

Estudo dos Efeitos de Composição e Densidade de Materiais Tecido Equivalentes na Distribuição de Dose Longitudinal em Protonterapia Study of the Composition and Density Effects of Tissue Equivalent Materials on the Longitudinal Dose Distribution in Proton Therapy

Branco, I.S.L.¹, Antunes, P.C.G.¹, Siqueira, P.T.D.¹, Shorto, J. M. B.¹, Yoriyaz, H.¹

¹ Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN, São Paulo, Brasil

Resumo

A eficiência de procedimentos radioterápicos depende do equilíbrio entre o fornecimento de altas doses conformadas ao volume tumoral e a restrição das doses recebidas pelos tecidos e órgãos saudáveis circundantes. Sendo uma modalidade de radioterapia, a protonterapia destaca-se neste cenário por possuir vantagens dosimétricas, que, quando combinadas com avanços tecnológicos, permitem que um grande potencial na conformidade da distribuição de dose. Este trabalho visa contribuir em um estudo dosimétrico, especificamente considerando os efeitos da heterogeneidade devido à presença de materiais tecido equivalentes com diferentes densidades e composições químicas, de modo a analisar qual destes parâmetros exerce maior influência na distribuição de dose longitudinal. A metodologia desenvolvida neste trabalho foi baseada em simulações de Monte Carlo com o código GEANT4 (através da interface TOPAS). Os objetos simuladores cilíndricos representados foram compostos inteiramente por diversos materiais tecido-equivalentes. Três grupos de estudo guiaram as simulações, o primeiro manteve a composição e densidade originais dos materiais, ao seguinte foi atribuída a todos os materiais heterogêneos a mesma densidade da água, mas mantiveram-se suas composições químicas originais; e por fim, foram realizadas simulações com as densidades originais dos materiais heterogêneos e composição química da água para todos os casos. Através da análise da distribuição de dose longitudinal variando com a profundidade, foi possível observar o comportamento da influência dos parâmetros de composição e densidade no alcance do feixe (d_{90}) para os diferentes materiais e energias analisados. O estudo mostrou que, o efeito que a densidade dos materiais tecido equivalentes exerce sobre a deposição de dose é mais expressivo que o efeito de sua composição. A maior exatidão no range de tratamento permite evitar uma sub ou sobre dosagem da área irradiada. Esta é uma das diversas linhas de pesquisa que contribuem para a diminuição das incertezas em protonterapia.

Palavras-chave: Protonterapia, TOPAS, heterogeneidade, distribuição de dose longitudinal.

Abstract

The effectiveness of radiotherapy procedures depends on the trade-off between the delivery of high doses conformed to the tumor volume and the restriction of the doses received by the surrounding healthy tissues and organs. As a radiotherapy modality, proton therapy stands out in this scenario because it has dosimetric advantages, which, when combined with technological advances, allow a great potential in the dose conformity distribution. This work aims to contribute to a dosimetric study, explicitly considering the effects of heterogeneity due to the presence of tissue equivalent materials with different densities and chemical compositions, to analyze which of these parameters exerts more significant influence on the longitudinal dose distribution. The methodology developed in this work was based on Monte Carlo simulations with the GEANT4 code (using the TOPAS interface). The cylindrical phantom represented were composed entirely of several tissue-equivalent materials. Three study groups guided the simulations, the first maintained the original composition and density of the materials, the following attributed to all heterogeneous materials the same density of water, but their original chemical compositions were retained; and finally, simulations were performed with the original densities of the heterogeneous materials and chemical composition of water for all cases. Through the analysis of the longitudinal dose distribution varying with the depth, it was possible to observe the behavior of the composition and density parameters in the beam range (d_{90}) for different materials and energies analyzed. The study showed that the density effect of tissue equivalent materials exerts on dose deposition is more expressive than the composition effect. The higher accuracy in the treatment range allows avoiding a sub or overdosage of the irradiated area. This is one of several research fields that contribute to the reduction of uncertainties in proton therapy.

Keywords: Proton therapy, TOPAS, heterogeneity, longitudinal dose distribution.

1. Introdução

Em radioterapia, a eficiência do tratamento depende do equilíbrio entre o fornecimento de altas doses conformadas ao volume tumoral e a restrição das doses recebidas pelos tecidos e órgãos saudáveis circundantes. Atualmente, na maioria dos serviços de radioterapia, a radiação é tipicamente administrada usando feixes externos de fótons de megavoltagem através de aceleradores lineares. Em contraste, sendo também uma modalidade de radioterapia, a protonterapia existe há mais de 70 anos, quando proposta por Robert Wilson, no ano de 1946¹, mas seu uso foi restrito a laboratórios de pesquisa até a década de 1990. Desde então, a protonterapia tem sido amplamente difundida, com cerca de 90 instalações em todo o mundo, e foi usada para tratar mais de 160.000 pacientes²⁻⁴.

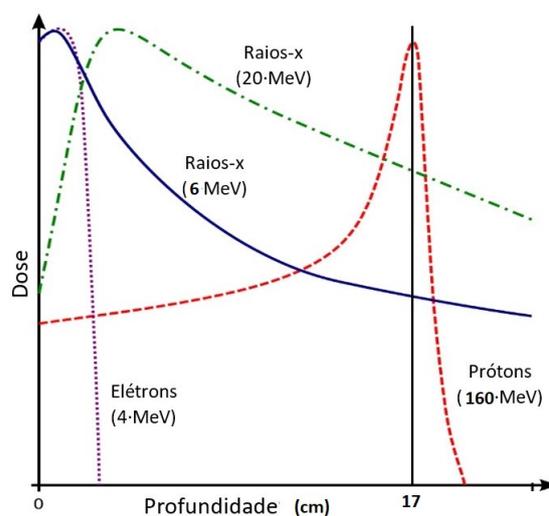
Em aspectos dosimétricos, devido às diferenças fundamentais entre propriedades físicas, a dose total absorvida no paciente para um dado tratamento será maior quando este for irradiado com fótons do que com prótons⁵. Assim, a motivação para o uso de feixes de prótons baseia-se na viabilidade de reduzir a dose total em estruturas críticas enquanto doses mais altas e melhor conformadas são entregues ao tumor quando comparadas a tratamentos modernos, como VMAT e IMRT, que utilizam feixe de fótons⁶⁻¹⁰. As vantagens clínicas são notáveis, principalmente no tratamento de pacientes pediátricos, devido à menor deposição de dose em tecidos saudáveis e consequente redução de efeitos colaterais a longo prazo^{9,11}.

As vantagens dosimétricas, combinadas com avanços tecnológicos, permitem que a protonterapia apresente grande potencial no delineamento da distribuição de dose. A Figura 1 mostra perfis dosimétricos em profundidade (longitudinais) para diferentes tipos de radiação, e destaca as vantagens físicas exibidas pelos prótons. Na mesma figura, feixes de elétrons exibem uma deposição de dose concentrada logo nos primeiros milímetros sendo, conseqüentemente, amplamente utilizados para tratar tumores superficiais. Fótons depositam uma considerável quantidade de energia ao longo de toda a sua trajetória, com uma redução suave após a região de *build-up*. Para feixe de prótons o perfil de deposição de dose se dá inicialmente de forma quase constante, atingindo o seu valor máximo (pico de Bragg), seguido por uma queda abrupta delimitando o alcance do feixe.

A posição do pico de Bragg e, conseqüentemente, o alcance de um feixe de prótons, estão diretamente relacionados com a energia inicial do feixe e o meio em que é feito o transporte da radiação. Por definição, o alcance médio de um feixe de prótons é a profundidade na qual a metade dos prótons que sofrem interações eletromagnéticas param em dado material. Essa grandeza (também referenciada como *range*) pode ser estimada através da medida de fluência dos prótons, correspondendo à profundidade em que seu valor cai

pela metade. Semelhantemente à rotina clínica, como muitas vezes não é possível medir diretamente a grandeza fluência, o alcance R_0 é obtido através da curva de distribuição de dose longitudinal correspondendo à profundidade onde a dose assume 90% da dose máxima (d_{90}), medida na parte distal da curva⁵.

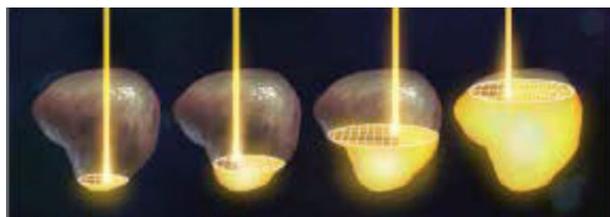
Figura 1 – Deposição de dose em função da profundidade para diferentes tipos de partícula.



Fonte: Adaptado de Rube, C. E.¹².

Entre os métodos disponíveis para entrega do feixe destaca-se o de escaneamento ativo (também conhecido como *Pencil Beam Scanning - PBS*), como ilustrado na Figura 2, por ser o que permite uma conformação mais flexível de dose ao tumor¹³. Nesta técnica, um feixe estreito de prótons, com dimensões de alguns milímetros, faz a varredura do tumor cobrindo camada por camada, variando a intensidade do feixe e/ou a velocidade de escaneamento de forma a controlar a distribuição de dose. Isso é alcançado através da introdução de moduladores e atenuadores que alteram o feixe original.

Figura 2 – Ilustração de um tratamento usando PBS, com o feixe irradiando todo o volume alvo. É possível observar que o feixe atua progressivamente em pequenas regiões até que todo o volume alvo seja coberto.



Fonte: Adaptado de MD Anderson Proton Therapy Center¹⁴.

A garantia de qualidade específica para cada paciente é crucial para garantir a segurança na técnica de PBS¹⁵. As distribuições de dose podem ser significativamente influenciadas pelas heterogeneidades dos te-

cidos, associado a isto está uma das principais preocupações em protonterapia, que é o impacto das incertezas associadas ao alcance do feixe na cobertura do tumor. O cálculo incorreto dessa grandeza pode fazer com que o feixe de tratamento não atinja a parte distal de um volume alvo, ou então, irradie uma porção desnecessária de tecido saudável².

O desenvolvimento de técnicas avançadas para aquisição de imagens médicas com alta resolução, permitiu extrair uma melhor localização anatômica das heterogeneidades, além de informações quantitativas sobre as propriedades radiológicas dos diferentes tecidos. A partir das imagens é possível estimar a densidade e atribuir composição química aos tecidos. Estes parâmetros são necessários para o pré-cálculo das seções de choque físicas, que posteriormente possibilitarão calcular a dose a partir de simulações das interações entre a radiação e o tecido do paciente¹⁶.

Dentro deste contexto, o objetivo principal deste trabalho consiste em contribuir em um estudo dosimétrico inicial para protonterapia, especificamente considerando os efeitos da heterogeneidade devido à presença de materiais com diferentes densidades e composições químicas, de modo a analisar qual destes parâmetros exerce maior influência na distribuição de dose longitudinal.

2. Materiais e Métodos

A metodologia desenvolvida neste trabalho baseou-se somente em simulações de Monte Carlo com o código GEANT4¹⁷ (através da interface TOPAS¹⁸). Os objetos simuladores representados eram compostos por cilindros de materiais tecido equivalentes que possuem propriedades como densidade e composição semelhantes aos dos distintos tecidos humanos. Todos os dados referentes a estes materiais foram obtidos a partir do NIST¹⁹.

A seguir são apresentados aspectos para caracterização dos elementos que compõem os objetos simuladores representados, além de descrições sobre configurações distintas dos mesmos e do código adotado para a realização das simulações.

2.1. TOPAS (Tool for Particle Simulation)

TOPAS¹⁸ é caracterizado como uma interface de extensão ao código de transporte de radiação baseado no Método Monte Carlo, GEANT4¹⁷. Inicialmente, o TOPAS foi projetado para uso em protonterapia, mas atualmente já é possível estender sua aplicabilidade a variados tipos de radiações. O enfoque é dado às simulações de problemas de radioterapia, com recursos para modelagem de cabeçotes de LINACs e geometria de pacientes com base em imagens tomográficas (TC), além disto, é possível incorporar movimentos para realizar cálculos em 4D, considerando estruturas como o *gantry* e a geometria móvel do paciente, como por exemplo, a que ocorre devido à respiração.

A flexibilidade das aplicações do TOPAS permite

que ele seja usado como uma ferramenta de comparação em centros clínicos que desejam pesquisar sobre a qualidade dos cálculos de dose em pacientes. Assim, as simulações feitas com o TOPAS podem ser comparadas com as medições de rotina realizadas no programa de controle de qualidade (QA) da instituição, bem como para experimentos com objetos simuladores projetados especificamente para vários estudos¹⁸.

2.2. Simulações para Estudo da Influência da Densidade e Composição

Inicialmente, a análise dos efeitos da composição e densidade dos materiais tecido equivalentes foi realizada através de simulações com o TOPAS¹⁸, a fim de observar o quanto estes dois parâmetros influenciavam a distribuição de dose relativa nos objetos simuladores. Neste estudo, foram simulados objetos simuladores cilíndricos compostos inteiramente por água¹⁹ e inteiramente por outros materiais tecido equivalentes, sendo eles: Pulmão (referenciado no NIST como: *Lung - ICRP*), Tecido Adiposo (*Adipose Tissue - ICRP*), Osso Cortical (*Bone, Cortical - ICRP*), Osso Compacto (*Bone, Compact - ICRU*) e Cérebro (*Brain - ICRP*)¹⁹.

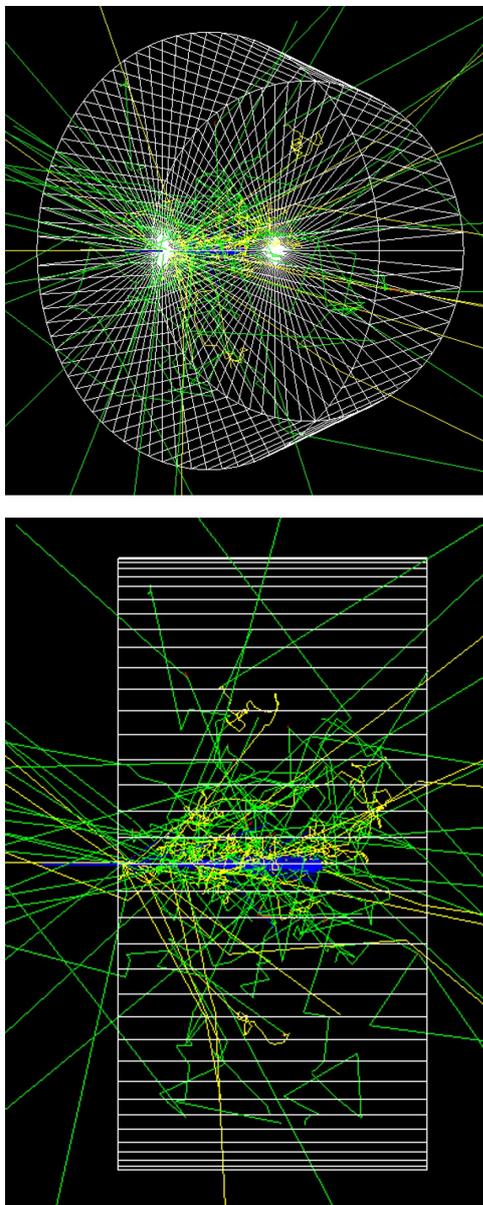
A configuração geral das simulações era composta por cilindros que apresentavam raio de 40,0 cm e comprimento de 40,0 cm. Internamente a eles, estava contida uma malha de dimensões 20,0 x 20,0 x 40,0 cm³ dividida em 200 bins na direção longitudinal, tendo cada um deles 20,0 x 20,0 x 0,2 cm³. Esta malha era formada pelo mesmo material correspondente ao cilindro, sendo simulada somente para facilitar a obtenção dos dados de deposição de dose.

A fonte de radiação utilizada em todas as simulações foi um feixe cilíndrico (0,5 cm de raio) de prótons monoenergéticos com energias de 70 MeV, 110 MeV, 160 MeV, 200 MeV e 230 MeV. Simulou-se o feixe de prótons emergindo a 10 cm da face do objeto simulador sob o qual ele incidiu. A Figura 3 explicita as configurações e posições dos elementos contidos nas simulações.

As simulações dividiram-se em 3 grupos, no primeiro, o cilindro em cada uma das simulações foi preenchido com um respectivo material tecido equivalente (citados anteriormente), mantendo sua composição e densidade originais, totalizando 6 simulações. No segundo grupo foi atribuído a todos os materiais heterogêneos a mesma densidade da água ($\rho = 1,0 \text{ g.cm}^{-3}$) mantendo suas composições químicas originais (totalizando 5 simulações). Em seguida, foram realizadas simulações com as densidades originais dos materiais heterogêneos e composição química da água para todos os casos (também resultando em 5 simulações). Estes 3 grupos foram simulados para cada uma das energias, sendo no total, realizadas 80 simulações.

Os arquivos de saída (*output*) do TOPAS continham dados do marcador *DoseToMedium*, que contabiliza a soma das energias depositadas num volume de inte-

Figura 3 – Ilustração do objeto simulador representado através das simulações com o TOPAS. Acima: visão diagonal e abaixo: visão lateral. Sendo prótons representados em azul, elétrons em vermelho, raios gama em verde e nêutrons em amarelo.



Fonte: Autoria própria.

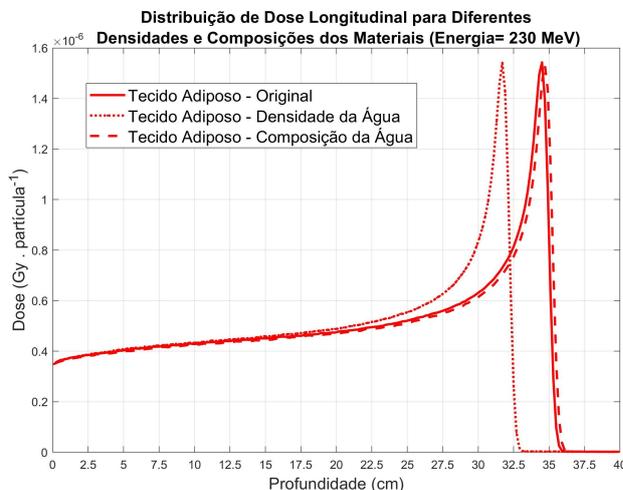
resse (bins) dividida pela sua massa. Assim, os dados foram obtidos em $\text{Gy} \times \text{partícula}^{-1}$ para cada uma das profundidades requeridas nas partições em malha, isto é, em intervalos de 0,2 cm, indo de 0 a 40,0 cm.

3. Resultados e Discussões

A Figura 4 exibe um exemplo das curvas de distribuição de dose em profundidade obtidas em cada um dos três grupos simulados para o Tecido Adiposo quando adotada a energia de 230 MeV.

O gráfico da Figura 4 apresenta diferenças significativas no alcance do feixe e prótons para os 3 gru-

Figura 4 – Perfil de dose em profundidade para um feixe de prótons de 230 MeV transportado no meio correspondente ao Tecido Adiposo, variando os parâmetros de densidade e composição (conforme indicado na legenda)



Fonte: Autoria própria.

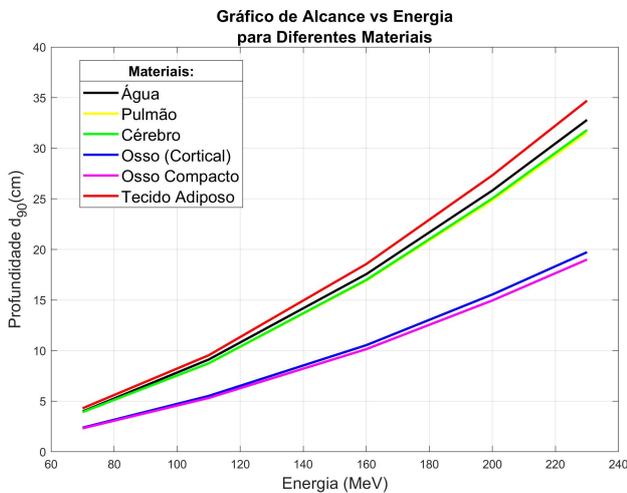
pos estudados, sendo esta diferença mais expressiva quando se compara os perfis de dose calculados para a composição e densidade originais do Tecido Adiposo ($d_{90} = 34,7$ cm) com aquele em que se alterou a densidade para coincidir com a da água ($d_{90} = 31,9$ cm). Para este gráfico, a diferença entre o alcance obtido com estas duas curvas foi de $\Delta d_{90} = 2,8$ cm que reflete a grande importância do parâmetro densidade na estimativa de dose, já que os valores dessa grandeza, correspondentes a estes materiais, são relativamente próximos ($\rho_{\text{Água}} = 1,0 \text{ g.cm}^{-3}$ e $\rho_{\text{TecAdip}} = 0,92 \text{ g.cm}^{-3}$).

Os gráficos das Figuras 5, 6 e 7 foram obtidos a partir da análise de todos os valores de d_{90} para os diferentes materiais, densidades e energias analisados, como anteriormente exemplificados na Figura 4. Eles permitem observar o comportamento da influência dos parâmetros de composição e densidade no alcance do feixe, e assim indiretamente, também na distribuição de dose longitudinal para o conjunto de diferentes energias e materiais analisados.

Em todos os gráficos nota-se uma menor diferença entre os alcances obtidos em todos os materiais para faixas de energias em torno de 70 MeV. Isto denota grande vantagem, por exemplo, para tratamentos oculares que utilizam esta faixa de energia^{20,21}, devido à redução de incertezas na entrega de dose. No gráfico da Figura 5 observa-se que, conforme aumento da energia, valores de d_{90} ficam mais divergentes em relação à água, chegando a atingir valores de diferença relativa de cerca de 42% (para energia de 230 MeV) quando esta é comparada com Osso Compacto.

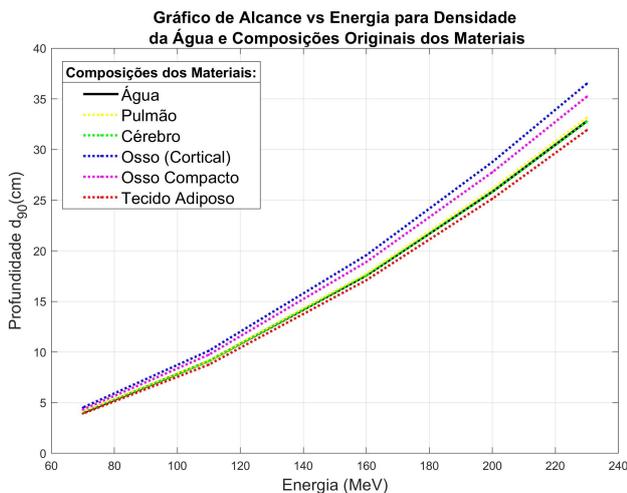
Nos objetos simuladores em que a densidade foi mantida fixa, sempre como sendo igual à da água, intencionou-se observar a influência que as diferentes composições exerciam sobre a distribuição de dose, uma vez que elas eram o parâmetro variável. A situ-

Figura 5 – Dependência do alcance com a energia para feixe de prótons monoenergéticos incidindo sobre diferentes materiais.



Fonte: Autoria própria.

Figura 6 – Dependência do alcance com a energia para feixe de prótons monoenergéticos incidindo sobre diferentes materiais de mesma densidade.

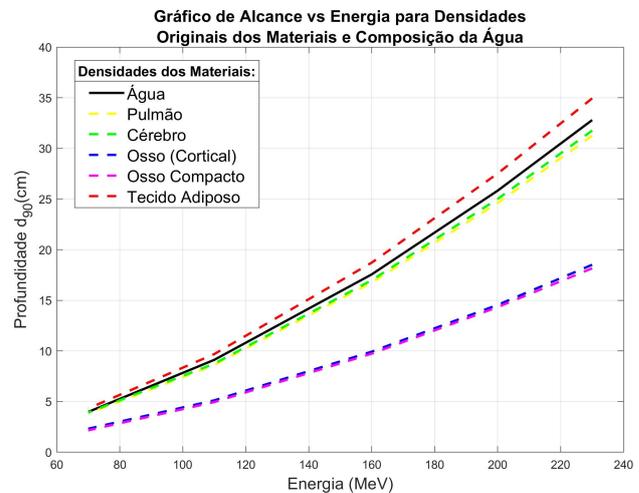


Fonte: Autoria própria.

ação inversa ocorreu quando a composição foi fixada, de modo a permitir o estudo conforme as diferentes densidades.

Quando comparados os gráficos correspondentes às Figuras 5 e 6, vemos que quando as densidades são fixadas, as composições dos materiais contribuem pouco no alcance longitudinal do feixe, apresentando valores de d_{90} próximos ao da água para todas as energias. Na análise das Figuras 5 e 7 este argumento também se sustenta, pois, o alcance varia muito pouco quando um material específico (água) tem sua densidade alterada para coincidir com a dos materiais estudados, indicando que o parâmetro de composição tem pouca influência sobre o alcance analisado.

Figura 7 – Dependência do alcance com a energia para feixe de prótons monoenergéticos incidindo sobre o objeto simulado de água com diferentes densidades.



Fonte: Autoria própria.

4. Conclusões

Neste trabalho foram estudadas simulações realizadas através da interface TOPAS, que baseia-se no código GEANT4, a fim de observar as diferenças ocasionadas nos alcances médios e, conseqüentemente no perfil de deposição de dose longitudinal de feixes monoenergéticos de prótons incidindo sobre diferentes materiais tecido equivalentes. Estas diferenças foram posteriormente avaliadas quanto à influência de parâmetros distintos: densidade e composição.

Com as análises dos dados foi possível verificar que para distintos materiais em ambos os estudos, os valores com maior variação em relação à água apresentavam-se quando a composição era mantida fixa. De modo que, para todas as energias adotadas e para todos os materiais, o efeito que a densidade de cada um deles exerce sobre a deposição de dose é mais expressivo que o efeito de sua composição.

Características dosimétricas em protonterapia requerem uma maior exatidão no alcance do feixe de tratamento, de forma a evitar uma sub ou sobre dosagem da área irradiada. Esta é uma das diversas linhas de pesquisa que contribuem para a diminuição das incertezas nesta modalidade de tratamento. Técnicas modernas caminham mais e mais para uma terapia adaptada durante o curso de tratamento, que desencadeiam novos desafios como, por exemplo, estimativas de dose em 4D e monitoramento da fisiologia do tumor.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento da bolsa de estudos concedida durante o desenvolvimento deste trabalho.

Referências

1. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47(5):487–491.
2. Paganetti H. *Proton Beam Therapy*. Physics World Discovery - IOP Publishing Ltd; 2017.
3. The Particle Therapy Co-Operative Group - PTCOG. Particle therapy facilities in operation (last update: April 2019); 2019. Available from: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
4. The Particle Therapy Co-Operative Group - PTCOG. Particle Therapy Patient Statistics; 2019. Available from: <https://www.ptcog.ch/index.php/ptcog-patient-statistics>.
5. Paganetti H. *Proton therapy physics*. 2nd ed. CRC press; 2018.
6. Kaviarasu K, Raj NAN, Hamid M, Babu AAG, Sreenivas L, Murthy KK. Verification of dosimetric commissioning accuracy of intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy delivery using task Group-119 guidelines. *Journal of medical physics*. 2017;42(4):258.
7. Tamaki T, Hirai R, Igari M, Kumazaki Y, Noda Se, Suzuki Y, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy versus volumetric-arc radiotherapy in cervical cancer treatment: applying the central-shielding principle to modern technology. *Journal of radiation research*. 2018;.
8. Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity-modulated radiotherapy treatment planning—a review of recent innovations. *The British journal of radiology*. 2018;p. 20180270.
9. Cozzolino M, Oliviero C, D'Andrea B, Guglielmi G, Califano G, Caivano R, et al. The Role of Adjuvant Radiotherapy for a Case of Primary Breast Sarcoma: A Plan Comparison between Three Modern Techniques and a Review of the Literature. *Case reports in medicine*. 2018;2018.
10. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;65(1):1–7.
11. Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser WD. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;113(1):84–88.
12. Rube CE. *Physikalische Grundlagen: Strahlenqualitäten Linearer-Energie-Transfer Tiefendosis-kurve Energiedosis*. Available from: <https://dooplayer.org/10973705-Claudia-e-ruebe-department-of-radiation-oncology-saarland-university-homburg-saar-germany.html>.
13. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*. 1999;44(1):185.
14. MD Anderson Proton Therapy Center. *Protonpals*; 2019. Available from: <http://www.protonpals.org/why-md-anderson-proton-therapy-center/>.
15. Winterhalter C, Meier G, Oxley D, Weber DC, Lomax AJ, Safai S. Log file based Monte Carlo calculations for proton pencil beam scanning therapy. *Physics in medicine and biology*. 2018;.
16. Schneider W, Bortfeld T, Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in Medicine & Biology*. 2000;45(2):459.
17. Agostinelli S, Allison J, al Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. GEANT4—a simulation toolkit. *Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. 2003;506(3):250–303.
18. Testa M, Schumann J, Lu HM, Shin J, Faddegon B, Perl J, et al. Experimental validation of the TOPAS Monte Carlo system for passive scattering proton therapy. *Medical physics*. 2013;40(12).
19. National Institute of Standards and Technology - NIST. *Material Composition Data*; 2019. Available from: <https://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/compos.pl>.
20. Denker A, Rethfeldt C, Röhrich J, Cordini D, Heufelder J, Stark R, et al. *Advocacy for a dedicated 70 MeV Proton Therapy Facility*. 2010;.
21. Ślonina D, Biesaga B, Swakoń J, Kabat D, Grzanka L, Ptaszkiewicz M, et al. Relative biological effectiveness of the 60-MeV therapeutic proton beam at the Institute of Nuclear Physics (IFJ PAN) in Krakow, Poland. *Radiation and environmental biophysics*. 2014;53(4):745–754.

Contato: (informações obrigatórias)

Nome do Autor Correspondente: Isabela Soares Lopes Branco

Afiliação: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/USP - SP

Endereço completo: Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 - Butantã - São Paulo/SP - Brasil - 05508-000.

E-mail: isabela.slbranco@gmail.com.