



PLANO DE TRABALHO

PROJETO PARA BOLSA PÓS-DOUTORADO – EDITAL 6

Nome do(a) Bolsista: Flávio Matias da Silva

Código do Projeto vinculado: 2020.06.IPEN.32.PD

DESCRIÇÃO DO PROJETO

Título do Projeto

Avanços em Microdosimetria na Busca da Redução de Incertezas em Protonterapia

Prazo Execução (meses): 36

Objetivo Geral

Quando um próton interage com um tecido biológico, boa parte de sua energia é depositada numa determinada profundidade, ao redor da região conhecida como pico de Bragg. Essa característica da interação do próton com a matéria faz com que a protonterapia seja vantajosa em relação às modalidades mais tradicionais de radioterapia. Por essa razão, a quantidade de centros ao redor do mundo capazes de oferecer tratamento clínico com feixe de prótons cresce constantemente. Essa grande expansão traz consigo questões ainda não resolvidas no entendimento dos aspectos físicos e clínicos dessa modalidade de tratamento. Por exemplo, os dados experimentais da deposição de energia do próton ao final de sua trajetória no tecido reportados até agora ainda são bastante inconsistentes e apresentam elevadas incertezas. Essa inconsistência na região mais importante na definição do plano radioterápico pode trazer consequências importantes. Nesse contexto, por meio de ensaios experimentais e simulações de Monte Carlo, esse projeto se propõe a buscar a redução nessas incertezas na região do pico de Bragg. As condições extremamente controladas do feixe de prótons disponível no Laboratório de Análises de Materiais com Feixe de Íons da Universidade de São Paulo (LAMFI-USP) são ideais para a realização de irradiações de materiais tecido-equivalente em que as variáveis mais relevantes para comparação com as simulações computacionais sejam definidas com precisão. As amostras irradiadas serão caracterizadas por meio de microscopia eletrônica no CECTM, e por espectroscopia Raman e tomografia por coerência óptica no CELAP. Uma vez determinadas as características físicas nas regiões próximas ao pico de Bragg, experimentos com as energias mais altas disponíveis no Laboratório de Aceleradores Cíclotron trarão informações numa faixa de energia em que processos de dispersão tornam-se mais relevantes. Com esses dados experimentais de alta precisão na região de maior deposição de energia será possível desenvolver um protocolo de testes microdosimétricos para feixes de prótons, consolidar as metodologias de cálculo dosimétrico em protonterapia e, conseqüentemente, reduzir fontes de incerteza no planejamento protonterápico.



PLANO DE TRABALHO

PROJETO PARA BOLSA PÓS-DOCTORADO – EDITAL 6

Objetivos Específicos

- Estabelecer um protocolo experimental para ensaios de microdosimetria com feixe de prótons que envolve preparação de amostras, etapa de irradiação e análise de danos no material;
- Realizar testes de materiais tecido-equivalentes para estudos de microdosimetria com feixe de prótons;
- Elaborar comparações de dados experimentais com resultados de simulação obtidos com os códigos de transporte de radiação;
- Consolidar as metodologias de cálculo dosimétrico em protonterapia.
- Reduzir fontes de incerteza no planejamento protonterápico.

Palavras-chave

- 1 - Protonterapia;
- 2 - Microdosimetria;
- 3 - Simulações de Monte Carlo.
- 4 -
- 5 -

Metas Físicas

- 1 - Simulações computacionais
- 2 - Irradiações
- 3 - Caracterizações
- 4 - Comparações
- 5 - Resultados

Justificativa Resumida:

No Brasil ainda não existe centro clínico equipado para oferecer a terapia com prótons. No entanto, a comunidade médica já se movimenta há algum tempo para disponibilizar mais essa modalidade de tratamento contra o câncer no país; a implantação da protonterapia no Brasil é uma questão de tempo. É vital, portanto, que a comunidade médica e científica nacional aprofunde o quanto antes o entendimento dos mecanismos de ação dessa tecnologia e dos processos físicos envolvidos nela. Embora a inexistência de instalação desse tipo impeça a realização de experimentos nas energias de interesse da clínica, este projeto se propõe a contribuir com dados experimentais de alta precisão de interesse da comunidade internacional.

CRONOGRAMA FÍSICO

META FÍSICA 1 - Simulações computacionais

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Consolidar as metodologias de cálculo dosimétrico em protonterapia.	Validar essas simulações em condições altamente controladas de energia do feixe de prótons e	1	25



PLANO DE TRABALHO

PROJETO PARA BOLSA PÓS-DOUTORADO – EDITAL 6

	fluência		
--	----------	--	--

META FÍSICA: 2 - Medidas experimentais

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Estabelecer um protocolo experimental para ensaios de microdosimetria com feixe de prótons que envolve preparação de amostras, etapa de irradiação e análise de danos no material;	Obter um protocolo de testes microdosimétricos para feixes de róns	1	23

META FÍSICA: 3 - Medidas experimentais

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Realizar testes de materiais tecido-equivalentes para estudos de microdosimetria com feixe de prótons;	Validar materiais tecido-equivalentes para feixe de prótons	3	25

META FÍSICA: 4 - Tratamento dos resultados

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Elaborar comparações de dados experimentais com resultados de simulação obtidos com os códigos de transporte de radiação.	Reduzir fontes de incertezas no planejamento protonterápico.	5	34

META FÍSICA: 5 - Escrita dos manuscritos e submissões

ATIVIDADES:	INDICADOR FÍSICO DE EXECUÇÃO	Duração Prevista	
		Início	Fim
Escrita dos manuscritos à medida que se obtém os resultados.	Submissão dos manuscritos em revistas científicas internacionais de renome.	3	34

Resultados Esperados

- 1 -Validação de simulações com o programas de cálculo em condições altamente controladas de energia do feixe de prótons e fluência;
- 2 -Estudo e validação de materiais tecido-equivalentes para feixe de prótons;
- 3 -Obtenção de dados experimentais de alta precisão na região do pico de Bragg;
- 4 - Desenvolvimento de um protocolo de testes microdosimétricos para feixes de prótons.



PLANO DE TRABALHO

PROJETO PARA BOLSA PÓS-DOUTORADO – EDITAL 6

Grau de Inovação (se houver):

Não previsto.

Bibliografia:

Agostinelli, S. et al. (2003) GEANT4-a simulation toolkit, Nuclear instruments and methods in physics research section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. Elsevier, 506(3), pp. 250–303.

Ardenfors, O. et al. (2017), Modelling of a proton spot scanning system using MCNP6, J.Phys.Conf.Ser 860 102025.

Bonfrate, A. et al. (2016) Benchmarking Monte Carlo simulations against experimental data in clinically relevant passive scattering proton therapy beamline configurations, Radioprotection 51(2), 113-122.

De Smet, V. et al. (2017), Secondary neutrons inside a proton therapy facility: MCNPX simulations compared to measurements performed with a Bonner Sphere Spectrometer and neutron H*(10) monitors, Radiation Measurements, Volume 99, 25-40.

Faddegon, B. et al. (2020) The TOPAS tool for particle simulation, a Monte Carlo simulation tool for physics, biology and clinical research, Physica Medica. Elsevier, 72, pp. 114–121.

Grassberger, C. et al. (2011) Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. Elsevier, 80(5), pp. 1559–1566.

Grzadziel, M. et al. (2014), Verification of the use of GEANT4 and MCNPX Monte Carlo Codes for calculations of the depth-dose distributions in water for the proton therapy of eye tumors, Nukleonika, Vol.59(2), pp 61-66.

Hall, E. J. (2006) Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. Elsevier, 65(1), pp. 1–7.

Ma, C. M. C. and Lomax, T. (2012) Proton and carbon ion therapy. CRC press.

Martinho Jr., A.C., Freitas, A.Z., Rael, M.P. et al. (2014) Dependence of optical attenuation coefficient and mechanical tension of irradiated human cartilage measured by optical coherence tomography. Cell Tissue Bank 15, 337–343.

Merchant, T. E. (2009) Proton beam therapy in pediatric oncology, The Cancer Journal. LWW, 15(4), pp. 298–305.

Paganetti, H. et al. (2002) Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy, International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. Elsevier, 53(2), pp. 407–421.

Paganetti, H. (2012) Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations, Physics in Medicine & Biology. IOP Publishing, 57(11), p. R99.

Paganetti, H. (2014) Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. Phys Med Biol, 419: p. R419–R472.

Paganetti, H. (2018) Proton therapy physics. 2nd edn. CRC press.

Paganetti, H. et al. (2019) Report of the AAPM TG-256 on the relative biological effectiveness of proton beams in radiation therapy, Medical physics. Wiley Online Library, 46(3), pp. e53–e78.

Peeler, C. R., Mirkovic, D., Titt, U. et al. (2016), Clinical evidence of variable proton biological effectiveness in pediatric patients treated for ependymoma. Radiother Oncol, 121: p. 395–401.

Pelowitz, D. B. "MCNPX Users Manual Version 2.7.0" LA-CP-11-00438 (2011).

Perl, J. et al. (2012) TOPAS: an innovative proton Monte Carlo platform for research and clinical applications, Medical physics. Wiley Online Library, 39(11), pp. 6818–6837.

Schuemann, J. et al. (2019) TOPAS-nBio: an extension to the TOPAS simulation toolkit for cellular and sub-cellular radiobiology, Radiation research. Radiation Research



PLANO DE TRABALHO

PROJETO PARA BOLSA PÓS-DOUTORADO – EDITAL 6

Society, 191(2), pp. 125–138.

Siebers, J. V. (2001) Application of Monte Carlo to Proton Beam Radiation Therapy. In: Kling A., Barão F.J.C., Nakagawa M., Távora L., Vaz P. (eds) *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*. Springer, Berlin, Heidelberg.

Testa, M. et al. (2013) Experimental validation of the TOPAS Monte Carlo system for passive scattering proton therapy, *Medical physics*. Wiley Online Library, 40(12).

TOPAS MC Inc (2009) TOPAS Tool for Particle Simulation. Disponível em: <http://www.topasmc.org/> (Acessado: 23 de outubro de 2020).

Underwood, T., Grassberger, C., Bass, R. et al. (2017), OC-0245: Clinical evidence that end-of-range proton RBE exceeds 1.1: lung density changes following chest RT. *Radiother Oncol*, 123: p. S123–S124.

Vanaudenhove, T. et al. (2014), Monte Carlo calculations with MCNPX and GEANT4 for general shielding study – Application to a proton therapy center, *Progress in Nuclear Science and Technology*, Volume 4, 422-426.

Werner, C. J. (2017), "MCNP Users Manual - Code Version 6.2", LA-UR-17-29981.

Zi-Yi, Yang et al. (2017), Inter-comparison of Dose Distributions Calculated by FLUKA, GEANT4, MCNP, and PHITS for Proton Therapy, *EPJ Web of Conferences* 153, 04011.

Zhang, R. et al. (2014) 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*. Elsevier, 113(1), pp. 84–88.