtida com a simulação, sendo um indício de que o feixe deve ter uma energia inicial maior. Optou-se por não deslocar os dados devido a reprodução quantitativa de quase toda a curva de atenuação dos

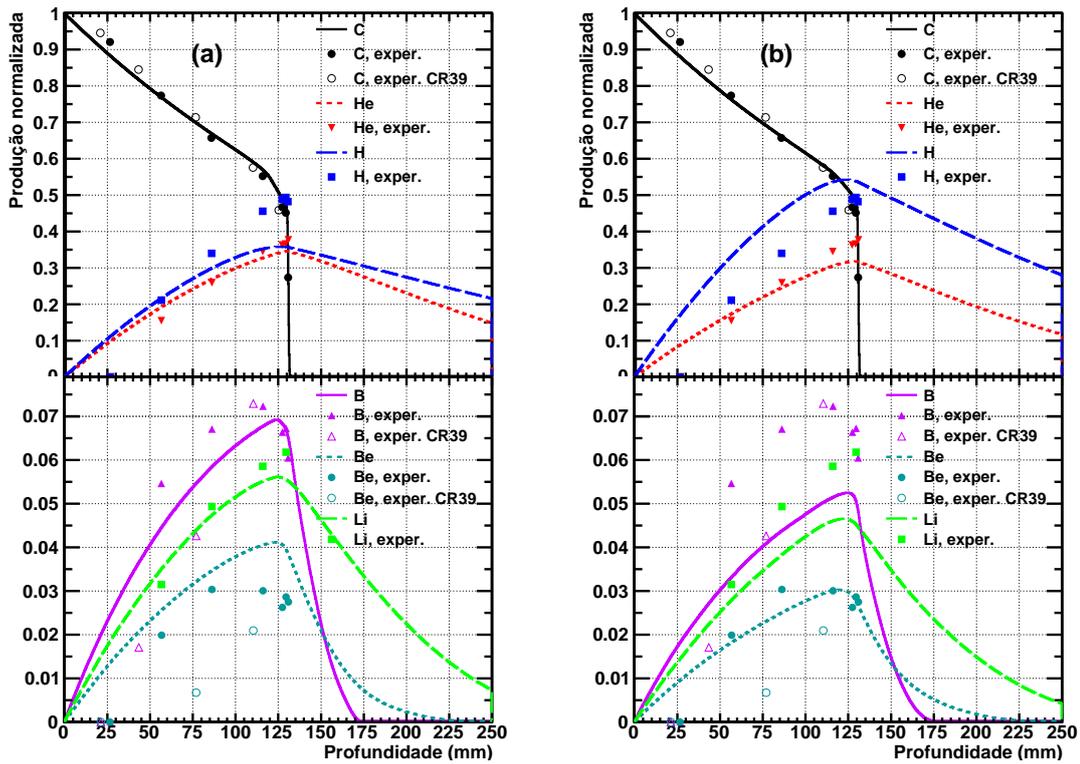


Figura 5.4: Produção de fragmentos para ^{12}C incidente em PMMA ($\rho = 1,190 \text{ g/cm}^3$, $I = 74 \text{ eV}$) com energia média de $279,23 \text{ MeV/u}$ e FWHM de $0,15\%$. O feixe foi configurado com dimensões transversais de 10 mm e divergência nula. O ângulo de aceitação para a medida dos fragmentos foi estipulado como 12° . As duas simulações empregam em comum os módulos *emstandard_opt3*, *elastic* e *bic_had*. A colisão núcleo-núcleo é descrita pelo módulo: (a) *bic_ion*; (b) *qmd_ion*. Os dados experimentais foram obtidos das Refs. [4] (indicado por “exper.”) e [137] (indicado por “exper. CR39”).

íons de carbono. Os resultados obtidos estão representados na Figura 5.5. Pode-se observar que tanto o BIC quanto o QMD descrevem bem a atenuação do feixe de íons de carbono como consequência da fragmentação. Este processo reduz o fluxo das partículas primárias para um nível de 30% na profundidade do pico de Bragg. Ambos os modelos também conseguem reproduzir o comportamento qualitativo das curvas dos fragmentos. É possível notar que os resultados com o QMD coincidem com os dados de produção de Li, Be e B, enquanto o BIC superestima a produção de Li após o pico de Bragg e de Be em quase todo o meio. A produção de B é superestimada em alguns pontos pelo BIC. Além disso, a produção de H está subestimada pelo BIC, ao passo que o QMD consegue descrevê-la melhor. A produção de He está subestimada pelos dois modelos, o que pode ser uma consequência do fato que estes modelos desconsideram a estrutura do núcleo de carbono como sendo composta por um aglomerado de partículas alfa.

Experimento 3 O espectro de nêutrons produzidos pelas reações nucleares para um feixe de íons de carbono incidindo em água com energia de 200 MeV/u foi reportado por Gunzert-Marx *et al.* [138]. A Figura 5.6 ilustra os resultados das simulações e os dados experimentais para nêutrons com energia acima de 20 MeV

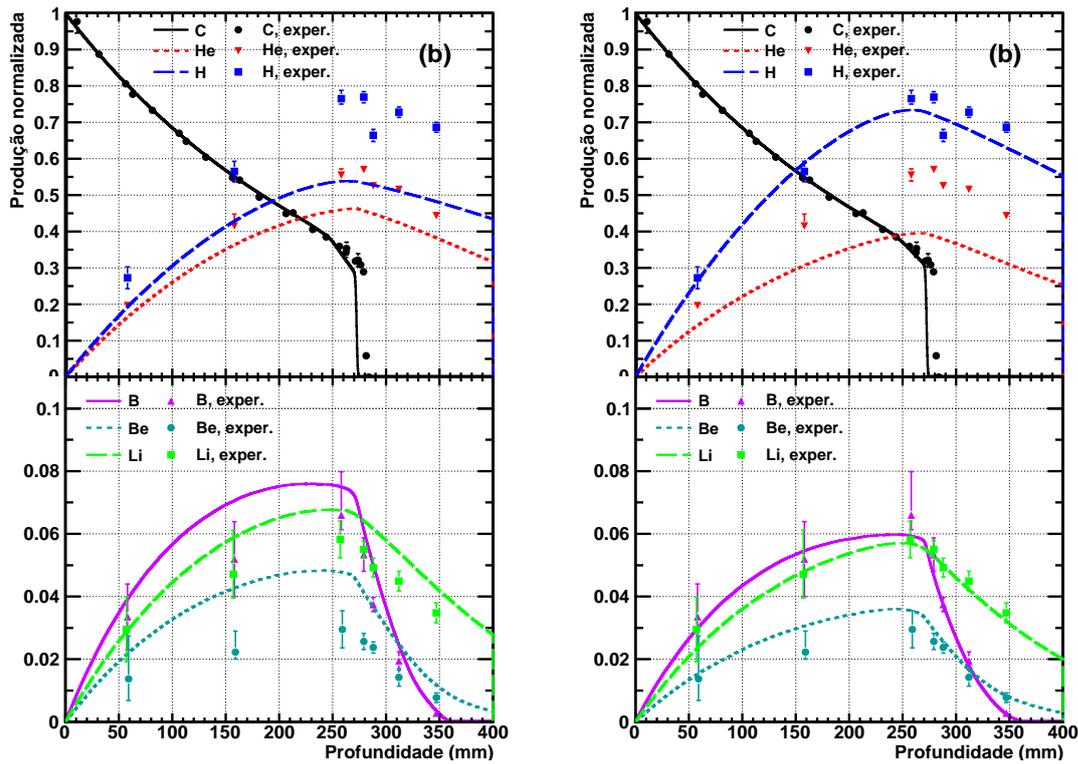


Figura 5.5: Produção de fragmentos para ^{12}C incidente em água ($\rho = 0,997 \text{ g/cm}^3$, $I = 78 \text{ eV}$) com energia média de 400 MeV/u e FWHM de $0,2\%$. O feixe foi configurado com dimensões transversais de 5 mm e divergência nula. O ângulo de aceitação para a medida dos fragmentos foi estipulado como 10° . As duas simulações empregam em comum os módulos *emstandard_opt3*, *elastic* e *bic_had*. A colisão núcleo-núcleo é descrita pelo módulo: (a) *bic_ion*; (b) *qmd_ion*. Os dados experimentais foram obtidos da Ref. [46].

(abaixo deste valor o experimento não é eficiente na detecção dos nêutrons). As simulações preveem o comportamento indicado pelos dados experimentais de que a maioria dos nêutrons produzidos são emitidos no sentido do feixe, i.e., para pequenos ângulos. Os nêutrons de baixa energia, geralmente emitidos na evaporação do fragmento do alvo com energia em torno de 10 MeV , não estão representados pelos dados devido aos limites experimentais. No entanto, os nêutrons com energia intermediária, em sua maioria provenientes de emissões da região de superposição dos núcleos, e aqueles com energias mais altas, provenientes do fragmento do projétil, estão representados no espectro. O BIC descreve quantitativamente os resultados de produção de nêutrons com energia inferior a 100 MeV para pequenos ângulos. Porém, acima de 20° o comportamento dos dados não é reproduzido neste intervalo de energia. Para estes ângulos, acima de 200 MeV , ambos os modelos conseguem reproduzir bem os dados. O QMD, para ângulos menores do que 10° , superestima consideravelmente a produção de nêutrons em quase todo o espectro de energia.

Análises das diferenças Os resultados das simulações para os três experimentos acima demonstram que os dois modelos utilizados, BIC e QMD, não são capazes de reproduzir com a precisão desejada todos os conjuntos de dados experimentais. Enquanto o BIC apresenta resultados relativamente melhores do que o QMD nos

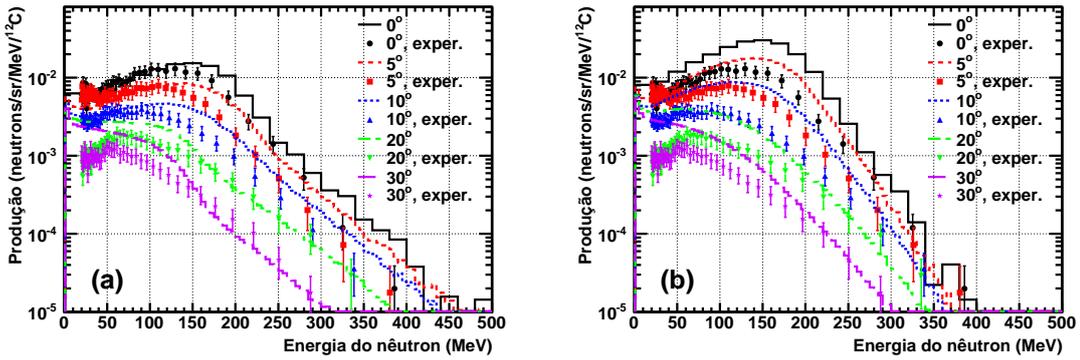


Figura 5.6: Espectro de nêutrons obtidos para feixe de ^{12}C com energia média de 200 MeV/u e FWHM de 0,2% incidindo em um meio formado por água ($\rho = 0,997 \text{ g/cm}^3$, $I = 78 \text{ eV}$) com comprimento de 12,74 cm. As medições foram realizadas no hemisfério posterior ao meio em ângulos de 0° , 5° , 10° , 20° e 30° . O feixe foi configurado com dimensões transversais de 8 mm e divergência nula. As duas simulações empregam em comum os módulos *emstandard_opt3*, *elastic* e *bic_had*. A colisão núcleo-núcleo é descrita pelo módulo: (a) *bic_ion*; (b) *qmd_ion*. Os dados experimentais são obtidos da Ref. [138].

experimentos 1 e 3, i.e., os de mais baixa energia, o QMD praticamente descreve todos os dados do experimento 2, com exceção da produção do fragmento He. Um módulo híbrido foi implementado para utilizar o BIC abaixo de 280 MeV/u e o QMD acima deste limiar. Os resultados obtidos para as simulações dos dois primeiros experimentos podem ser visualizados na Figura 5.7. Como é possível observar, o módulo híbrido apresenta o mesmo resultado que o BIC para a irradiação de PMMA, o que é evidente uma vez que o modelo QMD somente é usado para energias maiores do que a energia inicial do feixe. Isso também vale para o espectro de nêutrons que não está ilustrado. No entanto, para a reprodução do experimento 2, no qual o feixe possui energia inicial de 400 MeV/u, ambos os modelos são utilizados na simulação. Neste caso, as colisões núcleo-núcleo para os íons do feixe estão, inicialmente, no intervalo de energia determinado para o QMD. Após os íons perderem uma fração de sua energia, a colisão passa a ser descrita pelo BIC. Como é possível observar, o módulo híbrido não é capaz de reproduzir os resultados do experimento 2 com a mesma qualidade que o módulo que emprega exclusivamente o QMD. Embora o módulo híbrido reproduza melhor todo o conjunto de dados dos três experimentos, esta solução ainda não é a desejada para as simulações em hadronterapia, que requer estimativas precisas da qualidade do feixe. Assim, uma comparação entre os modelos BIC e QMD é relevante para apontar possíveis melhoras para a descrição da reação nuclear.

Como primeiro aspecto para a comparação entre os modelos será considerada a assimetria entre eles na produção de fragmentos. Esta assimetria entre o QMD e o BIC foi definida pela seguinte relação:

$$\alpha_Z(x) = \frac{\eta_Z^{\text{QMD}}(x) - \eta_Z^{\text{BIC}}(x)}{\frac{1}{2}(\eta_Z^{\text{QMD}}(x) + \eta_Z^{\text{BIC}}(x))}$$

onde $\eta_Z(x)$ representa a produção do fragmento de número atômico Z na profundi-

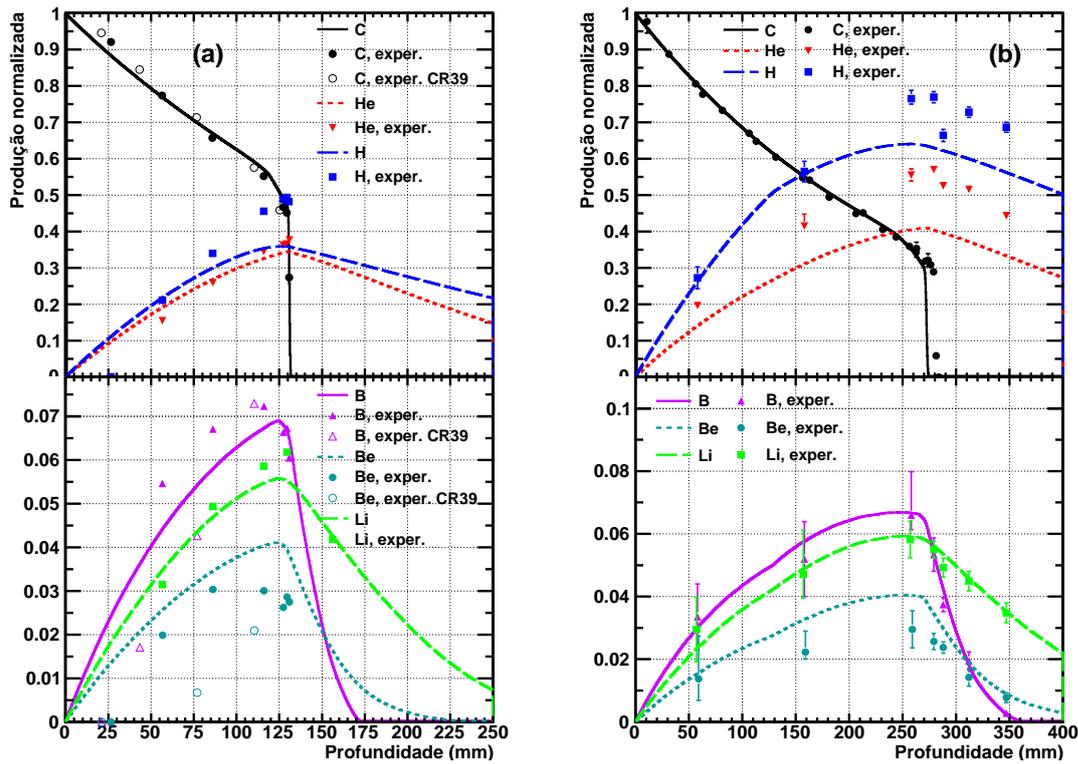


Figura 5.7: Simulações equivalentes àquelas demonstradas nas Figuras 5.4 e 5.5, exceto pelo emprego do módulo *hyb_ion* para a descrição da colisão núcleo-núcleo. O painel (a) apresenta a simulação do experimento 1, enquanto o experimento 2 está representado no painel (b).

dade x normalizada pelo número de partículas do feixe. A Figura 5.8 apresenta os gráficos da assimetria para as diferentes profundidades obtidas das simulações dos experimentos 1 e 2. É possível notar que os modelos apresentam uma assimetria sistemática enquanto ocorre a atenuação do fluxo de íons de carbono, excluindo-se a região inicial em que a estatística de fluxo de fragmentos é baixa. O QMD superestima a produção dos núcleons, ao passo que os demais fragmentos são superestimados pelo BIC.

Para identificar a origem das diferenças sistemáticas faz-se a análise das contribuições individuais das fases dinâmica e estatística da colisão para a produção de fragmentos. As Figuras 5.9 e 5.10 apresentam as diferentes contribuições para simulações dos experimentos 1 e 2, respectivamente. A contribuição da fase dinâmica, descrita pelo BIC ou QMD, é simulada desconsiderando a de-excitação do sistema nuclear formado na colisão núcleo-núcleo. Já a contribuição da fase estatística é obtida pela diferença entre a simulação total, i.e., que considera todo o processo da colisão incluindo a de-excitação dos pré-fragmentos, e a contribuição da fase dinâmica. As simulações empregando o BIC, painéis (a) das figuras, demonstram que: a fase dinâmica é responsável pela produção de aproximadamente 1/6 do total de H; os fragmentos de He são praticamente todos provenientes da fase estatística; a produção de Li na fase estatística é aproximadamente 2/5 no experimento 1 e 1/4 no experimento 2; a produção de Be na fase dinâmica é atenuada pela de-excitação; o B é produzido em excesso durante a fase dinâmica e reduzido pela metade na fase

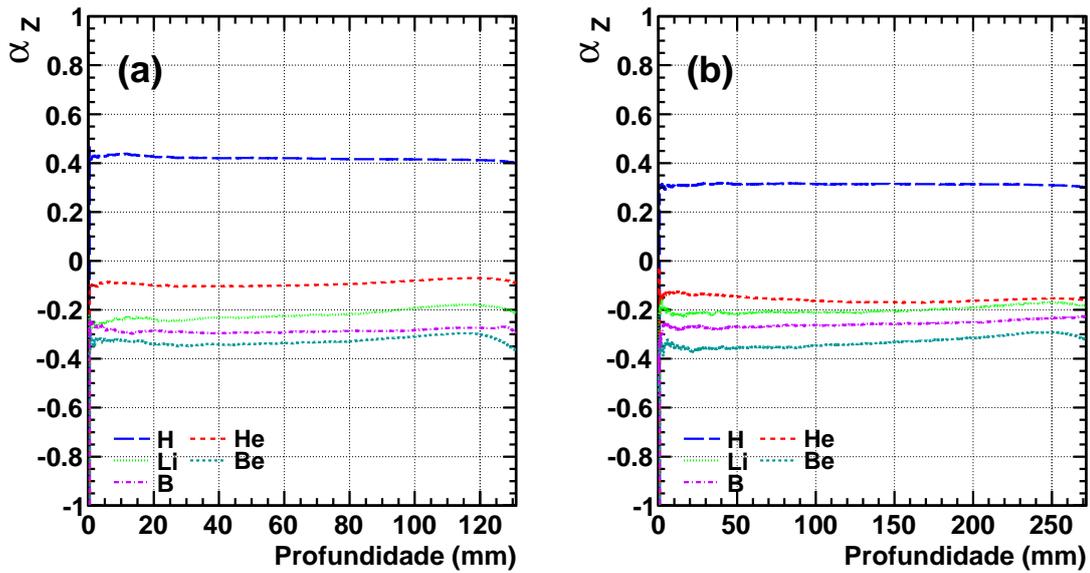


Figura 5.8: Assimetria entre os modelos QMD e BIC. O painel (a) apresenta a assimetria obtida com os resultados das simulações presentes na Figura 5.4 para o experimento 1; o painel (b) contém a assimetria para as simulações da Figura 5.5 para o experimento 2.

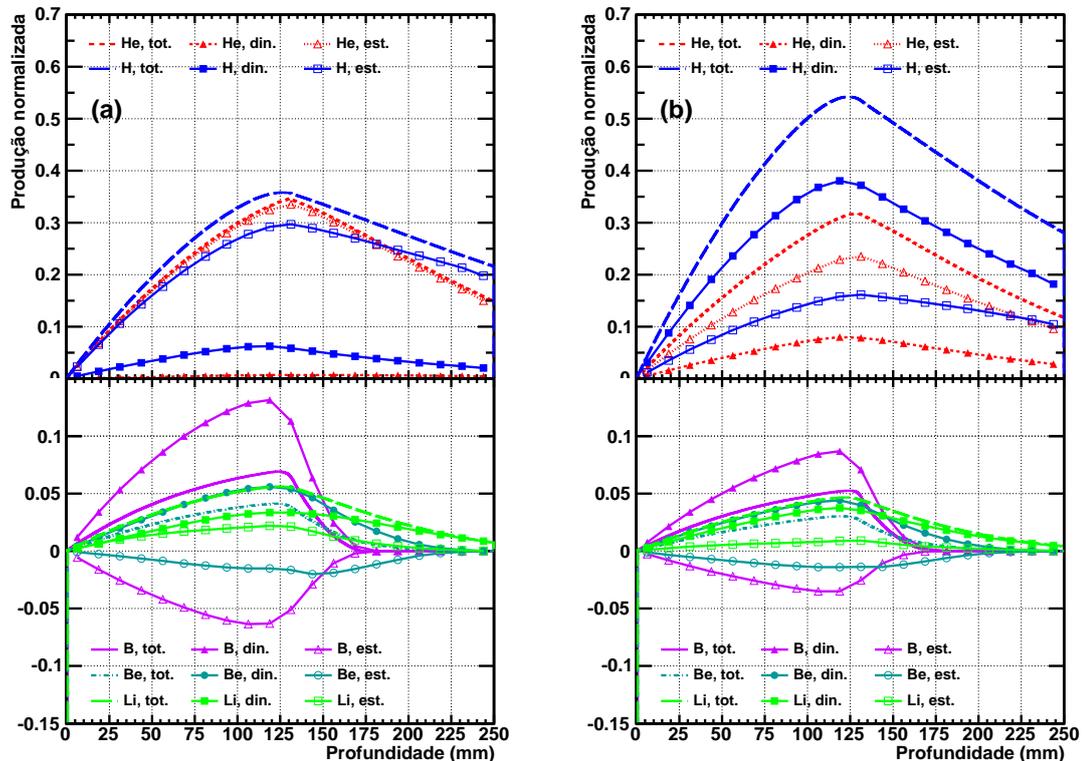


Figura 5.9: Contribuição para a produção de fragmentos das fases dinâmica e estatística em simulações do experimento 1. Os painéis (a) e (b) representam simulações com as mesmas configurações para aquelas dos painéis (a) e (b) da Figura 5.4, respectivamente.

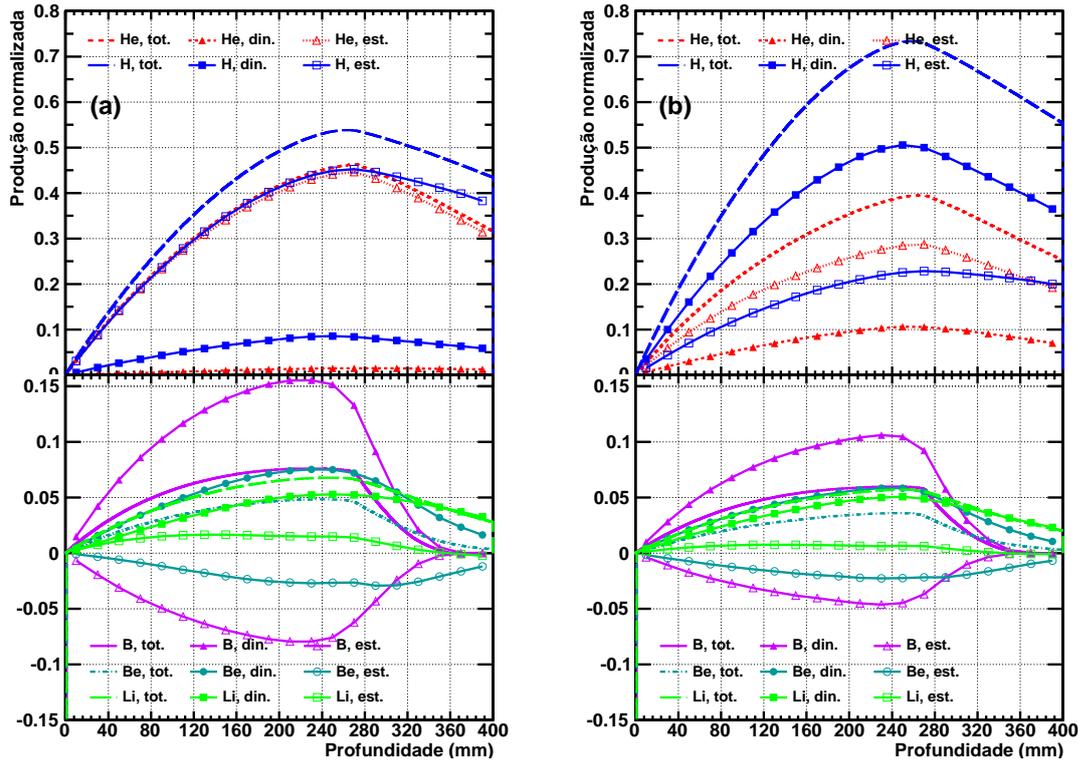


Figura 5.10: Contribuição para a produção de fragmentos das fases dinâmica e estatística em simulações do experimento 2. Os painéis (a) e (b) representam simulações com as mesmas configurações para aquelas dos painéis (a) e (b) da Figura 5.5, respectivamente.

seguinte. As contribuições das duas fases para a produção de He e Li é questionável. O núcleo de carbono possui uma estrutura de aglomerado de partículas alfa. Logo, na fase dinâmica, dado que o He é um núcleo pequeno, existe uma probabilidade considerável de que um fragmento de He seja removido do núcleo antes que o equilíbrio seja atingido [139]. No caso do Li, este núcleo possui uma energia de ligação muito baixa, sendo altamente instável para que a sua produção seja fortemente influenciada pela fase estatística, na qual o sistema possui tempo suficiente para sondar entre os vários canais de decaimento de núcleos mais estáveis.

Fazendo a mesma análise para as simulações que empregam o QMD, painéis (b) das figuras, nota-se que: a produção de H e He na fase dinâmica é significativamente maior do que ocorre para o BIC; a produção de Li é quase toda proveniente da fase dinâmica; os fragmentos mais pesados, Be e B, também são produzidos em excesso na fase dinâmica e parte destes fragmentos são reduzidos pela segunda fase. A maior contribuição da fase dinâmica para a produção dos fragmentos leves, H e He, e do fragmento mais instável, Li, aponta o QMD como um modelo mais promissor, em comparação com o BIC, para a descrição física do processo de colisão no intervalo de energia encontrado na hadronterapia.

A análise acima demonstra a relevância de dedicar esforços para a melhoria do QMD. Este modelo possui alguns problemas para a descrição das colisões periféricas, que por fatores geométricos são as mais frequentes na irradiação do meio. Enquanto as colisões centrais são pouco sensíveis aos detalhes da configuração inicial do sistema, as colisões periféricas são fortemente influenciadas por estes detalhes.

Os problemas surgem devido a instabilidades intrínsecas do estado fundamental do QMD, que pode emitir núcleons espontaneamente devido a flutuações no potencial de energia. Isto altera significativamente a produção de fragmentos nas colisões periféricas [123]. Na implementação do QMD, a evolução temporal do sistema nuclear é realizada até atingir um tempo máximo de 100 fm/c. No entanto, não está claro se o tempo de corte influencia os resultados da colisão. Isto foi verificado reduzindo o tempo de corte da evolução para 50 fm/c. Os resultados para as simulações dos experimentos 1 e 2 estão ilustrados na Figura 5.11 e devem ser comparados com os painéis (b) das Figuras 5.4 e 5.5. A análise dos gráficos demonstra que as instabilidades acarretam em maior emissão de prótons e nêutrons quanto mais tempo o sistema dispõe para evoluir na fase dinâmica. A produção de B não é afetada por esta alteração, enquanto os demais fragmentos são apenas levemente afetados. A alteração melhora a reprodução dos dados experimentais para o experimento 1. No entanto, os dados de produção de H no experimento 2 são depreciados. Estas alterações demonstram que, mesmo sem a correção das instabilidades do modelo, a produção dos fragmentos poderia ser melhor reproduzida caso o corte no tempo máximo da evolução temporal fosse dado por uma distribuição dependente da energia do sistema.

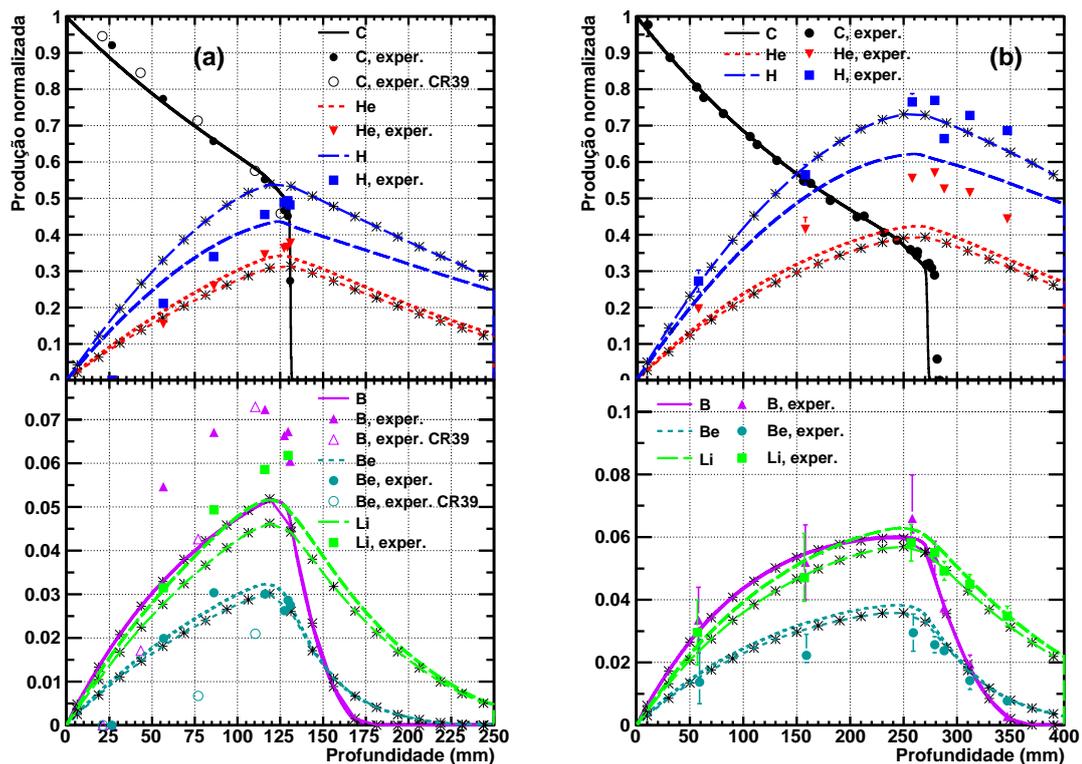


Figura 5.11: Simulações equivalentes àquelas para os experimentos 1 e 2 utilizando o modelo QMD representadas nos painéis (b) das Figuras 5.4 e 5.5, respectivamente. As curvas com asterisco representam as simulações com o tempo máximo de evolução de 100 fm/c (padrão). As curvas sem asterisco representam simulações com o tempo máximo de 50 fm/c. O painel (a) apresenta os resultados do experimento 1, enquanto o painel (b) contém os resultados para o experimento 2.

5.3 PET

Dado a relevância da emissão de pósitrons para a hadronterapia, possível graças as reações nucleares dos íons de carbono com os núcleos do meio, é necessário que o aplicativo seja capaz de reproduzir este efeito. Embora dados experimentais não foram obtidos para a validação dos modelos, os gráficos da Figura 5.12 apresentam o mesmo comportamento qualitativo dos artigos que abordam este assunto. Está apresentada na figura a simulação da medida obtida por um *PET scanner* com uma resolução experimental de FWHM 8 mm normalmente encontrada neste dispositivo. Como é possível observar, embora a terapia com prótons também apresente emissões de pósitrons proveniente de emissões dos núcleos alvo, a curva de emissão total para o íon de carbono é fortemente influenciada pelo isótopo ^{11}C resultante da fragmentação do projétil. Como consequência, a curva de emissão apresenta um pico bem definido que está diretamente correlacionado com o pico de Bragg. Desta forma, a profundidade do pico pode ser inferida pela medida PET. Outro aspecto crucial é que a intensidade da emissão está diretamente relacionada ao número de íons de carbono do feixe. Logo, esta intensidade é um indicativo da deposição total de energia. Portanto, as reações nucleares conferem ao tratamento um instrumento de precisão para aproveitar ao máximo o perfil de deposição de energia do íon de carbono. Isto vem complementar a relevância da descrição dos processos nucleares para a hadronterapia.

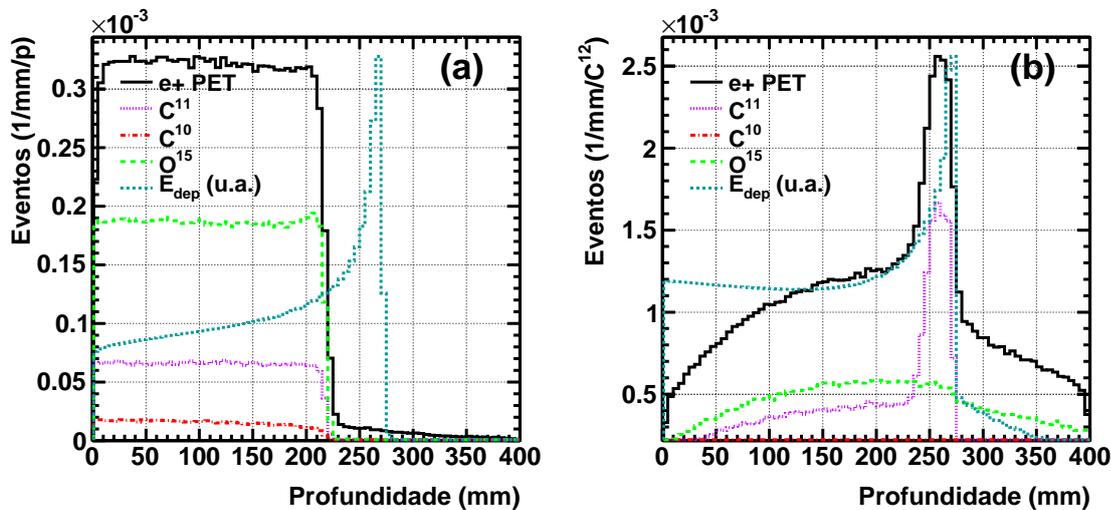


Figura 5.12: Simulação da da medida de eventos em um *PET scanner* com resolução de FWHM 8 mm. O painel (a) apresenta a simulação para feixe de prótons com energia inicial de 205 MeV FWHM 0,2 %. O painel (b) apresenta a simulação feixe de ^{12}C com energia média de 400 MeV/u FWHM 0,2 %. O meio irradiado é formado por água ($\rho = 0,997 \text{ g/cm}^3$, $I = 78 \text{ eV}$). As simulações foram realizadas incluindo os módulos *emstandard_opt3*, *elastic*, *bic_had* e *qmd_ion*. A curva de Bragg, indicada por E_{dep} em unidade arbitrárias, foi superposta para fins de análise.

Conclusões e Perspectivas

A presente dissertação tinha como objetivo o desenvolvimento do aplicativo que permite simular a distribuição de doses para o tratamento de hadronterapia utilizando íons pesados, mais especificamente íon de carbono, bem como outros aspectos físicos da interação do feixe com os tecidos. Ênfase foi dada aos processos nucleares de fragmentação, que representam um fator crítico nas simulações como analisado em detalhes.

Com a realização deste trabalho pôde-se chegar às seguintes conclusões:

- Obteve-se uma ferramenta, baseada no código de Monte Carlo GEANT4, capaz de efetuar simulações para o tratamento de tumores. O aplicativo foi capaz de reproduzir dados experimentais associadas à hadronterapia. As funcionalidades existentes e a facilidade de se adicionar novos recursos, devido ao uso do paradigma de orientação a objetos, permitem que esta ferramenta seja adaptada para cálculos realísticos em um planejamento de tratamento.
- A ferramenta é versátil, não apresentando dependências ou restrições quanto a partícula primária e meio de irradiação simulados. Isto resolve as limitações introduzidas com o uso de algoritmos determinísticos para os cálculos de distribuição de dose. O aplicativo é capaz de simular qualquer forma ou composição do meio. Além do mais, sua aplicação não é restrita ao uso de íons de carbono, podendo ser empregado para outros íons. Isto é crucial para os novos centros de tratamento, como o de Hiedelberg, nos quais serão utilizadas combinações de próton e íons no tratamento.
- O processamento em paralelo implementado na ferramenta permite que simulações em tempo hábil para a aplicação clínica sejam possíveis a medida que os recursos de *hardware* disponíveis sejam melhor explorados. O código do aplicativo está preparado para que, com o advento de compiladores mais modernos, todo o potencial das novas arquiteturas seja aproveitado. Atualmente, o desenvolvimento de processadores incluídos em placas gráficas (GPU, acrônimo em inglês *Graphics Processing Unit*) já disponibiliza centenas de processadores no mesmo dispositivo a um custo muito abaixo dos super-computadores. Assim que novos compiladores otimizarem os executáveis dos aplicativos do GEANT4 em função dos GPUs, o aplicativo desenvolvido poderá utilizar os recursos desta arquitetura, reduzindo, desta forma, o tempo computacional.
- Estudos extensivos do aplicativo demonstraram que as simulações como um todo são consistentes. Isto assegura que as divergências entre os resultados

das simulações e dados experimentais sejam provenientes de falhas dos modelos físicos adotados. Neste caso, o foco para a melhoria da simulação pode ser direcionado aos modelos empregados, sendo que as alterações destes modelos não afetam a estrutura do aplicativo. Assim, o aplicativo constitui uma ferramenta de validação dos modelos físicos por meio de comparações com dados experimentais.

- Os resultados da presença de núcleos emissores de pósitrons para o feixe com íons de carbono, apresentando um máximo de emissão bem definido na região próxima ao pico de Bragg, demonstram que as reações nucleares possibilitam um instrumento de precisão para a terapia através do uso de técnicas PET. Isto permite monitorar a deposição de energia, o que é fundamental para explorar as vantagens proporcionadas pelo perfil de deposição do íon de carbono. Além do mais, a técnica PET proporciona identificar desvios entre a prescrição e a deposição real de energia. Desta forma, os resultados das medições podem ser utilizados para realimentar a simulação e introduzir correções ao tratamento. Logo, o uso da técnica PET torna o tratamento com íons de carbono mais preciso quando comparado com as demais modalidades de radioterapia.
- A análise dos resultados aponta para falhas dos modelos nativos do GEANT4 de cascata intranuclear (BIC) e de dinâmica quântica molecular (QMD) na reprodução dos dados experimentais de produção de fragmentos. O QMD é flexível para a introdução de alterações na descrição física da reação. A evolução do sistema nuclear é realizada em passos de Monte Carlo, ocorrendo naturalmente a transição do caráter dinâmico do sistema para o estatístico. Por outro lado, o BIC é menos flexível para modificações e a transição entre as fases dinâmica e estatística não é o resultado da evolução do sistema. Portanto, o QMD é mais promissor para investigar melhorias da simulação do processo nuclear.

Algumas perspectivas puderam ser vislumbradas na finalização deste trabalho, como:

- A estreita colaboração com o grupo do FIAS abriu a possibilidade da continuação destes trabalhos pelo autor em um projeto de doutorado no instituto de Frankfurt. Pretende-se fundir os dois aplicativos, o desenvolvido pelo autor e o MCHIT, em um único e estender suas capacidades de simulações para a escala de micrômetros e, num segundo passo, nanômetros. Neste novo domínio é possível estudar os mecanismos físicos responsáveis pela quebra das cadeias de DNA no interior da células, o que leva a morte destas células e caracteriza a efetividade do tratamento.
- A precisão permitida com a técnica PET permite explorar novos métodos de tratamento. Uma proposta é estudar os efeitos da irradiação de um alvo em sua superfície, com o intuito de matar as células nesta região e manter isoladas aquelas do interior. Devido a cinemática de remoção das células mortas pelo organismo, a parte interna do tumor ficaria isolada do meio externo até que o organismo removesse todas as células mortas [140]. Esta isolamento privaria as

células centrais de alimento, matando-as de desnutrição. Como a deposição de energia necessária seria somente aquela para matar as células das camadas mais externas, o que também seria necessário no método de tratamento atual, a dose total depositada seria menor. A simulação de Monte Carlo ajudaria a estimar qual a redução de danos aos tecidos normais e se o perfil de deposição de energia necessário poderia ser obtido quando consideradas as imprecisões experimentais. Este tipo de perspectiva demonstra a relevância de uma ferramenta de simulação para testar novos métodos que não podem ser testados clinicamente devido aos riscos incorridos nos pacientes. A ferramenta deixa de efetuar apenas uma simulação física mas passa a ter também carácter de simulação biológica.

- Uma vez que a simulação é capaz de indicar grandezas físicas que podem ser medidas experimentalmente para a validação dos modelos físicos, o aplicativo pode ser usado para progredir na questão da fragmentação, em vista do fato que ainda não há muita literatura no intervalo de energia encontrado na hadronterapia.
- Dada a possibilidade de integrar novas funcionalidades ao aplicativo, poderia-se estender o código para permitir o uso de imagens de diagnóstico nas simulações de tratamento. Este tipo de recurso já é comum no planejamento de tratamento e pode ser acrescentado à ferramenta desenvolvida.

Referências Bibliográficas

- [1] Globocan 2008, IARC, 2010, disponível em <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>, acessado em 9 de março de 2011.
- [2] D. Schardt, T. Elsässer, D. Schulz-Ertner, “Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits”, *Rev. Mod. Phys.* **82** (2010) 383-425.
- [3] R. R. Wilson, “Radiological use of fast protons”, *Radiology* **47** (1946) 487-491.
- [4] N. Matsufuji, *et al.*, “Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy”, *Phys. Med. Biol.* **48** (2003) 1605-1623.
- [5] Y. Hirao, *et al.*, “Heavy ion synchrotron for medical use –HIMAC project at NIRS-Japan–”, *Nucl. Phys. A* **538** (1992) 541-550.
- [6] T. Kanai, *et al.*, “Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **44** (1999) 201-210.
- [7] A. Itano, *et al.*, “Heavy ion medical accelerator project by Hyogo Prefectural Government”, *Proceedings of the 10th Symposium on Accelerator Science and Technology*, October 25-27, 1995, Hitachi-Naka, Japan, pp. 398-400.
- [8] P. Heeg, H. Eickhoff, T. Haberer, “Conception of heavy ion beam therapy at Heidelberg University (HICAT)”, *Z. Med. Phys.* **14** (2004) 17-24.
- [9] Th. Haberer, *et al.*, “The Heidelberg Ion Therapy Center”, *Radiotherapy and Oncology* **73** (2004) S186-S190.
- [10] G. Gademann, “Economics aspects of hadrontherapy”, In *Hadrontherapy in Oncology: Proceedings of the First International Symposium on Hadrontherapy, Como, Italy, 1993*, edited by U. Amaldi, B. Larsson (Elsevier, Excerpta Medica, 1994), pp. 59-66.
- [11] M. Scholz, “Heavy ion tumour therapy”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **161-163** (2000) 76-82.
- [12] D. Schulz-Ertner, H. Tsujii, “Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams”, *J. Clin. Oncol.* **25** (2007) 953-964.
- [13] C. P. Karger, O. Jäkel, “Current status and new developments in ion therapy”, *Strahlenther. Onkol.* **183** (2007) 295-300.

- [14] G. Kraft, "Tumor therapy with heavy charged particles", *Prog. Part. Nucl. Phys.* **45** (2000) S473-S544.
- [15] W. Enghart, *et al.*, "Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET", *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **525** (2004) 284-288.
- [16] K. Parodi, *et al.*, "Clinical CT-based calculations of dose and positron emitter distributions in proton therapy using the FLUKA Monte Carlo code", *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 3369-3387.
- [17] U. Fano, "Penetration of protons, alpha particles, and mesons", *Annu. Rev. Nucl. Sci.* **13** (1963) 1-66.
- [18] S. P. Ahlen, "Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles", *Rev. Mod. Phys.* **52** (1980) 121-173.
- [19] P. Sigmund, "Stopping of Heavy Ions: A theoretical approach", 204th ed. Springer Tracts of Modern Physics (Springer, Berlin) (2004).
- [20] J. F. Ziegler, J. P. Biersack, M. D. Ziegler, "SRIM-The Stopping and Range of Ions in Matter", (SRIM, Chester, MD) (2008).
- [21] H. Bethe, "Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie", *Ann. Phys.* **397** (1930) 325-400.
- [22] F. Bloch, "Bremsvermögen von Atomen mit mehreren elektronen", *Z. Phys. A: Hadrons Nucl.* **81** (1933) 363-376.
- [23] F. Bloch, "Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie", *Ann. Phys.* **16** (1933) 285-320.
- [24] Y. Kumazaki, *et al.*, "Determination of the mean excitation energy of water from proton beam ranges", *Radiat. Meas.* **42** (2007) 1683-1691.
- [25] H. Paul, "The mean ionization potential of water, and its connection to the range of energetic carbon ions in water", *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **255** (2007) 435-437.
- [26] D. Schardt, *et al.*, "Precision Bragg-curve measurements for lightion beams in water", GSI-Report 2008-1 (GSI Scientific Report 2007), p. 373.
- [27] H. W. Barkas, "Nuclear Research Emulsions" (Academic Press, New York), Vol. 1 (1963).
- [28] T. Elsässer, *et al.*, "The relevance of very low energy ions for heavy-ion therapy", *Phys. Med. Biol.* **54** (2009) N101-N106.
- [29] P. V. Vavilov, "Ionizational losses of high energy heavy particles", *Zh. Eksp. Teor. Fiz.* **32** (1957) 920-923.
- [30] N. Bohr, "Scattering and stopping of fission fragments", *Phys. Rev.* **58** (1940) 654-655.

-
- [31] U. Weber, G. Kraft, "Comparison of carbon ions versus protons", *Cancer J.* **15** (2009) 325-332.
- [32] D. Schardt, *et al.*, "Nuclear fragmentation of high-energy heavy-ion beams in water", *Adv. Space Res.* **17** (1996) 87-94.
- [33] A. S. Goldhaber, H. H. Heckman, "High energy interactions of nuclei", *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci.* **28** (1978) 161-205.
- [34] J. Hüfner, "Heavy fragments produced in protonnucleus and nucleus-nucleus collisions at relativistic energies", *Phys. Rep.* **125** (1985) 129-185.
- [35] W. G. Lynch, "Nuclear fragmentation in proton- and heavy-ion-induced reactions", *Annu. Rev. Nucl. Part. Sci.* **37** (1987) 493-535.
- [36] E. M. Friedländer, H. H. Heckmann, "Relativistic heavy-ion collisions: experiments", *Treatise on Heavy-Ion Science*, edited by D. A. Bromley (Plenum, New York), Vol. 4, pp. 403-562 (1985).
- [37] M. Golovkov, "Fragmentation of 270 A MeV carbon ions in water", *Advances in Hadrontherapy, International Congress Series No. 1144* (Elsevier Science, New York), pp. 316-324 (1997).
- [38] N. Matsufuji, *et al.*, "Spatial fragment distribution from a therapeutic pencil-like carbon beam in water", *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 3393-3403.
- [39] H. D. Maccabee, M. A. Ritter, "Fragmentation of high-energy oxygen-ion beams in water", *Radiat. Res.* **60** (1974) 409-421.
- [40] W. Schimmerling, *et al.*, "Beam analysis spectrometer for relativistic heavy ions", *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res.* **205** (1983) 531-543.
- [41] W. Schimmerling, *et al.*, "The fragmentation of 670 A MeV neon-20 as a function of depth in water", *Radiat. Res.* **120** (2008) 36.
- [42] J. Llacer, *et al.*, "On-line characterization of heavy-ion beams with semiconductor detectors", *Med. Phys.* **11** (1984) 266-278.
- [43] J. Llacer, J. B. Schmidt, C. A. Tobias, "Characterization of fragmented heavy-ion beams using a three-stage telescope detector: Measurements of 670-MeV/amu 20Ne beams", *Med. Phys.* **17** (1990) 151-157.
- [44] I. Schall, *et al.*, "Charge-changing nuclear reactions of relativistic light-ion beams ($5 \leq Z \leq 10$) passing through thick absorbers", *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **117** (1996) 221-234.
- [135] L. Sihver, D. Schardt, T. Kanai, "Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water", *Jpn. J. Med. Physics* **18** (1998) 1-21.
- [46] E. Haettner, H. Iwase, D. Schardt, "Experimental fragmentation studies with ^{12}C therapy beams", *Radiat. Prot. Dosim.* **122** (2006) 485-487.

- [47] G. W. Barendsen, *et al.*, “Effect of different ionizing radiations on human cells in tissue culture: II. Biological experiments”, *Radiat. Res.* **13** (1960) 841-849.
- [48] E. A. Blakely, *et al.*, “Heavy ion radiobiology: cellular studies”, *Adv. Radiat. Biol.* **11** (1984) 295-390.
- [49] E. J. Hall, “Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **65** (2006) 1-7.
- [50] E. J. Hall, D. J. Brenner, “In reply to Drs. Macklis Gottschalk, Paganetti *et al.*”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66** (2006) 1595-1595.
- [51] R. Macklis, “In regards to Hall: Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1-7)”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66** (2006) 1593-1594.
- [52] H. Paganetti, T. Bortfeld, T. F. Delaney, “Neutron dose in proton radiation therapy: In regard to Eric J. Hall (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1-7)”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **66** (2006) 1594-1595.
- [53] X. G. Xu, B. Bednarz, H. Paganetti, “A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction”, *Phys. Med. Biol.* **53** (2008) R193-R241.
- [54] P. J. Binns, J. H. Hough, “Secondary dose exposures during 200 MeV proton therapy”, *Radiat. Prot. Dosim.* **70** (1997) 441-444.
- [55] X. Yan, *et al.*, “Measurement of neutron dose equivalent to proton therapy patients outside of the proton radiation field”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **476** (2002) 429-434.
- [56] S. Agosteo, *et al.*, “Secondary neutron and photon dose in proton therapy”, *Radiother. Oncol.* **48** (1998) 293-305.
- [57] U. Schneider, *et al.*, “Secondary neutron dose during proton therapy using spot scanning”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **53** (2002) 244-251.
- [58] K. Gunzert-Marx, *et al.*, “Secondary beam fragments produced by 200 MeV/u ^{12}C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy”, *New J. Phys.* **10** (2008) 075003.
- [59] H. Iwase, *et al.*, “Experimental and theoretical study of the neutron dose produced by carbon ion therapy beams”, *Radiat. Prot. Dosim.* **126** (2007) 615-618.
- [60] Hadron Therapy Patient Statistics, Particle Therapy Co-Operative Group, disponível em <http://ptcog.web.psi.ch/>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [61] Particle therapy facilities in operation, Particle Therapy Co-Operative Group, disponível em <http://ptcog.web.psi.ch/>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [62] Particle therapy facilities in a planning stage or under construction, Particle Therapy Co-Operative Group, disponível em <http://ptcog.web.psi.ch/>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.

-
- [63] “Monte Carlo Treatment Planning: An Introduction”, *Report 16 of the Netherlands Commission on Radiation Dosimetry (NCS)*, June 2006, NCS, Delft, The Netherlands, ISBN 90-78522-01-1.
- [64] Monte Carlo method, disponível em <http://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=413342892>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [65] I. Gudowska, *et al.*, “Ion beam transport in tissue-like media using the Monte Carlo code SHIELD-HIT”, *Phys. Med. Biol.* **49** (2004) 1933-1958.
- [66] A. Fasso, *et al.*, “FLUKA: a multi-particle transport code”, CERN-2005-10, INFN/TC_05/11, SLAC-R-773 (2005).
- [67] G. Battistoni, *et al.*, “The FLUKA code: Description and benchmarking”, *Proceedings of the Hadronic Shower Simulation Workshop 2006*, September 6-8, 2006, Batavia, United States, edited by M. Albrow, R. Raja (AIP Conference Proceeding, 2007) v. 896, pp. 31-49.
- [68] D. B. Pelowitz, *et al.*, “MCNPX 2.7.A Extensions”, LA-UR-08-07182 (2008).
- [69] S. Agostinelli, *et al.*, “GEANT4: a simulation toolkit”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* **506** (2003) 250-303.
- [70] J. Allison, *et al.*, “Geant4 Developments and Applications”, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **53** (2006) 270-278.
- [71] “LLC for the DOE/NNSA”, LA-UR-06-6637 (2006).
- [72] Nuclear reaction, disponível em <http://en.wikipedia.org/w/index.php?oldid=413166695>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [73] A. J. Santiago, K. C. Chung, C. S. Wang, “Nuclear Fragmentation in Nucleus-Nucleus Reaction Within a Two-Lattices Percolation Picture”, *Phys. Scr.* **55** (1997) 152-158.
- [74] R. Serber, “Nuclear reactions at high energies”, *Phys. Rev.* **72** (1947) 1114-1115.
- [75] J. P. Bondorf, *et al.*, “Statistical multifragmentation of nuclei”, *Phys. Rep.* **257** (1995) 133-221.
- [76] I. Pshenichnov, *et al.*, “Nuclear fragmentation reactions in extended media studied with Geant4 toolkit”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **268** (2010) 604-615.
- [77] M. G. Pia for the Geant4 Collaboration, “The Geant4 Object Oriented Simulation Toolkit”, *Proceedings of the International Europhysics Conference on High Energy Physics (EPS-HEP '99 Conference)*, July 15-21, 1999, Tampere, Finland, edited by K. Huitu, H. Kurki-Suonio, J. Maalampi (IOP Publishing, 2000).

- [78] I. Pshenichnov, I. Mishustin, W. Greiner, “Neutrons from fragmentation of light nuclei in tissue-like media: a study with the GEANT4 toolkit”, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 5493-5507.
- [79] I. Pshenichnov, I. Mishustin, W. Greiner, “Distributions of positron-emitting nuclei in proton and carbon-ion therapy studied with GEANT4”, *Phys. Med. Biol.* **51** (2006) 6099-6112.
- [80] I. Pshenichnov, I. Mishustin, W. Greiner, “MCHIT - Monte Carlo model for proton and heavy-ion therapy”, *Proceedings of International Conference on Nuclear Data for Science and Technology*, April 22–27, 2007, Nice, France, edited by O. Bersillon, F. Gunsing, E. Bauge, R. Jacqmin, S. Leray (EDP Sciences, 2008), p. 1343.
- [81] I. Pshenichnov, *et al.*, “PET monitoring of cancer therapy with ^3He and ^{12}C beams: a study with the GEANT4 toolkit”, *Phys. Med. Biol.* **52** (2007) 7295-7312.
- [82] I. Pshenichnov, I. Mishustin, W. Greiner, “Comparative study of depth-dose distributions for beams of light and heavy nuclei in tissue-like media”, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B* **266** (2008) 1094-1098.
- [83] I. Mishustin, I. Pshenichnov, W. Greiner, “Modelling heavy-ion energy deposition in extended media”, *Eur. Phys. J. D* **60** (2010) 109-114.
- [84] S. Kameoka, *et al.*, “Dosimetric evaluation of nuclear interaction models in the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit for carbon-ion radiotherapy”, *Radiol. Phys. Technol.* **1** (2008) 183-187.
- [85] H. Paganetti, *et al.*, “Monte Carlo simulations with time-dependent geometries to investigate effects of organ motion with high temporal resolution”, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **60** (2004) 942-950.
- [86] H. Jiang, H. Paganetti, “Adaptation of GEANT4 to Monte Carlo dose calculations based on CT data”, *Med. Phys.* (2004) **31** 2811-2818.
- [87] H. Paganetti, H. Jiang, A. Trofimov, “4D Monte Carlo simulation of proton beam scanning: modelling of variations in time and space to study the interplay between scanning pattern and time-dependent patient geometry”, *Phys. Med. Biol.* **50** (2005) 983-990.
- [88] G. A. P. Cirrone, *et al.*, “Hadrontherapy: an Open Source, Geant4-based application for proton-ion therapy studies”, *2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* (2009) HT5-5 4186-4189.
- [89] J. Allison, “Geant4 - a simulation toolkit”, *Nuclear Physics News* **17** (2007) 20-24.
- [90] J. Allison, *et al.* for the *Geant4 Collaboration*, “Geant4 Status and Results”, *Proceedings of the International Conference On Computing In High-Energy Physics And Nuclear Physics (CHEP 2000)*, February 7-11, 2000, Padova, Italy, edited by M. Mazzucato, INFNM, pp. 81-84.

-
- [91] P. Rodrigues, *et al.*, “Geant4 Applications and Developments for Medical Physics Experiments”, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **51** (2004) 1412-1419.
- [92] J.-F. Carrier, *et al.*, “Validation of GEANT4, an object-oriented Monte Carlo toolkit for simulations in medical physics”, *Med. Phys.* **31** (2004) 484-492.
- [93] *Geant4 Collaboration*, “Geant4 User’s Guide for Application Developers”, Version: geant4 9.4, publicado em 17 de dezembro de 2010, disponível em <http://www.geant4.org>, acessado em 10 de janeiro de 2011.
- [94] L. Archambault, *et al.*, “Overview of Geant4 Applications in Medical Physics”, *IEEE* (2004) 1743-1745.
- [95] V. Ardizzone, *et al.*, “Monte Carlo Simulation of a Clinical Beam Line: Geant4 and GRID technology approach”, *IEEE* (2004) 1824-1828.
- [96] G. Cooperman, I. Malioutov, “Parallelization of Geant4 Using TOP-C and Marshalgen”, *IEEE* (2006) 1-8.
- [97] K. Murakami, “MPI Interface”, disponível em <http://wiki.kek.jp/display/geant4/MPI+Interface>, acessado em 10 de janeiro de 2011.
- [98] D. H. Wright, “An Overview of Geant4 Hadronic Physics Improvements”, *SNA+MC2010*, (2010).
- [99] K. Amako, *et al.*, “Validation of Geant4 electromagnetic physics versus protocol data”, *IEEE* (2004) 2115-2119.
- [100] G. A. P. Cirrone, *et al.*, “Precision Validation of Geant4 Electromagnetic Physics”, *IEEE* (2004) 482-485.
- [101] K. Amako, *et al.*, “Comparison of Geant4 Electromagnetic Physics Models Against the NIST Reference Data”, *IEEE Trans. Nucl. Sci.* **52** (2005) 910-918.
- [102] J. Apostolakis, *et al.*, “Validation and verification of Geant4 standard electromagnetic physics”, *J. Phys. Conf. Ser.* **219** (2010) 032044.
- [103] S. Chauvie, *et al.*, “Geant4 Low Energy Electromagnetic Physics”, *IEEE* (2004) 1881-1885.
- [104] V. Ivanchenko, *et al.*, “Recent Improvements in Geant4 Electromagnetic Physics Models and Interfaces”, *SNA+MC2010* (2010).
- [105] H. Burkhardt, *et al.*, “Geant4 Standard Electromagnetic Package for HEP applications”, *IEEE* (2004) 1907-1910.
- [106] V. N. Ivanchenko, *et al.*, “Overview and new Developments in Geant4 Electromagnetic Physics”, *Proceedings of CHEP’04*, September 27 - October 1st, 2004, Interlaken, Suisse, (2005) 207-210.

- [107] Geant4 Physics Reference Manual, Parte III, Electromagnetic Interactions, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [108] EM Physics Lists, disponível em http://geant4.cern.ch/collaboration/working_groups/electromagnetic/physlist.shtml, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [109] S. Banerjee, *et al.*, “Validation of GEANT4 Hadronic Generators versus Thin Target Data”, *SNA+MC2010*, (2010).
- [110] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 17, Total Reaction Cross Section in Nucleus-nucleus Reactions, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 22 de fevereiro de 2010.
- [111] H. P. Wellisch, D. Axen, “Total reaction cross section calculations in proton-nucleus scattering”, *Phys. Rev. C* **54** (1996) 1329-1332.
- [112] W.-q. Shen, *et al.*, “Total reaction cross section for heavy-ion collisions and its relation to the neutron excess degree of freedom”, *Nuclear Physics. A* **491** (1989) 130-146
- [113] R. K. Tripathi, F. A. Cucinotta, J. W. Wilson, “Universal Parameterization of Absorption Cross Sections”, NASA Technical Paper TP-3621 (1997).
- [114] R. K. Tripathi, F. A. Cucinotta, J. W. Wilson, “Universal Parameterization of Absorption Cross Sections”, NASA Technical Paper TP-209726 (1999).
- [115] J. W. Wilson, *et al.*, “NUCFRG2: An evaluation of the semiempirical nuclear fragmentation database”, NASA Technical Paper TP-3533 (1995).
- [116] L. W. Townsend, *et al.*, “HZEFRG1, An energy- dependent semiempirical nuclear fragmentation model”, NASA Technical Paper TP-3310 (1993).
- [117] F. A. Cucinotta, “Multiple-scattering model for inclusive proton production in heavy ion collisions”, NASA Technical Paper TP-3470 (1994).
- [118] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 27, Abrasion-ablation Model, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 23 de fevereiro de 2010.
- [119] G. Folger, V. N. Ivanchenko, J. P. Wellisch, “The Binary Cascade: nucleon nuclear reactions”, *Eur. Phys. J. A* **21** (2004) 407-417.
- [120] J. Apostolakis, *et al.*, “Progress in hadronic physics modelling in Geant4”, *J. Phys. Conf. Ser.* **160** (2009) 012073.
- [121] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 26, The Geant4 Binary cascade, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 23 de fevereiro de 2010.
- [122] T Koi, Geant4 Hadronic Working Group, “New native QMD code in Geant4”, *SNA+MC2010* (2010).

-
- [123] D. Mancusi, *et al.*, “Stability of nuclei in peripheral collisions in the JAERI quantum molecular dynamics model”, *Phys. Rev. C* **79** (2009) 014614.
- [124] J. M. Quesada, *et al.*, “Recent Developments In Pre-Equilibrium And De-Excitation Models In Geant4”, *SNA+MC2010* (2010).
- [125] J. J. Griffin, “Statistical Model of Intermediate Structure”, *Phys. Rev. Lett.* **17** (1966) 478-481.
- [126] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 29, Precompound model, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [127] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 32, Fermi break-up model, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [128] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 33, Multifragmentation model, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [129] Geant4 Physics Reference Manual, Capítulo 30, Evaporation Model, disponível em <http://geant4.web.cern.ch/geant4/support/userdocuments.shtml>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [130] L. N. Burigo, B. E. J. Bodmann, D. Hadjimichef, “A Self-Consistent Monte Carlo Validation Procedure for Hadron Cancer Therapy Simulation”, In *Integral Methods in Science and Engineering*, edited by C. Constanda, P. Harris, (Birkhäuser Verlag, Boston, 2011) (no prelo).
- [131] T. T. Böhlen, *et al.*, “Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy”, *Phys. Med. Biol.* **55** (2010) 5833-5847.
- [132] The ROOT team, The ROOT Users Guide, 2008, disponível em <http://root.cern.ch/root/doc/RootDoc.html>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [133] Framework, disponível em <http://pt.wikipedia.org/w/index.php?oldid=24037728>, acessado em 21 de fevereiro de 2011.
- [134] T. Kanai, *et al.*, “Irradiation of 135 MeV/u carbon and neon beams for studies of radiation biology”, NIRS-M-92 (HIMAC-004), NIRS, Chiba, Japan (1993).
- [135] L. Sihver, D. Schardt, T. Kanai, “Depth-dose distributions of high-energy carbon, oxygen and neon beams in water”, *Jpn. J. Med. Phys.* **18** (1998) 1-21.
- [136] I. Pshenichnov. Comunicação privada.
- [137] H. Kaizuka, “Radiation dosimetry for heavy ion cancer therapy with CR-39 Solid State Track Detector”, Master Thesis, University of Tokyo (1997).

-
- [138] K. Gunzert-Marx, D. Schardt, R. S. Simon, “Fast neutrons produced by nuclear fragmentation in treatment irradiations with ^{12}C beam”, *Rad. Prot. Dosim.* **110** (2004) 595-6000.
- [139] G. De Lellis, *et al.*, “Measurement of the fragmentation of Carbon nuclei used in hadron-therapy”, *Nucl. Phys. A* **853** (2011) 124-134.
- [140] B. Zubik-Kowal, *et al.*, “Numerical solution of a model for brain cancer progression after therapy”, *Math. Model. Anal.* **14** (2009) 43-56.