

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

**Parametrização de imagens
diagnósticas para o controle da
geometria física dos feixes de íons
pesados nos procedimentos de
tratamento de câncer cerebral**

Bruna Cesira Folador

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

Parametrização de imagens diagnósticas para o controle da geometria física dos feixes de íons pesados nos procedimentos de tratamento de câncer cerebral

Bruna Cesira Folador

Trabalho de conclusão de curso realizado sob orientação do Prof. Dimiter Hadjimichef e coorientação do Prof. Bardo Bodmann e apresentado ao Instituto de Física da UFRGS em preenchimento do requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Física.

Porto Alegre
2012

Este trabalho é dedicado

Aos meus pais, cujo amor e dedicação me trouxeram até aqui.

Agradecimentos

★ Gostaria de agradecer aos meus pais Ildo e Shirlei, pelo carinho e compreensão que me dedicaram durante todo este percurso, por acreditarem em mim, por não terem me deixado desistir e acima de tudo, por me amar incondicionalmente.

★ Aos professores Dr Dimiter Hadjimichef e Dr Bardo Bodmann por aceitarem este desafio comigo.

★ Aos meus avós Nilo e Cesira que sempre rezaram muito para que eu realizasse meus sonhos.

★ Ao meu irmão Luciano por ser o mala que é e que sempre me admirou por eu fazer o que faço.

★ A Larissa e a Saraiane que me mostraram que amizades perduram independente do tempo e das distâncias.

★ Ao David Carvalho, por me fazer persistir quando eu não mais queria, pelas ajudas computacionais e pelo apoio em todos os momentos.

★ E ao pessoal da Física Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela colaboração neste trabalho e por me apresentar esta área da física .

Muito Obrigado.

Resumo

Neste trabalho apresentaremos a hadronterapia que é uma forma de terapia que utiliza feixes de íons pesados. Veremos que difere da radioterapia convencional, devido ao seu perfil de profundidade-dose, pois possui um Pico de Bragg que pode ser controlado para atingir a profundidade que necessitamos, sendo assim ideal para o tratamento de tumores profundos ou em órgãos críticos. Os feixes de íons pesados também causam menos danos às células saudáveis do que os feixes de fótons. Analisamos a deposição de energia através dos cálculos feitos por Bethe-Bloch a fim de vermos como o feixe se comporta conforme penetra na matéria e qual seu poder de freamento.

Fizemos então a parametrização de um tumor cerebral a fim de conhecermos com exatidão sua geometria e termos um controle preciso da geometria dos feixes de íons pesados. Para tal, desenvolvemos um programa que lê as imagens tumorais em formato pbm e distingue o tumor das células saudáveis, definindo assim seu contorno. Conseguimos assim isolar o tumor para obtermos uma curva paramétrica que o descreve, incluindo quaisquer eventuais rugosidades que o tumor possa apresentar.

Dessa forma, concluímos que a hadronterapia é muito vantajosa e eficiente na tratamento de câncer localizado em áreas onde o tratamento invasivo é inviável ou em áreas críticas, causando menos danos as células saudáveis e menos dose de radiação ao paciente.

Abstract

In this paper we present the hadrontherapy as a form of therapy that uses heavy ion beams. We will see that differs from conventional radiotherapy because of dose-depth profile, as it has a Bragg peak that can be controlled to achieve a depth that need and thus ideal for the treatment of deep tumors or organ critical. The heavy ion beams also cause less damage to healthy cells than photon beams. We analyzed the deposition of energy through the calculations by Bethe-Bloch to see how the beam behaves as penetrates the matter and what your stopping power.

We make then a parametrization of a brain tumor in order to know the exact terms of their geometry and have a precise control of the geometry of heavy ion beams. To this end, we develop a program that reads the pbm tumor images and distinguish the tumor contour of the healthy cells and thus could isolate the tumor and obtain a parametric curve that describes, including any roughness that may produce tumor.

Then we conclude that the hadrontherapy is very advantageous and efficient in the treatment of cancer located in areas where invasive treatment is not feasible or in critical areas, causing less damage to healthy cells and less radiation dose to the patient.

Conteúdo

1. Introdução	1
1.1 Radioatividade	3
2. Terapia de câncer com íons pesados	6
2.1 Desenvolvimento da terapia	7
2.2 Relevância Clínica	8
2.3 Aspectos físicos	9
2.4 Aspectos biológicos	11
2.5 Aspectos técnicos	12
3. A equação de Bethe-Bloch	14
3.1 Fórmula de Bethe-Bloch	14
4. Parametrização	21
4.1 Tratamento digital	22
4.2 Função radial	23
4.2.1 Método de Cramer	23
4.2.2 Algoritmo do Gnuplot	25

4.3	Importância do método	27
5.	Conclusão	30
A.	Programa de parametrização	33
	Bibliografia	36

Capítulo 1

Introdução

Pouco depois de descobertos por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895, os raios-X começaram a ser utilizados no diagnóstico e terapia de tecidos malignos. Em 1896, pela primeira vez, uma paciente portadora de um volumoso, sangrante e inoperável câncer de mama foi submetida à exposição com os recém descobertos raios-X, havendo uma surpreendente resposta como grande diminuição do volume tumoral e do sangramento [12]. Surge a radioterapia. A radioterapia utiliza radiação ionizante, que se caracteriza por ter energia superior à energia de ligação dos elétrons de um átomo com o seu núcleo, ou seja, radiação ionizante é aquela cuja energia é suficiente para arrancar elétrons de seus orbitais. Ao arrancarem, aleatoriamente, os elétrons das camadas eletrônicas dos átomos, as radiações ionizantes contribuem para romper, mesmo que momentaneamente, o equilíbrio entre as cargas positivas e negativas do átomo. Esta situação faz com que a estrutura atômica fique instável.

A transformação de uma molécula específica (água, proteína, açúcar, DNA, RNA, etc) pela ação das radiações leva a consequências que devem ser analisadas em função do papel biológico desempenhado pela molécula atingida. A água participa praticamente de todas as reações metabólicas em um organismo. Moléculas de água irradiadas sofrem ionização (radiólise), segue-se então um rearranjo eletrônico e há possibilidade de produção de rad-

icais livres. Sendo formas altamente reativas, os radicais livres interagem entre si ou com moléculas próximas a eles e como consequência, novas moléculas podem ser danificadas, passando a disputar elétrons com o meio [1].

O DNA é a molécula chave no processo de estabelecimento de danos biológicos. Ao sofrer ação direta das radiações (ionização) ou indireta (ataque de radicais livres) a molécula de DNA expõe basicamente dois tipos comuns de danos: mutações gênicas e quebras, como podemos ver na figura 1.1. Mutações gênicas correspondem a alterações introduzidas na molécula de DNA que resultam na perda ou na transformação de informações codificadas na forma de genes. Quebras de molécula resultam na perda da integridade física do material genético. Mas nem todas as alterações introduzidas pela ação das radiações no DNA evoluem para um dano biológico. Diversos sistemas enzimáticos são responsáveis pela identificação e reparo de danos introduzidos no DNA, inclusive pelas radiações ionizantes. Células que não se dividem podem acumular quebras de DNA e mutações celulares sem comprometimento das funções dos órgãos e tecidos os quais constituem. Células cuja taxa de divisão é alta tornam-se mais vulneráveis à ação das radiações.

O efeito das radiações ionizantes em um indivíduo depende basicamente da dose absorvida, da taxa de exposição e da forma da exposição. Dose absorvida - D - é uma grandeza expressa por $D = d / dm$, onde d é o valor esperado da energia depositada pela radiação em um volume elementar de matéria por massa dm [2]. A unidade SI de dose absorvida é o Joule por quilograma, denominada gray (Gy). Qualquer dose absorvida, inclusive das doses de radiação natural, pode induzir ao câncer ou matar células. Quanto maiores as taxas de dose e as doses absorvidas, maiores as probabilidades de dano, de mutações precursoras de câncer e de morte celular. Danos podem ser reparados; mutações podem tanto representar

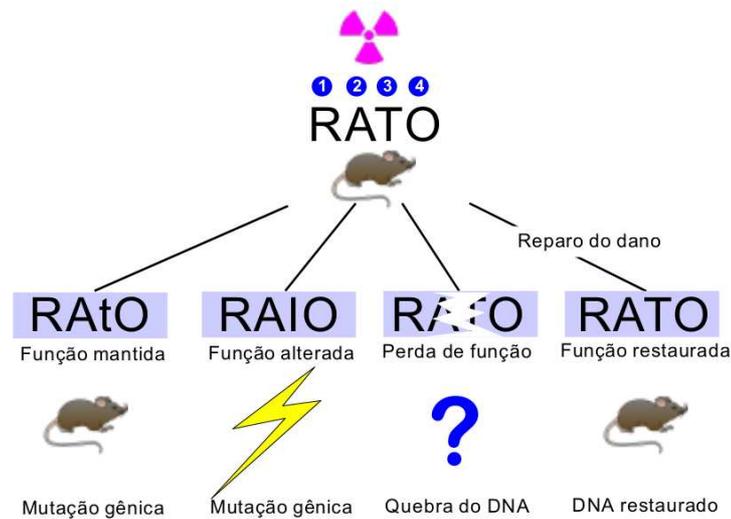


Fig. 1.1: Danos causados por radia o. Figura extraída da Ref. [1]

falhas nos mecanismos de reparo quanto nos mecanismos de elimina o das células inviabilizadas pelo dano; morte celular pode ser considerada um mecanismo de elimina o de produtos inviabilizados pela presença de danos. A questão passa a envolver o número de células destruídas, o momento em que a morte celular ocorre e o sexo do indivíduo irradiado [1].

1.1 Radioatividade

Um núcleo muito energético, por ter excesso de partículas ou de carga, tende a se estabilizar, emitindo algumas partículas e/ou ondas eletromagnéticas [3]. As radia es nucleares podem ser de dois tipos:

1. Partículas, possuindo massa, carga elétrica e velocidade, a qual depende do valor de sua energia;

2. Ondas eletromagnéticas, que não possuem massa e se propagam com a velocidade da luz para qualquer valor de sua energia.
1. Radiação Alfa: Processo de estabilização de um núcleo com excesso de energia. Emite partículas positivas constituídas de dois prótons e dois nêutrons;
2. Radiação Beta: Processo de estabilização de um núcleo com excesso de nêutrons em relação a prótons. Emite uma partícula negativa (elétron), resultante da conversão de um nêutron em próton, ou seja, partícula beta negativa. Quando há excesso de cargas positivas, é emitida uma partícula beta positiva (pósitron), resultante da conversão de um próton em um nêutron;
3. Radiação Gama: Geralmente após a emissão de uma partícula alfa ou beta, o núcleo resultante desse processo, ainda com excesso de energia, procura se estabilizar emitindo esse excesso em forma de onda eletromagnética, da mesma natureza da luz.

Devido ao desenvolvimento das ferramentas de diagnósticos, a descoberta de tumores ocorre cada vez mais cedo, o que permite que o paciente tenha maior probabilidade de tratamento e cura, invasivas ou não. A radioterapia é uma forma de terapia não-invasiva que pode ser empregada de forma isolada ou em combinação com outras formas de tratamento. A terapia de radiação tem como objetivo fornecer ao tumor uma dose de radiação suficientemente alta, letal as células cancerígenas e distribuídas dentro da região tumoral de forma a minimizar as doses nos tecidos saudáveis que circundam o câncer. Para isso, precisamos de imagens da localização e geometria do tumor, para então fazermos o planejamento de dose.

Este trabalho tem como objetivo a demonstração de uma nova forma de terapia: a hadronterapia, ou terapia de íons pesados. Esta nova terapia difere da terapia convencional pela energia do feixe de íons e a deposição de energia que apresenta. Enquanto a radioterapia possui um pico elevado de energia ao penetrar no corpo do paciente, a hadronterapia possui um pico estreito no final do percurso conhecido como Pico de Bragg, que ocorre a uma profundidade maior, e assim apresenta maior eficácia em tumores profundos, em áreas críticas e com menores danos as células saudáveis circundantes. Iremos também fazer a parametrização de um tumor cerebral a fim de mostrar que podemos restringir a radiação aos contornos do tumor.

Capítulo 2

Terapia de câncer com íons pesados

A hadronterapia é um tipo de terapia com radiação que utiliza feixe de prótons ou íons pesados acelerados para o tratamento de tumores no corpo humano. É ideal para o tratamento de tumores profundos, localizados perto de órgãos críticos, cujo acesso para cirurgia é impraticável, e que respondem mal à radioterapia convencional de fótons e elétrons. O uso de feixes de íons de próton e carbono para terapia não só irá melhorar a probabilidade de controle tumoral para determinadas doenças malignas, mas também reduzir complicações em longo prazo no tecido saudável circundante. Um pré-requisito essencial para tal tratamento é o conhecimento correto da posição do tumor dentro do corpo do paciente, necessário para delimitar os contornos do alvo que se deseja irradiar. O desenvolvimento de uma imagem tridimensional, primeiro realizada em tomografia computadorizada (CT), fornece a informação necessária com uma precisão suficiente. Frequentemente, esta informação tem de ser aumentada por ressonância magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET), a fim de diferenciar o tecido maligno e não-maligno. Dentro da gama de energias terapeuticamente relevantes de várias centenas de MeV / u (u é a unidade de massa atômica), o processo de perda de energia é dominado por colisões eletrônicas e pode ser descrito pela fórmula de Bethe-Bloch, a qual estudaremos melhor no próximo capítulo.

2.1 Desenvolvimento da terapia

Em 1932, E. O. Lawrence e M. S. Livingston construíram o primeiro ciclotron, mas apenas a partir de 1938 os ciclotrons começaram a ser usados amplamente para o tratamento de pacientes. O primeiro alvo humano irradiado por prótons foi uma glândula pituitária com o objetivo de anular sua função, a fim de suprimir o desenvolvimento do câncer de mama metastático, em Berkeley/EUA[4]. O primeiro a reconhecer o benefício potencial do perfil de deposição de energia de partículas pesadas foi o físico Robert R. Wilson, em 1946. Dois anos após os estudos de Wilson, o acelerador de 184” (4,67m) sincrociclotron no Lawrence Berkeley Laboratory (LBL), em Berkeley, ficou disponível para experimentos. Em 1954 começaram os primeiros tratamentos de pacientes no LBL, inicialmente com prótons e mais tarde com feixe de íons de hélio [7]. Nas dependências do Bevalac no Lawrence Berkeley Laboratory, um trabalho pioneiro foi realizado entre 1975 e 1992 com o intuito de demonstrar a utilidade de íons pesados para a radioterapia. Durante a primeira década, o trabalho enfatizou a obtenção uma compreensão fundamental da física e tecnologia de íons pesados de alta energia para a irradiação de materiais biológicos e testar o uso terapêutico de íons pesados. Em paralelo ocorreu 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. Em 1994, o trabalho realizado no LBL encorajou a construção do acelerador de íons pesados dedicado a uso médico, o Heavy Íon Medical Accelerator in Chiba (HIMAC), executado no National Institute of Radiological Sciences (NIRS), em Chiba, Japão [6].

2.2 Relevância Clínica

Depois da cirurgia, a radioterapia é a forma de terapia mais frequente e bem sucedida no tratamento do câncer. Mais de 50% de todos os pacientes com tumores malignos localizados são tratados com radiação. Na 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 às 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 [4].

Uma diferença importante entre terapia de prótons e íons de carbono é que para todos os íons mais pesados do que o próton existe uma deposição de energia adicional, além do máximo, devido à 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. As diferenças dos feixes de íons pesados comparados com a irradiação convencional são as distribuições de doses (figura 2.1).

A terapia de fótons possui um perfil de deposição de dose diferente das terapias de prótons e íons de carbono. Enquanto na primeira a dose máxima é obtida nos primeiros milímetros de profundidade, ou seja, ao entrar no corpo do paciente, as últimas possuem um pico estreito no final do percurso da partícula primária, formando o perfil conhecido como Pico de Bragg. A profundidade do pico pode ser definida com precisão ajustando-se a energia cinética dos íons incidentes, dessa forma, maior energia implica um pico mais

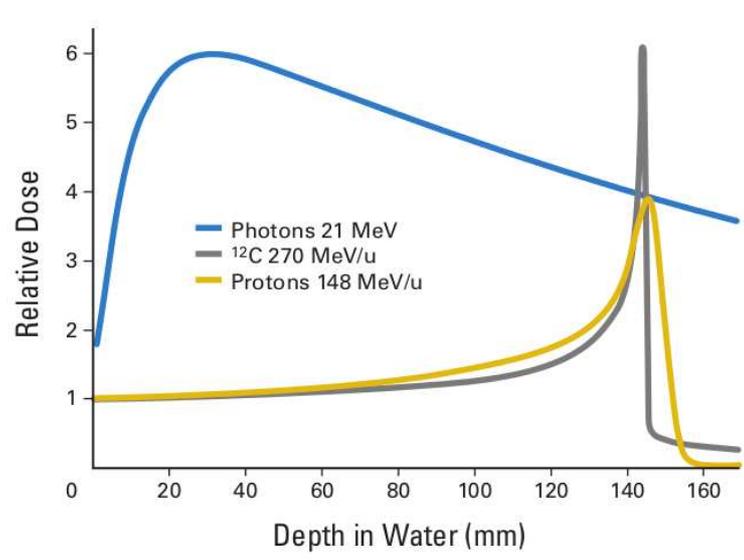


Fig. 2.1: Perfil de profundidade-dose de fótons, prótons e íons de carbono. Figura extraída da Ref. [8]

profundo. Assim, é possível ver que a terapia com partículas pesadas é mais favorável, pois ajuda a minimizar os danos nos tecidos saudáveis. Bem como, consegue maior efeito no combate a tumores mais profundos, visto que podemos ajustar o seu pico a profundidades maiores, o que não ocorre na radioterapia convencional.

2.3 Aspectos físicos

- Freamento de íons de alta energia

O perfil característico de deposição de energia dos prótons e íons ao atravessar os tecidos é, principalmente, devido às interações 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 estocástico 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 [11].

Picos de Bragg mono energéticos geralmente não são largos o suficiente para cobrir a maioria dos volumes de tratamento. Ao sobrepor um conjunto de feixes com energias decrescentes, um "pico de quebra espalhado" (Spread Out Bragg Peak - SOBP) é gerado, o que proporciona a dose desejada para o volume de todo o tratamento [5].

- Espalhamento lateral

Feixes de íons de carbono tem também um menor espalhamento lateral. Esta é uma melhoria da distribuição da dose não apenas quando comparado com prótons, mas também quando comparado com as técnicas mais modernas de irradiação de fótons [9]. Interações elásticas coulombianas entre as 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 fragmentos são produzidos em várias direções contribuindo também para o espalhamento lateral de deposição de energia [11].

- Fragmentação nuclear

Tanto os prótons quanto os íons estão sujeitos a reações nucleares de fragmentação quando penetram um meio extenso. Uma desvantagem dos íons pesados para a radioterapia é o aumento de processos de fragmentação nuclear, o que leva a uma cauda de fragmentos na distribuição da dose de profundidade, que se estende para além do pico de Bragg [5]. Dessa forma, devemos levar em consideração a fragmentação no planejamento do tratamento de tumores profundos utilizando íons de carbono. A fragmentação causa ainda a produção de nêutrons secundários, que podem trazer complicações ao paciente, e núcleos emissores de

pósitron que podem ser utilizados em técnicas PET [11] para controlar a localização do Pico de Bragg, ou seja, melhorar o acerto ao alvo.

2.4 Aspectos biológicos

A relação entre a dose do pico de Bragg e dose de entrada é maior para íons pesados do que para prótons. A possibilidade de se concentrar a dose de radiação para o tumor, poupando o tecido normal circundante é chamada conformação da dose. Em muitos casos clínicos, a dose que pode ser entregue a um tumor é limitada pela tolerância à radiação do tecido normal circundante. Tem sido observado, no entanto, que a tolerância à radiação de muitos órgãos aumenta, se o volume irradiado do órgão é diminuído (efeito volume-dose). Conseqüentemente, se o volume irradiado de tecido normal pode ser minimizado pela terapia de radiação conformada, uma dose mais elevada pode ser entregue ao tumor e, assim, um melhor resultado pode ser alcançado sem aumentar o risco de efeitos secundários [5]. A efetividade biológica de feixes de partículas é descrita em termos da efetividade biológica relativa (RBE), a qual é definida pela razão das doses de feixe de fótons e das partículas com carga que são necessárias para produzir o mesmo efeito biológico. Ao se fazer o planejamento do tratamento, a RBE deve ser levada em consideração, pois varia com a profundidade de penetração e não depende apenas do tipo de radiação, mas também do tipo de tecido envolvido. O planejamento do tratamento tem de atingir um nível muito mais elevado de sofisticação: em primeiro lugar, deve ser garantido que a parte mais eficiente do feixe que corresponde à RBE elevada está estritamente limitada ao volume de destino. Em segundo lugar, a correção da dose física pela RBE requer um plano de tratamento que inclui a dependência da RBE sobre a energia da partícula e número atômico, bem como

da dose e do tecido para o campo de irradiação completa. Como os íons pesados são mais eficazes na produção de danos biológicos do que os prótons, eles podem melhorar o controle de tumores radioresistentes, mas a sua aplicação tem de ser extremamente cuidadosa [9].

2.5 Aspectos técnicos

Outra forma de distribuição de feixe é chamada feixe ativo de modelagem. Este sistema tira vantagem da carga elétrica das partículas, a fim de produzir um feixe bem focado que é então desviado lateralmente por dois dipolos magnéticos para permitir uma variação do feixe sobre o campo de tratamento. Quando o feixe é produzido com um síncrotron, a energia pode ser ligada pulso a pulso, a fim de se adaptar ao conjunto de partículas a serem atingidas no tecido. Desta forma, um volume de destino pode ser digitalizado em três dimensões e a distribuição de dose pode ser adaptada a qualquer forma irregular sem absorvedores passivos ou dispositivos específicos, como compensadores ou colimadores [5]. Dessa forma, o tecido saudável circundante recebe um mínimo de radiação. O feixe de carbono produz uma pequena quantidade de isótopos instáveis durante a sua passagem através do tecido na região do pico de Bragg. Alguns desses isótopos, como C_{10} e C_{11} são emissores de pósitrons, assim, utilizando a tomografia por emissão de pósitrons, o decaimento destes isótopos pode ser medido a partir do exterior do paciente. Isto permite reconstruir a posição do pico de Bragg e, conseqüentemente, monitorar o tratamento previsto. Uma das maiores desvantagens da terapia de partículas é o alto custo das técnicas de realização e operação. Grandes ciclotrons e síncrotrons são necessários para acelerar prótons e íons pesados até o nível de energia necessário para o tratamento de tumores profundos. Além disso, alta precisão e reprodutibilidade da posição do paciente junto com imagens de alta qualidade para

o planejamento do tratamento são pré-requisitos para este tipo de tratamento. A vantagem de sistemas de distribuição de feixes passivos (que utilizam moduladores, colimadores e compensadores) é que o planejamento do tratamento para esse sistema é simples. Essa abordagem já foi aplicada em muitas situações clínicas, incluindo o tratamento de alvos móveis. A maior desvantagem é que uma quantidade significativa de dose é entregue ao longo do caminho de entrada, que muitas vezes inclui tecido normal não alvo [8].

Capítulo 3

A equação de Bethe-Bloch

Na prática da terapia com partículas pesadas há um espalhamento lateral pequeno e uma diminuição acentuada na dose para além do pico de Bragg. Em geral, a transição do tratamento por radiação eletromagnética para o tratamento por partículas de carga pesada representa um progresso em relação a conformidade e eficácia da dose de radiação aplicada, mas também requer novas técnicas de aplicação do feixe e plano de tratamento, a fim de garantir que a parte extremamente eficiente do feixe fique restrita ao tecido que será destruído e poupe o tecido normal em torno [9].

Como vimos no capítulo anterior, em contraste com a terapia convencional, a deposição de energia de grandes partículas carregadas (prótons ou íons) aumenta com a profundidade de penetração e atinge um máximo, o pico de Bragg. Este comportamento deve-se à dependência da perda de energia na partícula. esse processo de perda de energia é dominado por colisões eletrônicas e pode ser descrito pela fórmula de Bethe-Bloch:

3.1 Fórmula de Bethe-Bloch

Uma partícula carregada incidindo na matéria colide com os elétrons e com os núcleos dos átomos-alvo. Dessa forma, a perda de energia de uma partícula ocorre principalmente

devido às colisões com os elétrons, e sua deflexão devido às interações com os núcleos atômicos em seu caminho de incidência. O poder de freamento é uma variável que descreve as propriedades ionizantes de qualquer meio e é definida como a quantidade de energia cinética perdida por uma partícula pesada por unidade de comprimento atravessando o meio:

$$-\frac{dE}{dx} = n_{ion}I \quad (3.1)$$

onde n_{ion} é o número de pares elétron-íon formados por unidade de comprimento e I é a energia média necessária para ionizar um átomo no meio.

Vamos supor agora uma partícula com carga ze , número atômico z e velocidade v passando por um meio material e uma outra partícula com carga Ze , número atômico Z em repouso a uma distância b da trajetória da partícula, como na figura abaixo.

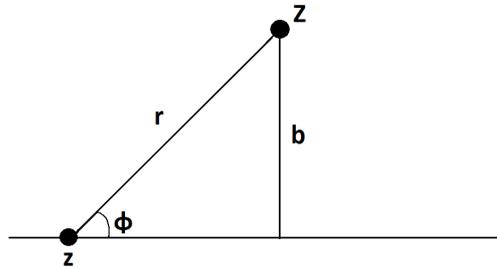


Fig. 3.1: Espalhamento de uma partícula

A força de Coulomb é dada por

$$\vec{F} = k \frac{(ze)(Ze)}{r^2} \hat{r} \quad (3.2)$$

O momento transferido é na direção perpendicular ao movimento

$$\begin{aligned} p_b &= \int_{-\infty}^{\infty} F_b dt = \int_{-\infty}^{\infty} F_b \frac{dt}{dx} dx \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} F_b \frac{dx}{v}. \end{aligned} \quad (3.3)$$

Assim

$$\begin{aligned}
 p_b &= \int_{-\infty}^{\infty} \frac{dx}{v} \left(\frac{kzZe^2}{r^2} \right) \frac{b}{r} = \\
 &= \left(\frac{kzZe^2}{v} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{b}{r^3} dx
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

Mas pela figura 3.2 vemos que $r = \sqrt{(x^2 + b^2)}$

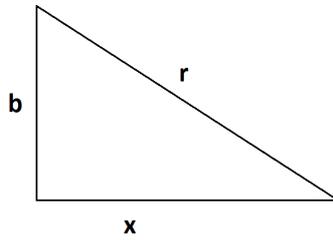


Fig. 3.2: Mudança de variáveis

Dai temos

$$\begin{aligned}
 p_b &= \left(\frac{kzZe^2}{v} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{b dx}{(x^2 + b^2)^{\frac{3}{2}}} \\
 &= \left(\frac{kzZe^2}{v} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{b dx}{b^3 \left(1 + \left(\frac{x}{b} \right)^2 \right)^{\frac{3}{2}}} \\
 &= \left(\frac{kzZe^2}{vb} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\frac{dx}{b}}{\left(1 + \left(\frac{x}{b} \right)^2 \right)^{\frac{3}{2}}}
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Chamando $u = \frac{x}{b}$ temos

$$p_b = \left(\frac{kzZe^2}{vb} \right) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{du}{(1 + u^2)^{\frac{3}{2}}} \tag{3.6}$$

Mas sabemos que

$$\int_{-\infty}^{\infty} \frac{du}{(1 + u^2)^{\frac{3}{2}}} = 2 \tag{3.7}$$

Dessa forma

$$p_b = \left(\frac{2kzZe^2}{vb} \right) \quad (3.8)$$

Sabemos que $\beta = \frac{v}{c}$ e que o raio clássico do elétron (raio para o qual a energia de repouso é a energia Coulombiana entre 2 elétrons) é definido como $r_e = \frac{ke^2}{m_e c^2}$. Substituindo na equação (3.8) temos:

$$p_b = \frac{2zZr_em_e c}{b\beta} \quad (3.9)$$

Como estamos interessados na transferência de momento para o elétron, temos $Z=1$, então:

$$p_b = \frac{2zr_em_e c}{b\beta} \quad (3.10)$$

A transferência de energia na aproximação clássica fica

$$\begin{aligned} \epsilon &= \frac{p_b^2}{2m_e} = \frac{1}{2m_e} \left(\frac{2r_em_e c z}{\beta b} \right)^2 \\ &= \frac{2r_e^2 m_e c^2}{b^2 \beta^2} z^2 \end{aligned} \quad (3.11)$$

Agora a probabilidade de interação em unidade de $\frac{cm^2}{g}$, dada uma determinada seção de choque atômica σ é:

$$P = \frac{N_A \sigma}{A} \quad (3.12)$$

onde N_A é o número de Avogadro. Assim, a probabilidade de colisão diferencial é

$$P(\epsilon)d\epsilon = \frac{N_A Z}{A} (2\pi b db), \quad (3.13)$$

onde Z é o número de elétrons por átomo-alvo. Ou seja, esta é a probabilidade diferencial que o projétil atinja um elétron da área anelar com raio entre b e $b+db$. Da equação (3.11) temos

$$b^2 = \frac{2r_e^2 m_e c^2 z^2}{\beta^2 \epsilon} \quad (3.14)$$

logo

$$2|bdb| = \frac{2r_e^2 2m_e c^2 z^2 d\epsilon}{\beta^2 2 \epsilon^2} \quad (3.15)$$

Substituindo (3.15) em (3.13) temos

$$\begin{aligned} P(\epsilon)d\epsilon &= \frac{N_A Z}{A} \pi \left(\frac{2r_e^2 m_e c^2 z^2}{\beta^2} \right) \frac{d\epsilon}{\epsilon^2} \\ &= \frac{N_A}{A} \pi \left(\frac{2r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} z^2 Z \right) \frac{d\epsilon}{\epsilon^2} \\ &= \left(\frac{2\pi r_e^2 m_e c^2 N_A Z}{\beta^2 A} z^2 \right) \frac{d\epsilon}{\epsilon^2} \end{aligned} \quad (3.16)$$

A perda de energia é obtida integrando a equação (3.13) sobre todas as energias ϵ :

$$\epsilon P(\epsilon)d\epsilon = \frac{N_A}{A} Z \epsilon (2\pi bdb) \quad (3.17)$$

Daí

$$-\frac{dE}{dx} = \int_0^\infty \epsilon P(\epsilon)d\epsilon = 2\pi \frac{N_A}{A} Z \int_0^\infty b\epsilon db \quad (3.18)$$

Utilizando a equação (3.11) temos:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi \frac{N_A Z}{A} \frac{2r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} z^2 \int_0^\infty \frac{1}{b} db \quad (3.19)$$

Classicamente, a integral da equação (3.19) diverge. Agora vamos considerar:

a) Em $b = 0$, uma aproximação para o "tamanho" do elétron alvo, observado no referencial de repouso da partícula incidente, como metade do comprimento de onda de de Broglie:

$$\begin{aligned} b_{min} &= \frac{h}{2p} = \frac{h}{2\gamma m_e v} \\ &= \frac{h}{2\gamma m_e \beta c} \end{aligned} \quad (3.20)$$

b) No caso $b = \infty$, temos

$$b_{max} = \gamma v \tau_i \quad (3.21)$$

Considerando I a energia média de excitação do material do alvo, e τ_i o tempo de interação, temos que

$$\nu = \frac{I}{h} = \frac{1}{\tau_i} \quad (3.22)$$

Assim

$$\frac{I}{h} = \frac{\gamma v}{b_{max}} \quad (3.23)$$

E dessa forma

$$b_{max} = \frac{\gamma h \beta c}{I} \quad (3.24)$$

Colocando (3.20) e (3.24) em (3.19), temos

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi \frac{N_A Z}{A} \frac{2r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} z^2 \int_{\frac{h}{2m_e \beta c}}^{\frac{\gamma h \beta c}{I}} db \frac{1}{b} \quad (3.25)$$

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi \frac{N_A Z}{A} \frac{2r_e^2 m_e c^2}{\beta^2} z^2 \left[\ln \left(\frac{2\gamma^2 \beta^2 m_e c^2}{I} \right) - \beta^2 \right] \quad (3.26)$$

onde m_e é a massa do elétron em repouso, $\beta = \frac{v}{c}$ é o termo relativístico, v é a velocidade da partícula, c é a velocidade da luz, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-\frac{1}{2}}$ é o fator de Lorentz, z é o número atômico da partícula incidente, Z é o número atômico do material alvo, N_A é o número de Avogrado e A é a massa atômica.

Assim, podemos ver que a perda de energia aumenta com a diminuição da velocidade e que, como estamos utilizando partículas pesadas, a perda de energia não depende da massa da partícula, assim todas as partículas carregadas pesadas para uma dada velocidade v e carga ze terão o mesmo stopping power. Partículas pesadas ao penetrarem na matéria dissipam sua energia principalmente através de interações diretas com os elétrons do material

alvo. O alcance de um feixe de partículas carregadas é relativamente insensível à composição química do tecido, mas é afetado diretamente pela densidade do material atravessado, ou seja, quanto maior a densidade do tecido, menor é a capacidade de penetração do feixe em questão [12].

Capítulo 4

Parametrização

Como mencionado anteriormente, nossa proposta é parametrizar um tumor cerebral de forma a saber exatamente quais os contornos das células doentes e a partir deste perímetro estipulado, agilizar o procedimento de irradiação interagindo apenas num volume necessário para matar o tumor de fora para dentro, de forma que a parte tumoral que permaneceu 'viva' não consiga se reproduzir por falta de oxigenação, e assim, o paciente receberá a menor dose possível. Inicialmente, diagnostica-se o câncer com o auxílio de ressonâncias magnéticas (RMI) ou tomografias computadorizadas (CT). Neste trabalho faremos uma análise de um tumor cerebral através da RMI de um paciente do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

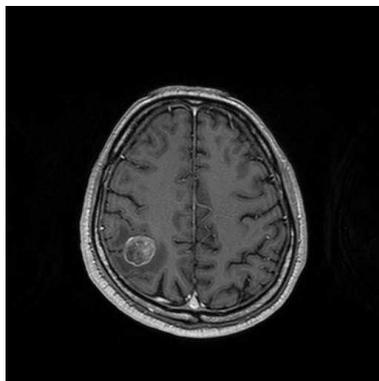


Fig. 4.1: *Imagem da Ressonância Magnética do tumor cerebral*

4.1 Tratamento digital

Para o tratamento das imagens, utilizamos o software GNU Image Manipulation Program - GIMP. Optamos por este software pois as imagens médicas possuem uma extensão específica, dcm ou dicom, e o GIMP é um dos poucos softwares livres que lê o formato e possui os recursos que necessitamos para tratar a imagem. Neste primeiro momento não temos a intenção de nos aprofundarmos em recursos computacionais-gráficos, por isso, realçamos o contorno do tumor utilizando o recurso de desenho do GIMP e transformamos as imagens no formato pbm. Utilizamos o Scilab, que é um software livre e de fácil compreensão para criar um programa que descreva o contorno do tumor.

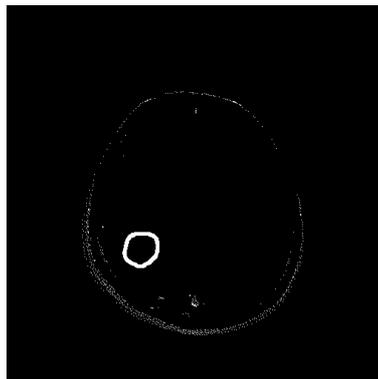


Fig. 4.2: *Contorno realçado do tumor cerebral utilizando GIMP*

A ressonância magnética nos fornece a imagem do objeto em estudo em planos seccionados no eixo z. Neste trabalho, 30 imagens foram necessárias para que pudessemos abordar todo o tumor.

Primeiro realizamos a leitura da figura, cujo formato é pbm, caractere a caractere, para então transformarmos em uma leitura binária, onde 0 corresponde ao branco e 1 ao preto. Como queremos apenas a parte onde o tumor está localizado, demarcamos o intervalo de

varredura em x e y, para isso observamos a imagem onde o tumor apresenta maior área e estabelecemos este limite fixo para todas as imagens, para agilizar o processo de delimitação do contorno. Ao fazermos a leitura desta área, escrevemos em um arquivo apenas os pontos que correspondem ao perímetro das células cancerígenas, neste caso os pontos com número binário 0. Fizemos uma troca de referencial para o centro do tumor. Novamente utilizamos como base a imagem com maior área tumoral, e para isso fizemos a média dos pontos e o ponto médio torna-se nossa nova origem (O'). A partir daí, subtraímos O' dos pontos originais e encontramos as novas coordenadas. Assim, obtemos um sistema centrado no tumor. Mas por que utilizar o mesmo ponto médio para todos os planos? Pois se para cada plano calcularmos seu ponto médio, perderemos a geometria do tumor e não é isso que queremos, mas sim termos uma descrição o mais fiel possível do tumor. Após a mudança de referencial, fizemos uma transformação de coordenadas para r e θ .

4.2 Função radial

4.2.1 Método de Cramer

Há duas maneiras de encontrarmos a função que melhor descreve nosso contorno utilizando um modelo paramétrico. Como dividimos nossa RMI em planos e nosso tumor é uma forma fechada, nosso contorno possui P pontos, mas $r_1 = r_P$, então teremos P-1 pontos e garantimos que a geometria ocorra de forma discreta. Para descrever nossa curva, implementamos nossa função como

$$f(\theta) = \sum_{i=0}^N a_i \cdot \theta^i$$

onde θ é o ângulo e a_i os parâmetros devido ao i -ésimo termo, e N o grau do polinômio. O polinômio que mais se aproxima da curva deve ser aquele que passa mais próximo dos pontos P que determinam a curva e sua ordem não pode ultrapassar o número de pontos $P-1$ da curva. Para determinarmos a curva, precisamos determinar os valores de a_i , que são parâmetros desconhecidos.

Seja A uma matriz $N \times 1$ e B uma matriz $P \times N$, a matriz produto de B e A , chamada BA , é uma matriz R da forma $P \times 1$, cujas entradas são

$$r_j(\theta) = \sum_{i=0}^N a_i \cdot \theta_j^i$$

onde r_j é a distância a um ponto de referência em função de θ_j . Podemos reescrever da forma matricial:

$$\begin{pmatrix} r_1 \\ \vdots \\ r_P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \theta_1^0 & \dots & \theta_1^N \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \theta_P^0 & \dots & \theta_P^N \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \vdots \\ a_N \end{pmatrix}$$

com $P=N+1$, $i=0, \dots, N$ e $j=1, \dots, P$.

Assim, podemos resolver o problema utilizando a regra de Cramer onde definimos os determinantes. Se substituirmos a i -ésima coluna da matriz B pelo termos independentes de r_j , teremos que a solução das incógnitas será dada por

$$a_i = \frac{\det B_i}{\det B}$$

4.2.2 Algoritmo do Gnuplot

Outra maneira de encontrar a função que descreve a curva é utilizando gnuplot. Plota-se r e θ e usa-se um polinômio como ansatz para a função que descreve a curva. O próprio software imprime diretamente na tela os valores dos parâmetros a_i .

Em ambas maneiras, precisamos chegar a uma curva fechada, mas para isso precisamos garantir que a parametrização obedeça

$$r(0) = r(2\pi).$$

Para tal, modificamos o modelo de contorno obtido utilizando a seguinte relação

$$r(\theta) = f(\theta) - (f(2\pi) - f(0)) \cdot \frac{\theta}{2\pi},$$

onde $f(\theta)$ é o polinômio que está sendo ajustado. Esta modificação não interfere drasticamente em nosso ajuste, mantendo nossa representação válida.

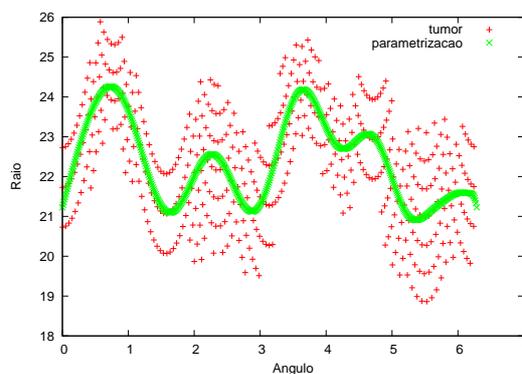


Fig. 4.3: Contorno do tumor com o polinômio de grau 22 utilizado como ansatz.

O comando “fit” do gnuplot usa o algoritmo Marquardt-Levenberg, também conhecido como método dos mínimos quadrados amortecido (damped least-squares), para ajustar uma função não linear à um conjunto de dados. Este método consiste em interpolar o algoritmo de Gauss–Newton e o método dos Gradientes descendentes [10].

Deve-se ficar claro que para cada plano tem-se um polinômio com um determinado grau, pois como a geometria do tumor não é bem comportada, não faz sentido termos o mesmo polinômio descrevendo todas as curvas, e assim mais uma vez conseguimos preservar a forma original do tumor. Para termos certeza que o grau do polinômio usado descreve o contorno sem deformações, pode-se fazer a plotagem em coordenadas polares.

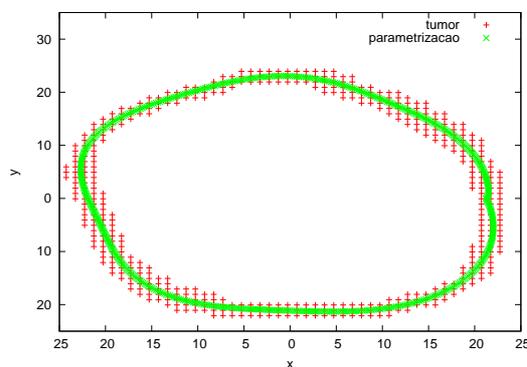


Fig. 4.4: Contorno do tumor com o polinômio de grau 22 utilizado como ansatz em coordenadas polares.

Após encontrarmos uma função característica para cada plano, e sabendo que em uma RMI a distância entre cada imagem no eixo z é entre 1 e 1.5 mm, plotamos um único gráfico e reproduzimos em 3D o tumor.

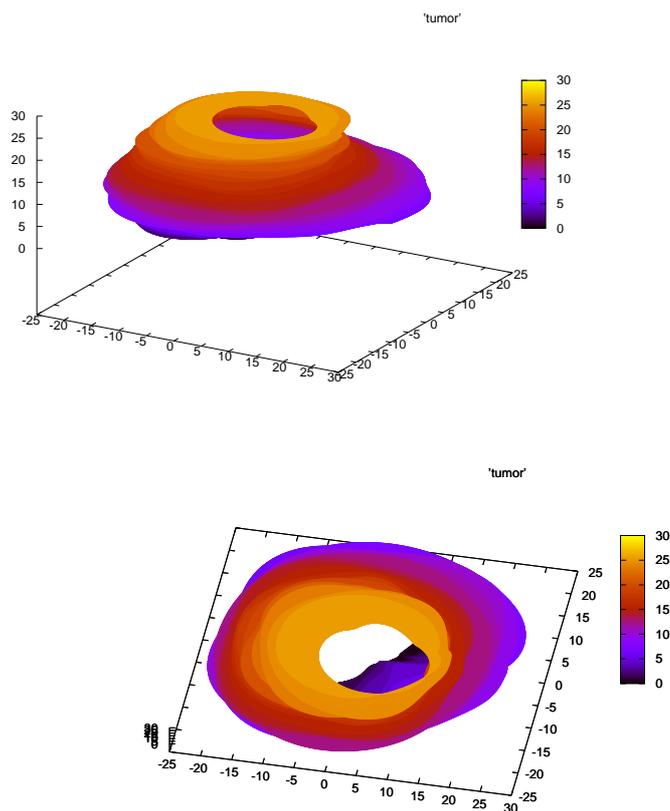


Fig. 4.5: *Contorno 3D extraído do tumor cerebral*

4.3 Importância do método

Podemos notar que, como esperávamos, ao se tratar de um modelo realístico, o tumor não possui uma forma geométrica bem definida e se tivéssemos o aproximado como tal teríamos duas possibilidades:

1. A geometria escolhida não abrangeria todo o tumor e continuaria se reproduzindo, e

assim o paciente teria que continuar com as radiações, caso o tumor não migrasse para nenhum lugar mais crítico, ou o paciente viesse a óbito;

2. A geometria abrangeria não apenas o tumor, mas muitas células saudáveis e a radiação as mataria, mas o tumor encontra-se numa área muito crítica, o cérebro, onde não pode-se correr o risco de destruir nenhuma célula além das doentes, do contrário, o paciente poderia ir a óbito.

Em ambos os casos o paciente receberia uma dose muito elevada de radiação. Este método de parametrização do tumor faz com que tenhamos maior precisão do feixe e uma dose menos no paciente. Outro ponto benéfico deste método é que, como sabemos, não temos a necessidade de irradiar todas as células doentes, apenas um número de células externas suficientes para que as interiores morram por falta de oxigenação, ou seja, devemos levar em conta o tempo de retirada das células mortas pelo organismo e o de multiplicação das cancerígenas. Este tempo depende da localização, do tecido envolvido e do tamanho do tumor, mas este é um assunto para um outro trabalho. Outro ponto que deve ser levado em conta é que como a hadronterapia possui um pico de Bragg, se começarmos queimando as células mais internas, podemos diminuir a dose a medida que nos afastamos do centro do câncer, pois mesmo que a maior dose se concentre no pico de Bragg, há uma deposição de energia ao longo do caminho do feixe, e esta deposição, apesar de não ser alta o suficiente para matar as células doentes, deve ser levada em conta no cálculo de dose.

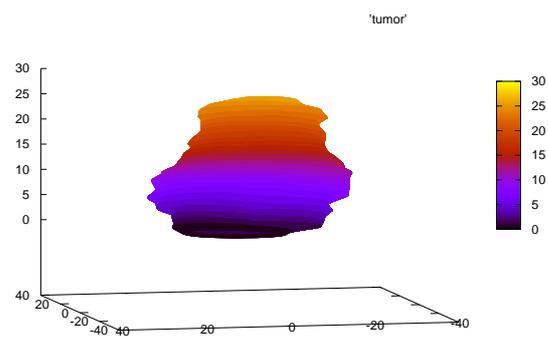


Fig. 4.6: *Contorno 3D extraído do tumor cerebral*

Capítulo 5

Conclusão

Neste trabalho apresentamos as vantagens de se utilizar a hadronterapia como forma de tratamento para câncer. Além de conseguirmos uma precisão maior de radiação nas células cancerígenas, há uma diferença no perfil de deposição de dose quando comparado com a radiação de fótons. Enquanto que nesta última a dose máxima é obtida nos primeiros milímetros de profundidade, ou seja, ao entrar no corpo do paciente, na terapia de íons pesados há um pico estreito no final do percurso conhecido como Pico de Bragg. Este pico faz com que a maior parte da energia seja concentrada nas células doentes e assim minimizando os danos aos tecidos saudáveis, e como podemos ajustá-lo a profundidade que quisermos, conseguimos tratar tumores mais profundos, o que a radioterapia convencional não permite.

A contribuição principal deste trabalho é a parametrização de um tumor cerebral. Não poderíamos ter utilizado uma forma geométrica pré-definida como parametrização pois isso traria resultados indesejáveis, como matar células saudáveis numa área crítica ou não matarmos todas as células doentes e o tumor tornar a se reproduzir. Em ambos os casos, o paciente receberia doses elevadas de radiação e talvez não resolvesse o problema, tendo novamente de se submeter a radioterapia. Por isso precisamos para cada caso obter uma parametrização

exata do tumor e assim podemos controlar o feixe de íons.

Para um melhor resultado, a hadronterapia permite que os feixes sejam disparados de diferentes posições, as quais podemos controlar através da parametrização realizada, e assim o paciente ficará menos tempo exposto a radiação e a superposição dos feixes garantirá que a dose efetiva seja menor. Ao mesmo tempo, os feixes de íons pesados emitem isótopos de carbono, os quais emitem radiação utilizada em técnicas PET, fazendo com que tenhamos um controle em tempo real do tratamento e possamos concentrar a radiação em determinados pontos, conforme for necessário.

Com esta parametrização obtemos outro benefício que é o de não precisarmos irradiar todo o tumor. Necessitamos apenas bombardear um número de células cancerígenas suficiente para que as células doente internas morram por falta de oxigenação, mas para isso precisamos levar em conta o tempo que o organismo leva para retirar as células sem vida e o tempo de reprodução do tumor em questão. E ainda temos a vantagem de que ao longo do trajeto do feixe uma pequena dose é depositada nas células, e ao começarmos queimando as células internas, essas pequenas doses devem ser levadas em conta no cálculo de dose. Com isso o paciente recebe uma dose de radiação muito menor do que a receberia na terapia com fótons. Com a superposição de feixes na mesma região, podemos formar um platô com as energias anteriores e reduzirmos gradativamente a energia do feixe emitido e garantir que o tumor receberá uma dose letal, mas as células saudáveis não, como podemos ver na figura 5.1.

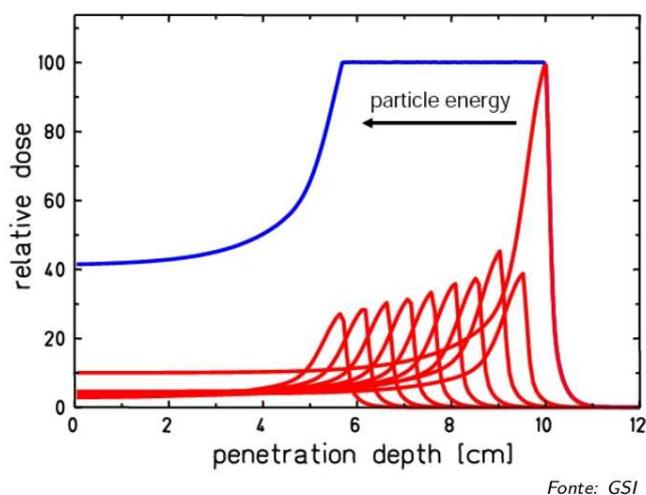


Fig. 5.1: *Superposição de feixes*

As perspectivas futuras para este trabalho são encontrarmos a dependência temporal da reprodução tumoral e da retirada das células mortas pelo organismo, e assim podermos calcular qual o número mínimo de células cancerígenas necessárias que devem ser bombardeadas para que haja a eliminação do tumor e o paciente receba o mínimo de radiação possível. Bem como adaptarmos esta parametrização para órgãos em movimento, como o pulmão.

Apêndice A

Programa de parametrização

Utilizando o scilab, que é um software livre e de fácil compreensão, criamos um programa que descreve o contorno do tumor.

```
fd=mopen('/home/bruna/prog/pbm/010.pbm','r');
mgetl(fd,3);

d=(3747-3)*71+64;
imgv=mget(d,'c',fd);
size(imgv);

k=1;
for i=1:512
    for j=1:512
        if imgv(k)==10 then k=k+1; end;
        if imgv(k)==48 then img(i,j)=0; //branco
        elseif imgv(k)==49 then img(i,j)=1; //preto
        end;
        k=k+1;
    end;
end;
```

```
ccand=[];

for i=300:360
    for j=150:210
        if ((img(i,j)==0) & (img(i,j)==img(i,j+1)) & (img(i,j+1)==img(i,j+2))
            ...& (img(i,j)==img(i+1,j)) & (img(i+1,j)==img(i+2,j))) then
            ccand=[ccand;[j,512-i]];
        end;
    end;
end;

ss=size(ccand);
n=ss(1,1);
M=(sum(ccand,"r"))/n;
vet= [];
for i=1:n
    vet(i,1)=(ccand(i,1)-M(1,1));
    vet(i,2)=(ccand(i,2)-M(1,2));
end

theta=[];
rt=[];
for i=1:n
    r(i)=sqrt((vet(i,1)^2)+(vet(i,2))^2);
    if (vet(i,1)<=0 & vet(i,2)>=0) then
        theta(i)=-atan((vet(i,1))/(vet(i,2)))+%pi/2;
    elseif (vet(i,1)<=0 & vet(i,2)<0) then
        theta(i)=-atan((vet(i,1))/(vet(i,2)))+3*%pi/2;
    elseif (vet(i,1)>0 & vet(i,2)<0) then
        theta(i)=-atan((vet(i,1))/(vet(i,2)))+3*%pi/2;
```

```
    else
        theta(i)=-atan((vet(i,1))/(vet(i,2)))+%pi/2;
    end
    rt(i,2)=r(i)
    rt(i,1)=theta(i)
end

print('10', rt)
mclose(fd);
```

Bibliografia

- [1] Y. Nouailhetas: Radiações ionizantes e a vida, Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2005.
- [2] Portaria/MS/SVS nº453, de 01 de junho de 1998.
- [3] E.M. Cardoso: Radioatividade, Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2005.
- [4] M. Regler, M. Benedikt, K. Poljanc: "Medical Accelerators for Hadrontherapy with Protons and Carbon Ions (With an Introduction to the Physical Advantage of Heavy Charged - Particle Radiation)". *Report for Institut für Hochenergiephysik der ÖAW*; 2002.
- [5] O. Jäkel: Hadrontherapy: Radiotherapy using fast ion beams. In: P. Sigmund (ed.) *Ion beam Science: solved and unsolved problems*, Copenhagen , 37-57, 2006.
- [6] N. Matsufuji, A. Fukumura, M. Komori, T. Kanai, T. Kohno: Influence of fragment reaction of relativistic heavy charged particles on heavy-ion radiotherapy. *Phys. Med. Biol.*, **48**, 1605, 2003.
- [7] D. Schardt, T. Elsasser, D. Schulz-Ertner: Heavy-ion tumor therapy - physical and radiobiological benefits. *Rev Mod Phys*, **82**, 383-425, 2010.

-
- [8] D. Schulz-Ertner, H. Tsujii: Particle Radiation Therapy Using Proton and Heavier Ion Beams. *Journal of Clinical Oncology*, March 10, 2007.
- [9] G. Kraft: Tumor Therapy with Heavy Charged Particles. *Prog. Part. Nucl. Phys.*, **45**, 473-544, 2000.
- [10] http://en.wikipedia.org/wiki/Levenberg%E2%80%93Marquardt_algorithm
- [11] L. N. Burigo: Hadronterapia - simulações da contribuição de processos nucleares para o tratamento de tumores. Dissertação de mestrado IF-UFRGS, 2011.
- [12] P. Chaves: Modelo paramétrico para o controle da geometria física dos feixes de íons pesados nos procedimentos de tratamento de câncer de pulmão. Dissertação de mestrado IF-UFRGS, 2008.