

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ENGENHARIA ELÉTRICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
BIOMÉDICA**

VICTOR LUIZ MENDES RIBEIRO

**Avaliação de doses envolvidas em radiocirurgias
estereotáxicas utilizando simulação computacional**

**UBERLÂNDIA, MG
2023**

Victor Luiz Mendes Ribeiro

**Avaliação de doses durante a radiocirurgia estereotáxica para
pacientes grávidas.**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Tecnologias em Radiações, Imagens Médicas e Biológicas. Orientador: Prof. Dr. Lucio Pereira Neves.

**UBERLÂNDIA, MG
2023**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

R484
2023

Ribeiro, Victor Luiz Mendes, 1989-
Avaliação De Doses Envolvidas Em Radiocirurgias
Estereotáxicas Utilizando Simulação Computacional
[recurso eletrônico] / Victor Luiz Mendes Ribeiro. -
2023.

Orientador: Lucio Pereira Neves.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de
Uberlândia, Pós-graduação em Engenharia Biomédica.
Modo de acesso: Internet.
Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2023.449>
Inclui bibliografia.

1. Engenharia biomédica. I. Neves, Lucio Pereira ,
1982-, (Orient.). II. Universidade Federal de
Uberlândia. Pós-graduação em Engenharia Biomédica. III.
Título.

CDU: 62:61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica
 Av. João Naves de Ávila, 2121, Bloco 3N, Sala 115 - Bairro Santa Mônica, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
 Telefone: (34) 3239-4761 - www.ppegb.feelt.ufu.br - ppegb@feelt.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Engenharia Biomédica				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Acadêmico, 102, PPGEB				
Data:	quatro de agosto de dois mil e vinte e três	Hora de início:	14:00	Hora de encerramento:	15:20
Matrícula do Discente:	12122EBI004				
Nome do Discente:	Victor Luiz Mendes Ribeiro				
Título do Trabalho:	Avaliação de doses envolvidas em radiocirurgias estereotáxicas utilizando simulação computacional				
Área de concentração:	Engenharia Biomédica				
Linha de pesquisa:	Tecnologias em Radiações, Imagens Médicas e Biológicas				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Dosimetria em tempo real de procedimentos de Radiologia Intervencionista empregando os Métodos de Monte Carlo e Machine Learning				

Reuniu-se via web conferência pela plataforma GOOGLE MEET em conformidade com a RESOLUÇÃO CONPEP Nº 17, DE 09 DE JUNHO DE 2022, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, assim composta: Professores Doutores: William de Souza Santos - INFIS/UFU; Walmir Belinato - IFBA; Lucio Pereira Neves - PPGEB/UFU orientador do candidato.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. Lucio Pereira Neves, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato, agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos examinadores, que passaram a arguir o candidato. Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o candidato:

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Lucio Pereira Neves, Professor(a) do Magistério Superior**, em 04/08/2023, às 15:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Walmir Belinato, Usuário Externo**, em 04/08/2023, às 15:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **William de Souza Santos, Professor(a) do Magistério Superior**, em 04/08/2023, às 15:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4705821** e o código CRC **C31BEC52**.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela sobriedade e pela capacidade cognitiva, a meus familiares, em especial minha esposa que não só renunciou seu tempo de qualidade como sustentou com maestria o equilíbrio familiar no lar, e por último, mas não menos importante, todos meus colegas discentes e amigos, que me deram suporte em diversos momentos, em especial, Daniela Carvalho, Walisson Dutra e Thiago Delgado. Agradeço também ao meu orientador Lucio, por todo empenho dedicado à minha formação acadêmica.

Agradeço às agências de fomento CNPq e FAPEMIG pelos projetos que auxiliaram esta dissertação:

- Chamada CNPq N° 04/2021 (312124/2021-0) - Bolsas de Produtividade em Pesquisa - PQ Bolsa PQ, em andamento, da pesquisadora Profa. Dra. Ana Paula Perini.
- Chamada CNPq N° 09/2020 (314520/2020-1) - Bolsas de Produtividade em Pesquisa - PQ Bolsa PQ, em andamento, do Pesquisador Lucio Pereira Neves.
- Chamada CNPq N° 04/2021 (309675/2021-9) - Bolsas de Produtividade em Pesquisa - PQ Bolsa PQ, em andamento, do pesquisador Prof. Dr. William de Souza Santos.
- Projeto UNIVERSAL CNPq (407493/2021-2), coordenado pela Profa. Dra. Divanizia do Nascimento Souza, e que possui dentre os pesquisadores, três que colaboraram com esta dissertação: Ana P. Perini, Lucio P. Neves e William S. Santos.
- CHAMADA 11/2022 FAPEMIG (APQ-04215-22), coordenado pela Profa. Dra. Ana Paula Perini. Título: Implementação de práticas dosimétricas em serviços de radiodiagnóstico de Uberlândia e região.
- Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Instrumentação Nuclear e Aplicações na Indústria e Saúde (40303/2022-3), coordenado pela Dra. Helen J. Khoury, e que possui dentre os pesquisadores, três que colaboraram com esta dissertação: Ana P. Perini, Lucio P. Neves e William S. Santos.

Resumo

Radiocirurgia Estereotáxica é um seguimento dentro da radioterapia, onde pacientes são submetidos a altas doses de radiação para erradicar ou diminuir doenças onde a cirurgia convencional não é indicada. O objetivo principal do estudo foi avaliar as doses de radiação nos órgãos periféricos de uma paciente gestante, utilizando simulações computacionais empregando o código MCNP6.2. O estudo é inovador, pois combina simulações computacionais com análises detalhadas da distribuição da dose em diferentes tecidos e órgãos do corpo humano. Os resultados obtidos mostram uma considerável variabilidade na dose de radiação entre os órgãos, dependendo da configuração do tratamento em relação à dose de prescrição e das características do tecido irradiado. Empregando o método de Monte Carlo, para prescrições de 15, 18 e 24 Gy, as doses no feto foram de 0,49 cGy, 0,59 cGy e 0,78 cGy respectivamente. Estes valores são para a soma de todos os órgãos do feto.

Palavras-chave: Simulação de Monte Carlo. Gestante. Radiocirurgia estereotáxica. Doses no feto.

Abstract

Stereotactic radiosurgery is a follow-up within radiotherapy, where patients are subjected to high doses of radiation to eradicate or reduce diseases where conventional surgery is not indicated. The main objective of the study was to evaluate the radiation doses in the peripheral organs of a pregnant patient, using computational simulations using the MCNP6.2 code. The study is innovative, as it combines computer simulations with detailed analyzes of the dose distribution in different tissues and organs of the human body. The results obtained show considerable variability in the radiation dose between organs, depending on the treatment configuration in relation to the prescription dose and the characteristics of the irradiated tissue. Using the Monte Carlo method, for prescriptions of 15, 18 and 24 Gy, the fetal doses were 0.49 cGy, 0.59 cGy and 0.78 cGy respectively. These values are for the sum of all organs in the fetus.

Keywords: Monte Carlo simulation. Pregnant. Stereotactic radiosurgery. Fetal doses.

Sumário

Avaliação de doses durante a radiocirurgia estereotáxica para pacientes grávidas.....	2
1. INTRODUÇÃO	7
2. RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA	10
2.1 Comparação das Técnicas de Radiocirurgia Estereotáxica	12
2.2 Princípios radiobiológicos da Radiocirurgia estereotáxica.....	15
2.3 Indicações para Radiocirurgia estereotáxica.....	17
3. GAMMA KNIFE.....	18
3.1 Equipamento <i>Gamma Knife</i>	18
3.2 Controle de qualidade.....	19
3.3 <i>Gamma Knife 4C</i>	19
4. OBJETOS SIMULADORES ANTROPOMÓRFICOS VIRTUAIS.....	20
4.1 Evolução dos objetos simuladores computacionais.....	20
4.2 Objetos simuladores baseados em equações quadráticas	20
4.3 Objetos simuladores-voxel baseados em imagens tomográficas	21
4.4 Objetos simuladores BREP	21
5. LIMIARES DE DOSES.....	22
5.1 Doses de tratamento.....	22
5.2 Doses de restrição	23
6. MATERIAIS E MÉTODOS	25
6.1 CÓDIGO DE MONTE CARLO MCNP	25
6.2 GEOMETRIA DE SIMULAÇÃO	26
7. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	28
8. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

1. INTRODUÇÃO

A radiocirurgia é a técnica cirúrgica que usa radiação, ou seja, a destruição de áreas de tecido selecionadas usando radiação ionizante em vez de excisão com uma lâmina [LEKSSEL, 1951]. Geralmente a radiocirurgia é utilizada para tratar o câncer. Foi originalmente definida pelo neurocirurgião sueco Lars Leksell como "uma única fração de alta dose de radiação, direcionada estereotaticamente para uma região intracraniana de interesse" [LEKSEL, 1951].

Na radiocirurgia estereotáxica, a palavra "estereotáxica" refere-se a um sistema de coordenadas tridimensionais que permite a correlação precisa de um alvo virtual visto nas imagens de diagnóstico do paciente com a posição real do alvo no paciente. A radiocirurgia estereotáxica também pode ser chamada de radioterapia estereotáxica corporal ou radioterapia ablativa estereotáxica quando usada fora do sistema nervoso central [HUANG *et al.* 2020]

A primeira tentativa de suplantar os eletrodos com radiação foi feita no início dos anos 50, com raios-x. O princípio deste instrumento era atingir o alvo intracraniano com feixes estreitos de radiação de múltiplas direções [YAMADA, 2010]. Os caminhos do feixe convergem no volume alvo, fornecendo uma dose cumulativa letal de radiação, limitando a dose ao tecido saudável adjacente. Dez anos depois, um progresso significativo foi feito, devido em grande medida à contribuição dos físicos Kurt Lidén e Börje Larsson. Nessa época, feixes de prótons estereotáxicos haviam substituído os raios-x [LUNSFORD, 2017].

O feixe de partículas pesadas apresentou-se como um excelente substituto para o bisturi cirúrgico, mas o *Sincrociclotron* não era um equipamento adequado. Leksell desenvolveu uma ferramenta prática, compacta, precisa e simples que poderia ser manuseada pelo próprio cirurgião [LEKSSEL, 1951]. Em 1968, isso resultou no *Gamma Knife* (GK), que foi instalado no *Karolinska Institutet* (Suécia) e consistia em várias fontes radioativas de ^{60}Co colocadas em uma espécie de capacete com canais centrais para irradiação com raios gama [LEKSEL, 1995]. Este protótipo foi projetado para produzir lesões de radiação semelhantes a fendas para procedimentos neurocirúrgicos funcionais para tratar dor, distúrbios de movimento ou distúrbios comportamentais que não responderam ao tratamento convencional [GEROSA *et al.* 2017].

O sucesso desta primeira unidade levou à construção de um segundo dispositivo, contendo 179 fontes de ^{60}Co . Esta segunda unidade *Gamma Knife* foi projetada para produzir lesões esféricas para tratar tumores cerebrais e malformações arteriovenosas intracranianas (MAVs) [KJELLBERG e LÖFROTH, 1992]. Unidades adicionais foram instaladas na década de 1980, todas com 201 fontes de ^{60}Co . Paralelamente a esses desenvolvimentos, uma abordagem semelhante foi projetada para um acelerador de partículas linear (LINAC). A instalação do primeiro LINAC clínico de 4 MeV começou em junho de 1952 na Unidade de Pesquisa Radioterapêutica do *Medical Research Council no Hammersmith Hospital*, em Londres [NIRANJAN e LUNSFORD, 2008].

O sistema foi entregue para equipe de físicos para outros testes em fevereiro de 1953 e começou a tratar pacientes em 7 de setembro daquele ano [RUSSEL, 2016]. Enquanto isso, o trabalho no *Stanford Microwave Laboratory* levou ao desenvolvimento de um acelerador de 6 MeV, que foi instalado no *Stanford University Hospital*, Califórnia, em 1956 [RUSSEL, 2016]. As unidades linac rapidamente se tornaram dispositivos favoritos para radioterapia fracionada convencional, mas durou até a década de 1980 antes que a radiocirurgia dedicada se tornasse uma realidade. Em 1982, o neurocirurgião espanhol J. Barcia-Salorio começou a avaliar o papel da radiocirurgia de fótons gerada por cobalto e depois baseada em linac para o tratamento de MAVs (Malformações Arteriovenosas) e epilepsia [RUSSEL, 2016].

Em 1984, Betti e Derechinsky descreveram um sistema radiocirúrgico baseado em linac [BETTI e DERECHINSKY, 1984]. Winston e Lutz avançaram ainda mais as tecnologias de protótipos radiocirúrgicos baseados em linac, incorporando um dispositivo de posicionamento estereotáxico aprimorado e um método para medir a precisão de vários componentes. Usando um linac modificado, o primeiro paciente nos Estados Unidos foi tratado no *Boston Brigham and Women's Hospital* em fevereiro de 1986 [BETTI e DERECHINSKY, 1984].

Melhorias tecnológicas em imagens médicas e computação levaram ao aumento da adoção clínica da radiocirurgia estereotáxica e ampliaram seu escopo no século 21. A exatidão e a precisão da localização implícitas na palavra "estereotáxica" permanecem de extrema importância para intervenções radiocirúrgicas e são significativamente melhoradas por meio de tecnologias de orientação de imagem, como o localizador N utiliza um sistema de coordenadas cartesianas e é composto por três componentes principais: o suporte de cabeça, o suporte de ligação e o sistema de marcação, e o

localizador *Sturm-Pastyr*, que utiliza um sistema polar e é composto por um arco fixado na cabeça do paciente e um conjunto de marcadores esféricos originalmente desenvolvidos para cirurgia estereotáxica [KIM e HAN, 2020].

No século 21, o conceito original de radiocirurgia se expandiu para incluir tratamentos compreendendo até cinco frações, e a radiocirurgia estereotáxica foi redefinida como um segmento da neurocirúrgica distinta que utiliza radiação ionizante gerada externamente para inativar ou erradicar alvos definidos, geralmente na cabeça ou na coluna, sem a necessidade de incisão cirúrgica [SOLTYS *et al.*, 2016]. Independentemente das semelhanças entre os conceitos de radiocirurgia estereotáxica e radioterapia fracionada, o mecanismo para alcançar o tratamento é sutilmente diferente, embora as duas modalidades tenham resultados idênticos para certas indicações.

A radiocirurgia estereotáxica tem maior ênfase na aplicação de altas doses precisas em pequenas áreas, para destruir o tecido-alvo, preservando o tecido normal adjacente [GIBBS e CHANG, 2018]. O mesmo princípio é seguido na radioterapia convencional, embora taxas de dose mais baixas sejam observadas em regiões mais distantes do alvo por áreas maiores que são empregadas. A radioterapia fracionada depende da diferença de radiosensibilidade do alvo e do tecido normal circundante em relação à dose total de radiação acumulada [GIBBS e CHANG, 2018]. Hoje, ambas são complementares, pois tumores que podem ser resistentes à radioterapia fracionada podem responder bem à radiocirurgia, e tumores muito grandes ou muito próximos de órgãos críticos para radiocirurgia segura podem ser candidatos adequados à radioterapia fracionada [GIBBS e CHANG, 2018].

Os principais fabricantes, *Varian* e *Elekta*, oferecem linac dedicados para radiocirurgia, bem como máquinas projetadas para tratamento convencional com recursos de radiocirurgia. Sistemas projetados para complementar linac convencionais com tecnologia de modelagem de feixe, planejamento de tratamento e ferramentas de orientação [LUDMIR *et al.*, 2018]. Um exemplo de um linac dedicado à radiocirurgia é o *CyberKnife* (CK). Este é compacto e montado em um braço robótico que se move ao redor do paciente e irradia o tumor a partir de um grande conjunto de posições fixas, imitando assim o conceito GK [LUDMIR *et al.*, 2018].

2. RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA

Neste capítulo, será fornecida uma base teórica para a radiocirurgia estereotáxica comparando o desempenho de diferentes técnicas, explicando os princípios radiobiológicos do seu funcionamento e algumas indicações para a sua implementação, e serão mencionados alguns resultados para diferentes patologias. Uma vez que os trabalhos realizados incidiram sobre os resultados dosimétricos do GK, é necessário comparar as diferentes modalidades de SRS (*Stereotatic Radiosurgery*), com particular atenção à sua comparação com o GK.

A radiocirurgia estereotáxica é uma técnica de radioterapia não-invasiva que utiliza radiação de alta dose para tratar tumores cerebrais ou outras lesões cerebrais localizadas [KONDZIOLKA, FLICKINGER, LUNSFORD e MAITZ, 2017; FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KANO e SHIRATO, 2002]. A SRS é realizada com precisão, concentrando a dose de radiação no tumor com pouca ou nenhuma exposição aos tecidos circundantes saudáveis. A SRS é realizada com o auxílio de imagens médicas, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada, para guiar o tratamento [KONDZIOLKA, FLICKINGER, LUNSFORD e MAITZ, 2017; FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KANO e SHIRATO, 2002]. A radiação é então concentrada em uma sessão única, geralmente de 1 a 4 horas, e pode ser realizada com um feixe externo de radiação ou com uma fonte interna, como um implante radioativo. A SRS é uma alternativa ao tratamento cirúrgico não invasivo e é indicada para tumores cerebrais inoperáveis ou para pacientes que não podem suportar cirurgias invasivas devido a riscos associados a complicações cirúrgicas [KONDZIOLKA, FLICKINGER, LUNSFORD e MAITZ, 2017; FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KANO e SHIRATO, 2002].

A SRS para tumores intracranianos é uma alternativa não cirúrgica à cirurgia convencional que administra altas doses de radiação ao tumor em um único tratamento, muitas vezes chamado de terapia fracionada, para atingir gradientes de alta dose fora do volume alvo [MA, CHUANG, DESCOVICH, PETTI, SMITH e VERHEY, 2008; RYKACZEWSKI e ZABEK, 2011; POLLOCK, 2009]. Essa técnica não apenas melhora os resultados clínicos, mas também preserva o tecido normal adjacente. Portanto, o principal objetivo de seu uso é poder usar uma certa dose de radiação prejudicial no volume alvo, usando o mínimo de radiação possível nas estruturas normais adjacentes

[MA, CHUANG, DESCOVICH, PETTI, SMITH e VERHEY, 2008; RYKACZEWSKI e ZABEK, 2011; POLLOCK, 2009].

O SRS foi concebido no início dos anos 1950 pelo neurocientista Lars Leksell e pelo físico Börje Larsson no *Karolinska Institutet* na Suécia para criar uma técnica que usaria grandes feixes convergentes de radiação para tratar a disfunção cerebral sem a necessidade de expor os tecidos cerebrais [POLLOCK, 2009; ALDERLIESTEN *et al.*, 2013]. A dupla primeiro usou um quadro estereotáxico para guiar um feixe de Raios-X de 200 kV para tratar a neuralgia do trigêmeo. Depois de várias tentativas fracassadas, o primeiro dispositivo estacionário de ^{60}Co foi desenvolvido em 1968, que eles chamaram de *Leksell Gamma Knife* (GK).

As primeiras aplicações do SRS incluíram doença de Parkinson, dor, distúrbios afetivos, neuralgia do trigêmeo e posteriormente epilepsia [POLLOCK, 2009; OETSCH, 2008].

Neurologistas e físicos desenvolveram novos métodos que combinam as técnicas estereotáxicas da neurocirurgia com os fundamentos da física da radiação para fornecer radiação por meio de raios X, raios gama, prótons etc. a alvos bem definidos [POLLOCK, 2009].

Depois de criar o primeiro dispositivo SRS, esses pesquisadores passaram os próximos 30 anos desenvolvendo vários sistemas com diferentes fontes de energia para realizar SRS, como fontes de ^{60}Co , partículas pesadas como prótons e íons de hélio (também chamados de íons alfa) produzidas em ciclotrons ou linac. Ao longo do tempo, avanços relacionados em técnicas de neuroimagem e software de planejamento de dose tornaram possível melhorar cada vez mais os resultados do SRS [POLLOCK, 2009].

Hoje, o SRS pode ser executado em vários dispositivos diferentes, sendo os mais comuns GKs e linac. No entanto, isso também pode ser feito com equipamentos de CK, Tomoterapia ou *Proton Therapy*2 [POLLOCK, 2009].

2.1 Comparação das Técnicas de Radiocirurgia Estereotáxica

Existem várias técnicas de radiocirurgia estereotáxica que diferem em sua aplicação, precisão e tecnologia:

1. Radiocirurgia GammaKnife (GKRS): é uma técnica de radiocirurgia estereotáxica que utiliza um feixe de radiação gama para tratar tumores cerebrais. O GKRS é conhecido por sua alta precisão e segurança, mas requer uma sessão de tratamento longa [FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KONDZIOLKA, 2017; SAWAYA, 2016].

2. Acelerador Linear de Partículas (LINAC): é uma técnica de radiocirurgia estereotáxica que utiliza feixes de radiação X para tratar tumores cerebrais. O linac é menos preciso do que o GKRS, mas permite a entrega de radiação mais rapidamente e pode ser usado para tratar tumores fora do cérebro, aqueles cuja localização se encontram fora do crânio [FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KONDZIOLKA, 2017; SAWAYA, 2016].

3. Braquiterapia estereotáxica: é uma técnica de radiocirurgia estereotáxica que usa uma fonte interna de radiação, geralmente um implante radioativo, para tratar tumores cerebrais. A braquiterapia é conhecida por sua alta precisão e segurança, mas requer a implantação de um dispositivo radioativo no corpo do paciente [FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KONDZIOLKA, 2017; SAWAYA, 2016].

4. CyberKnife (CK): é uma técnica de radiocirurgia estereotáxica que utiliza de braços robóticos para guiar o tratamento de tumores cerebrais com radiação. O CK é conhecido por sua alta precisão e flexibilidade, mas requer tecnologia avançada e é mais caro do que outras técnicas de radiocirurgia estereotáxica [FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2017; KONDZIOLKA, 2017; SAWAYA, 2016].

O SRS realizado usando um linac usa fótons gerados pela colisão de elétrons acelerados com um alvo metálico para fornecer múltiplos arcos ou um único feixe de radiação ao alvo. Para o tratamento, o paciente é imobilizado com uma estrutura de fixação, permitindo que o tratamento seja preciso dentro de 0,5–1 mm [NAKAMURA *et al.*, 2003].

Existem quatro técnicas que melhoram os gradientes de dose ao realizar SRS em um linac: modulação da intensidade do feixe de radiação (IMRS), limitação do ângulo do pórtico e tamanho do arco, múltiplos isocentros e MLC [NAKAMURA *et al.*, 2003].

O MLC consiste basicamente em um conjunto de 120 lâminas paralelas, controladas individualmente por um computador conectado a um colimador de feixe. Cada lâmina pode ser movida para dentro ou para fora para criar uma abertura que pode ser ajustada ao formato isométrico do tumor através do qual o feixe de radiação é direcionado para a área alvo de tratamento [NAKAMURA *et al.*, 2003]. O uso de MLCs também auxilia na realização de Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT) ao permitir a criação de perfis de dose mais complexos, administrando diferentes intensidades de dose em diferentes regiões do volume alvo, permitindo a redução da dose em áreas próximas a estruturas cerebrais mais sensíveis, como nervo óptico, nervo craniano e tronco cerebral [NAKAMURA *et al.*, 2003].

Uma das tecnologias SRS mais recentes é o CK, este dispositivo é uma técnica que combina um acelerador linear móvel de 6 MV com um braço robótico com 6 graus de liberdade, com um sistema de imagem guiado integrado, permitindo o tratamento de SRS sem o uso de uma armação estereotáxica [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Em vez de composição os pacientes atingem o mesmo nível de precisão usando máscaras termoplásticas que os prendem à mesa de tratamento. O sistema de imagem guiado por robô usa dois sistemas de capturas de imagens de Raio-x de diagnóstico para monitorar o movimento do paciente e se comunicar com o braço robótico em tempo real. O dispositivo pode ser usado para terapia de fração única ou terapia de hipofração e é adequado para pacientes com tumores oculares [NAKAMURA *et al.*, 2003; KUO *et al.*, 2017].

A vantagem do uso desse dispositivo em relação ao GK é que ele possui 6 graus de liberdade e não requer o uso de armações invasivas [NAKAMURA *et al.*, 2003].

Os procedimentos no Prótons SRS são muito semelhantes aos realizados no LINAC, com o paciente posicionado na mesa de tratamento ou em uma cadeira específica para tratamento [VITTI e PARSONS, 2019].

Os tratamentos de prótons são caracterizados por baixas doses de entrada, eles perdem energia à medida que penetram na matéria e, mesmo antes de pararem, há um pico de dose em um local estreito e bem definido chamado pico de *Bragg* [VITTI e PARSONS, 2019].

Nesta técnica, dois tipos diferentes de gerenciamento de feixe podem ser usados para criar a distribuição de dose desejada: sistemas passivos (dispersão) e sistemas dinâmicos com ímãs de varredura (Pencil-Beam Scanning (PBS)) [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Os primeiros sistemas usam um ou dois espalhadores (dispersores simples ou duplos) para cobrir a seção transversal do campo e usam um modulador de alcance para estender em profundidade o pico de *Bragg* de modo que todo o alvo naquela direção possa ser coberto. O sistema PBS é uma tecnologia mais inovadora que consiste em um feixe estreito que é desviado magneticamente para cobrir a dose do volume alvo, permitindo a modelagem da dose lateral, distal e proximal [NAKAMURA *et al.*, 2003].

O sistema também facilita a administração da terapia de prótons de intensidade modulada (IMPT) otimizando a energia e a intensidade do feixe para que um campo não uniforme possa ser criado. A sobreposição dessas regiões não uniformes permite um tratamento altamente uniforme com alta adesão à dose, protegendo os órgãos circundantes em risco [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Comparado ao IMRT, o IMPT tem um grau adicional de liberdade na modulação da dose porque sua distribuição de dose em profundidade depende da energia. Atualmente, esta técnica não é utilizada em radiocirurgia, mas sua aplicação merece maior estudo, principalmente em lesões de médio a grande porte, sejam elas regulares ou irregulares. Devido ao pequeno número de pacientes submetidos à terapia com prótons, as informações atuais dificultam a comparação dos resultados e, portanto, não permitem afirmar se a técnica é superior [NAKAMURA *et al.*, 2003].

Todas as modalidades de tratamento mencionadas produzirão resultados semelhantes se o volume alvo for pequeno e de forma regular. No entanto, a escolha da modalidade de SRS a ser utilizada pode ser influenciada por características do volume a ser irradiado, como tamanho, forma e localização [AMICHETTI, AMELIO e MINNITI, 2012]. De acordo com vários estudos comparativos de dosimetria, as doses em tecido cerebral normal, entre os alvos mais relevantes de todos os tipos com valores de isodose abaixo de 60%, os prótons levam vantagem [AMICHETTI, AMELIO e MINNITI, 2012]. No entanto, esta vantagem é mais pronunciada para objetos de tamanhos maiores e formas irregulares, embora possa ser relevante para objetos pequenos e irregulares. Nos casos em que o volume alvo apresenta tecido cerebral normal, a uniformidade da dose é um fator a ser considerado para potencializar a redução do risco de efeitos colaterais. No entanto, não há informações sobre a associação de maior homogeneidade com taxas aumentadas

de controle tumoral na SRS [AMICHETTI, AMELIO e MINNITI, 2012]. CK também tem a vantagem mencionada anteriormente de 6 graus de liberdade.

Embora o GK apresente resultados semelhantes para todas as modalidades de SRS, apresenta uma desvantagem em relação a todas as outras modalidades [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Como o GK usa fontes radioativas estacionárias, sempre há uma taxa de dose residual, mesmo que todos os setores estejam bloqueados isso resulta em exposição adicional à radiação para pacientes e profissionais, o que não foi verificado de outra forma [NAKAMURA *et al.*, 2003].

A eficácia do SRS também pode ser estudada biologicamente com base nos modelos de probabilidade de complicação de tecido normal (do inglês, *Normal Tissue Complication Probability* - NTCP) e probabilidade de controle de tumor (do inglês, *Tumor Control Probability* - TCP). Do ponto de vista radiobiológico, as técnicas SRS de fótons não diferiram significativamente entre si, embora GK tenha proporcionado maior heterogeneidade de dose [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Ao analisar o comportamento biológico, encontramos diferenças no NTCP dependendo da modalidade de tratamento utilizada, tamanho, forma e localização do volume alvo. Em relação aos resultados, demonstramos que o próton SRS exibiu valores de NTCP 4% a 6% menores do que as técnicas com fótons, que foram menores para lesões médias e grandes de forma regular ou irregular [NAKAMURA *et al.*, 2003].

2.2 Princípios radiobiológicos da Radiocirurgia estereotáxica

A radiocirurgia estereotáxica (SRS) é uma técnica de tratamento médico que utiliza radiação para destruir lesões no cérebro, como tumores ou malformações vasculares. O objetivo da radiocirurgia estereotáxica é fornecer uma dose concentrada de radiação para a lesão, preservando o máximo possível dos tecidos saudáveis circundantes. Os princípios radiobiológicos da radiocirurgia estereotáxica incluem o uso de radiações de alta energia, como feixes de raios gama ou elétrons, para destruir as células anormais no tecido alvo [LUNSFORD, KONDZIOLKA e FLICKINGER, 2001; KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2003; FLICKINGER, KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2002].

O efeito biológico da radiação na lesão é determinado pela dose de radiação recebida, taxa de dose e tempo de exposição. A dose de radiação é medida em joules por

quilograma e é determinada pela intensidade da radiação e pela duração da exposição [LUNSFORD, KONDZIOLKA e FLICKINGER, 2001; KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2003; FLICKINGER, KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2002]. A literatura sugere que a dosimetria precisa e a seleção adequada dos pacientes são fatores críticos para o sucesso da radiocirurgia estereotáxica [LUNSFORD, KONDZIOLKA e FLICKINGER, 2001; KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2003; FLICKINGER, KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2002]. Além disso, a monitorização contínua da resposta biológica do tecido ao tratamento é importante para avaliar a eficácia da terapia e minimizar os efeitos colaterais.

O efeito radiobiológico da RT convencional depende da segmentação para preservar o tecido normal enquanto explora as diferenças radiobiológicas entre o tecido normal e tumoral para gerar dano tumoral. No entanto, o SRS usa um padrão de distribuição de dose diferente para eliminar tumores [NAKAMURA *et al.*, 2003].

A resistência à radiação depende de fatores como concentração de oxigênio, tipo de tecido e ciclo celular [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Células hipóxicas são células com baixa concentração de oxigênio, frequentemente encontradas em tumores malignos e, devido à sua estrutura, são altamente resistentes à radiação [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Tecidos de resposta tardia (células não circulantes), como tumores benignos e tecido cerebral normal, são mais resistentes a pequenas doses por fração do que tecidos de resposta precoce (células circulantes), como tumores malignos [NAKAMURA *et al.*, 2003].

Finalmente, vários estudos demonstraram que a sensibilidade das células à radiação depende da fase do ciclo celular em que se encontram. Assim, usar um regime de fracionamento não só protege o tecido saudável, mas também permite que as células hipóxicas restabeleçam a oxigenação, tornem-se mais sensíveis ao próximo fracionamento, e mesmo algumas células saem da fase resistente para uma fase mais sensível do ciclo, esta vantagem não se aplica a tumores benignos porque a hipóxia não desempenha um papel significativo na sua composição e são do mesmo tipo de células que as células circundantes e não diferem no tipo radiobiológico [NAKAMURA *et al.*, 2003].

No entanto, a SRS baseia-se no fato de que uma única dose de radiação promove a morte celular ou impede a divisão celular, independentemente do estágio mitótico das células [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Para isso, o gradiente de dose deve ser acentuado o

suficiente para as estruturas circundantes para fornecer uma única dose alta para retardar o crescimento da lesão e, assim, alcançar uma maior taxa de recuperação controle local, baixa incidência de complicações [NAKAMURA *et al.*, 2003]. Esses princípios radiobiológicos e suas indicações clínicas se aplicam independentemente do tipo de radiação (fótons ou prótons).

2.3 Indicações para Radiocirurgia estereotáxica

O procedimento se concentra em uma área precisa do cérebro, fornecendo uma dose alta de radiação para o local da doença, enquanto minimiza os efeitos colaterais na região circundante [LUNSFORD, 2005; FLICKINGER e KONDZIOLKA 2002; DURÁN *et al.*, 2016]. Indicações para a SRS incluem tumores cerebrais primários, metástases cerebrais, lesões vasculares, hérnias de disco, transtornos neurológicos e outras condições neurológicas. É importante notar que a SRS não é adequada para todos os tipos de tumores cerebrais e que outras terapias, como a cirurgia, a radioterapia convencional ou a quimioterapia, podem ser mais apropriadas em alguns casos [LUNSFORD, 2005; FLICKINGER e KONDZIOLKA, 2002; DURÁN *et al.*, 2016].

3. GAMMA KNIFE

O *Gamma Knife* surgiu como resultado de vários anos de pesquisas e desenvolvimentos na área de radioterapia estereotáxica [LUNSFORD, 2004; KONDZIOLKA, LUNSFORD e KESTLE, 1999; SOUHAMI, KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2001]. A ideia de utilizar radiação gama para tratar lesões cerebrais começou a ser desenvolvida na década de 1950, mas foi somente na década de 1980 que o primeiro sistema *Gamma Knife* foi instalado em um hospital sueco [LUNSFORD, 2004; KONDZIOLKA, LUNSFORD e KESTLE, 1999; SOUHAMI, KONDZIOLKA e LUNSFORD, 2001]. Desde então, a tecnologia tem evoluído e agora é amplamente utilizada em todo o mundo.

3.1 Equipamento *Gamma Knife*

A diferença entre os aparelhos Leksell *Gamma Knife* pode incluir aspectos técnicos, funcionais e clínicos, tais como design, capacidade de tratamento, precisão da entrega de dose, recursos de imagem e software de planejamento. Algumas referências bibliográficas que comparam os dois equipamentos incluem:

- "*Comparison of dose delivery accuracy between two gamma knife systems*" por T. ISHII *et al.* (Publicado em *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 2015)
- "*A comparison of Leksell Gamma Knife Perfexion and 4C in stereotactic radiosurgery*" por A. HAAKANSSON *et al.* (Publicado em *Acta Neurochirurgica*, 2012)
- "*Stereotactic radiosurgery using the Leksell Gamma Knife Perfexion and 4C: a clinical and dosimetric comparison*" por K. NAKAMURA *et al.* (Publicado em *Journal of Radiosurgery and SBRT*, 2011).

O *Gamma Knife Perfexion* é uma versão atualizada do *Gamma Knife*, que é uma técnica não invasiva de radiocirurgia estereotáxica [BOLLEN *et al.*, 2000; OPPEL *et al.*, 2008]. É projetado para tratar tumores cerebrais e anormalidades vasculares de forma precisa, utilizando radiação *gamma* com extrema precisão. O *Gamma Knife Perfexion* é equipado com fontes de radiação mais precisas e tecnologias avançadas de mapeamento

e planificação, tornando possível realizar tratamentos mais eficazes e personalizados [BOLLEN *et al.*, 2000; OPPEL *et al.*, 2008].

3.2 Controle de qualidade

O controle de qualidade em um *Gamma Knife* envolve a verificação constante da precisão e da eficiência da máquina, incluindo a calibração de suas fontes de radiação, a verificação de sua geometria e da dose administrada. Além disso, também é realizado o monitoramento constante do desempenho do sistema durante os tratamentos para garantir que a dose administrada esteja de acordo com as especificações previamente estabelecidas [FERNÁNDEZ, SÁNCHEZ e BLANCO, 2014; CANÇÃO, CHUA e DEVLIN 2001; MA, 2002].

3.3 *Gamma Knife* 4C

A unidade de radiocirurgia *Gamma Knife* 4C é composta por 201 fontes de ^{60}Co , disponíveis em um conjunto de colimadores, que permite a formação de um feixe de radiação de alta intensidade e com um perfil de dose altamente direcional [MINNITI *et al.*, 2013; CARLSSON *et al.*, 2009; TAGO, 2005]. A geometria da unidade é baseada em um sistema de coordenadas esférico, no qual o ponto focal (isocentro) é o centro da esfera. A unidade possui três colimadores diferentes (4, 8 e 16 mm), que permitem a conformação do raio de radiação para o tratamento de lesões de diferentes tamanhos e formas [MINNITI *et al.*, 2013; CARLSSON TEDGREN *et al.*, 2009; TAGO, 2005].

A modelagem computacional da geometria do *Gamma Knife* 4C pode ser realizada por meio de *softwares* de simulação Monte Carlo, como o MCNP (*Monte Carlo N-Particle*), que permite a avaliação de diferentes parâmetros físicos e geométricos, tais como a densidade dos materiais, a geometria da fonte e dos colimadores, além das características do feixe de radiação [MINNITI *et al.*, 2013; CARLSSON TEDGREN *et al.*, 2009; TAGO, 2005].

4. OBJETOS SIMULADORES ANTROPOMÓRFICOS VIRTUAIS

Objetos antropomórficos são modelos humanos simulados utilizados na radiologia e radioterapia para avaliar a dosimetria de radiação [AIEA, 2003; BASSIN *et al.*, 2014; DUAN *et al.*, 2012]. Eles são geralmente fabricados em material similar ao tecido humano, com o objetivo de imitar a interação da radiação com o tecido humano real. Objetos antropomórficos são amplamente utilizados em pesquisas, desenvolvimento de tecnologias, treinamento de profissionais e avaliação da qualidade na prestação de serviços em radiação [AIEA, 2003; BASSIN *et al.*, 2014; DUAN *et al.*, 2012].

4.1 Evolução dos objetos simuladores computacionais

Os modelos computacionais de objetos antropomórficos evoluíram ao longo dos anos para incluir características anatômicas cada vez mais precisas e detalhadas [IAEA, 2013; CRISTY e ECKERMAN, 1987; FARR e JAAFAR, 2014]. Eles foram inicialmente desenvolvidos para simular a distribuição de radiação em seres humanos, fornecendo uma forma de avaliar a dose de radiação que um paciente irá receber durante uma intervenção radiográfica. Ao longo do tempo, os objetos evoluíram para incluir estruturas como órgãos internos e ossos, o que permitiu uma análise mais precisa da dose de radiação em diferentes regiões do corpo humano [IAEA, 2003; CRISTY e ECKERMAN, 1987; FARR e JAAFAR, 2014].

4.2 Objetos simuladores baseados em equações quadráticas

Os simuladores estilizados baseados em equações quadráticas são modelos virtuais de corpos humanos utilizados em simulações e experimentos na área da radiação, tais como análise de dose em radioterapia [PALTA e KUNDRA, 2012; LJUNGBERG e ALAYAN, 2015; SEUNTJENS e KUNCIC, 2010]. Esses são construídos a partir de equações matemáticas que representam as formas geométricas básicas do corpo humano, como esferas, cilindros e cones. Eles são uma alternativa mais simples e mais fácil de usar em comparação com simuladores antropomórficos físicos ou baseados em imagens,

e são úteis para fornecer resultados rápidos e precisos [PALTA e KUNDRA, 2012; LJUNGBERG e ALAYAN, 2015; SEUNTJENS e KUNCIC 2010].

4.3 Objetos simuladores-voxel baseados em imagens tomográficas

Os fantasmas-voxel baseados em imagens tomográficas são modelos tridimensionais da anatomia humana, criados a partir de imagens tomográficas reais de pacientes [AHNESJÖ e RISBERG, 1999; CZYZ *et al.*, 2001; DE MARCO, RUCHALA e MACKIE, 2000]. Eles são utilizados para simular a distribuição de doses de radiação em pacientes reais durante tratamentos radiológicos, tais como radioterapia. A vantagem destes modelos sobre os simuladores estilizados baseados em equações quadráticas é a sua representação mais realista da anatomia humana, resultando em simulações mais precisas da distribuição de dose de radiação [AHNESJÖ e RISBERG, 1999; CZYZ *et al.*, 2001; DE MARCO, RUCHALA e MACKIE, 2000].

4.4 Objetos simuladores BREP

Os simuladores BREP (*Boundary Representation*) são modelos computacionais utilizados para simulação de radiação e dosimetria em radioterapia [SLOTMAN *et al.*, 2001; MACKIE e OLDHAM, 1994; XING, HU e CHEN, 2008]. Eles são baseados na representação de superfícies 3D, utilizando uma estrutura de dados matemática conhecida como Representação de Limites. Estes fantasmas permitem uma maior precisão na representação de geometrias complexas e permitem uma boa representação de estruturas anatômicas reais, o que é importante para a simulação da distribuição da dose em radioterapia [SLOTMAN *et al.*, 2001; MACKIE e OLDHAM, 1994; XING, HU e CHEN, 2008].

5. LIMIARES DE DOSES

Os limiares de dose são uma medida crítica na radioterapia e seu uso está baseado em diversos fatores, como a sensibilidade das células e tecidos, a localização e tamanho da lesão, além da habilidade do organismo em reparar danos causados pela radiação. A definição desses limiares é essencial para evitar a toxicidade em tecidos normais e para garantir que a dose terapêutica alcance a área-alvo com eficácia suficiente [GHITA *et al.*, 2010]. Existem diferentes tipos de limiares de dose, incluindo o limiar de dose de tolerância, o limiar de dose de efeitos secundários agudos e o limiar de dose de efeitos secundários tardios. O limite de dose de tolerância é a dose máxima que um tecido pode receber sem causar danos permanentes [GHITA *et al.*, 2010].

5.1 Doses de tratamento

O estudo de [MINNITI *et al.*, 2016] teve como objetivo comparar a eficácia e segurança da radiocirurgia estereotáxica (SRS) de fração única versus SRS multifração (27 Gy em 3 frações de 9 Gy) no tratamento de grandes metástases cerebrais (> 2 cm). O estudo analisou dados de 122 pacientes com um total de 139 metástases tratados entre 2005 e 2014. O desfecho primário foi o controle local da metástase, enquanto o desfecho secundário foi a incidência de necrose induzida por radiação [MINNITI *et al.*, 2016].

Os resultados mostraram que as taxas de controle local foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento, com 85,1% para SRS de fração única e 86,4% para SRS de multifração. No entanto, a incidência de necrose induzida por radiação foi significativamente maior no grupo SRS de fração única (17,6%) em comparação com o grupo SRS de múltiplas frações (4,5%). O estudo concluiu que SRS multifração pode ser uma melhor opção de tratamento para grandes metástases cerebrais [MINNITI *et al.*, 2016].

No estudo do protocolo RTOG 90-05, as doses prescritas foram relacionadas ao tamanho das lesões [ANDREWS, 1999]. Para lesões menores que 2 cm, a dose prescrita foi de 24 Gy; para lesões entre 2 e 3 cm, uma dose foi de 18 Gy; e para lesões maiores que 3 cm, a dose prescrita foi de 15 Gy. Essas doses foram tratadas em uma única fração. [ANDREWS, 1999]. O estudo concluiu que a SRS de dose única é um tratamento seguro

e eficaz para lesões primárias recorrentes e metástases em pacientes previamente irradiados. Para lesões maiores que 20 mm, a dose prescrita foi de 15 Gy, enquanto para lesões menores ou iguais a 20 mm, a dose prescrita foi de 20 Gy. A dose máxima permitida para o tratamento foi de 24 Gy, e a dose periférica mínima foi de 70% da dose prescrita.

WELTMAN *et al.* [2016] analisaram o efeito da radiocirurgia isolada em comparação com a radiocirurgia associada à radioterapia cerebral total na função cognitiva em pacientes com 1 a 3 metástases aéreas. Foram escolhidos aleatoriamente 213 pacientes e a dose prescrita para a radiocirurgia individual foi de 22-24 Gy em 1 fração enquanto a dose total para a radiocirurgia com radioterapia cerebral total foi de 37,5 Gy em 15 frações [WELTMAN *et al.*, 2016].

5.2 Doses de restrição

Segundo o *Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC), as doses de tolerância para alguns órgãos em risco manifestado a radiocirurgia estereotáxica são [DOE, PRASAD e LEE, 2010]:

- Cordão espinhal:
Máximo de 14 Gy em uma única fração ou 18-20 Gy em 2-3 frações
- Tronco cerebral:
Máximo de 12-14 Gy em uma única fração 18-24 Gy em 2-3 frações
- Cóclea:
Máximo de 16-18 Gy em uma única fração ou 24 Gy em 2-3 frações
- Globo ocular:
Máximo de 8 Gy em uma única fração ou 12-16 Gy em 2-3 frações
- Hipófise:
Máximo de 25-30 Gy em uma única fração ou 40-50 Gy em 2-3 frações
- Útero:
Dose de 75 Gy em 1 fração ou 42,5 Gy em 5 frações.
- Tireoide:

Dose de 50 Gy em 1 fração ou 30 Gy em 3 frações.

- Glândulas salivares:

Dose média de 26 Gy em 3 frações ou dose média de 32 Gy em 4 frações.

- Cristalino (lente):

Dose média de 7 Gy em 1 fração ou 5 Gy em 3 frações.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

A simulação de Monte Carlo é uma técnica matemática que utiliza muitas amostras aleatórias para estimar a probabilidade de um evento [SULLIVAN, 2012; RUBINO e TUFFIN, 2003; BELL, 2011]. A simulação Monte Carlo é amplamente utilizada em diversas áreas, incluindo a física, financeira, engenharia e medicina.

Alguns dos conceitos fundamentais das simulações de Monte Carlo incluem:

1. Amostragem aleatória: as simulações de Monte Carlo baseiam-se em amostragens aleatórias para estimar a probabilidade de um evento.
2. Distribuições probabilísticas: as distribuições probabilísticas, como a distribuição normal e a distribuição uniforme, são amplamente utilizadas nas simulações de Monte Carlo.
3. Estatística computacional: as simulações de Monte Carlo envolvem técnicas estatísticas para estimar as probabilidades de um evento.
4. Modelagem: as simulações de Monte Carlo são baseadas em modelos matemáticos que representam o fenômeno que se deseja simular.

6.1 CÓDIGO DE MONTE CARLO MCNP

O MCNP (*Monte Carlo N-Particle*) é uma ferramenta de simulação baseada em Monte Carlo para a modelagem de interações de radiação com a matéria [MCNP, 2006; MCNP6, 2016; VERHAEGEN e KIJEWski, 2006]. O MCNP 6.2 é a penúltima versão desta ferramenta que permite aos usuários simular a propagação de radiação em sistemas complexos, incluindo fontes de radiação, materiais, geometrias e detectores. A fundamentação teórica do MCNP 6 é baseada em métodos estatísticos e em física da radiação [MCNP, 2006; MCNP6, 2016; VERHAEGEN e KIJEWski, 2006]. Cada evento de interação de radiação com a matéria é simulado de forma independente, utilizando distribuições de probabilidade e equações de transferência de radiação para determinar a direção, energia e tipo de radiação resultante após a interação.

O MCNP 6.2 permite aos usuários definir a geometria, as propriedades dos materiais e as fontes de radiação, além de fornecer uma ampla variedade de opções de saída para a análise dos resultados. Isso inclui a dosimetria, a distribuição espacial de dose, a detecção de partículas e outras informações relacionadas à interação de radiação com a matéria [MCNP, 2006; MCNP6, 2016; VERHAEGEN e KIJEWski, 2006].

6.2 GEOMETRIA DE SIMULAÇÃO

O modelo Gamma Knife Fraxion possui todas as (201) fontes de ^{60}Co fixadas em uma superfície hemisférica truncada exibindo uma fonte constante para distância de foco (SFD) de 400mm [Lindquist e Paddick 2007, Novotny et al. 2009]. Cada setor pode ser movido independentemente ao longo de uma superfície cônica para facilitar o alinhamento das fontes. Os canais de colimação são perfurados em um bloco de proteção em forma de cone de 120 mm de espessura feito de tungstênio. Cada canal compreende vários cilindros coaxiais de raios variados, dependendo do tamanho do colimador e anel de origem.

As fontes radioativas consistem em pastilhas cilíndricas de ^{60}Co de 1 mm de raio e 1mm de altura. O número de pastilhas e, portanto, a altura total de um cilindro-fonte varia de 10 a 20 pellets de acordo com a atividade específica de cada pellet (com valor nominal de 17–18 pastilhas) para fornecer uma distribuição de dose isotrópica no ponto central da unidade [ELEKTA, 2011, PIPEK *et al.*, 2014].

Cada fonte de ^{60}Co é alojada por uma base de alumínio fechada em uma cápsula de aço inoxidável. Fótons de 1,25 MeV (energia médica do ^{60}Co) foram gerados dentro de um material homogêneo de cobalto (densidade $8,9 \text{ gcm}^{-3}$) com probabilidades pares iguais a 1. Partículas beta emitidas durante o decaimento do ^{60}Co foram ignoradas, pois é absorvido pela fonte e pela cápsula circundante [KAWRAKOW *et al.* 2006; KAWRAKOW *et al.* 2013]. A distribuição direcional dos fótons de ^{60}Co emitidos foi assumida como isotrópica [WULFF *et al.*, 2008].

A simulação foi realizada com 201 fontes de ^{60}Co direcionadas para um ponto central. Não foram empregadas estruturas para suporte do paciente, como posicionadores do crânio ou mesa de tratamento, como apresentado na Figura 1.

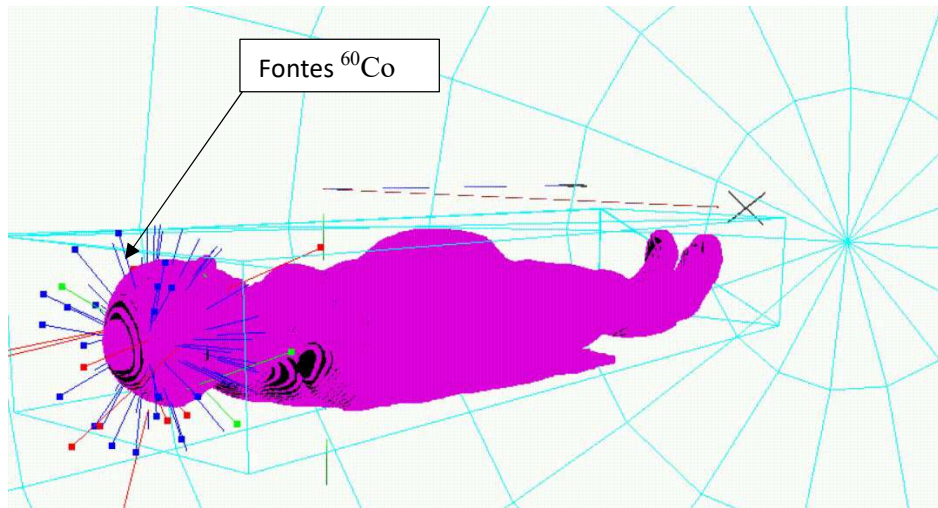


Figura1. CENÁRIO COMPUTACIONAL MODELADO PARA SIMULAÇÃO DE DOSES EM PACIENTES GRAVIDAS SUBMETIDAS A RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA COM *GAMMA KNIFE*.

O objeto simulador antropomórfico virtual empregado foi desenvolvido por BECKER *et al.* [2008], e maiores informações sobre suas dimensões e características podem ser encontradas na referência.

7. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O estudo realizado utilizou uma abordagem inovadora que combina simulações computacionais empregando o código MCNP6 para quantificar as doses de radiação nos órgãos periféricos. Os resultados foram obtidos através de uma análise detalhada da distribuição da dose em diferentes tecidos e órgãos do corpo humano.

Um dos achados mais importantes desta investigação é a observação de considerável variabilidade na dose de radiação entre os órgãos, dependendo da configuração do tratamento em relação a dose de prescrição e das características do tecido irradiado. A dose em órgãos próximos à área irradiada foi aumentada, enquanto a dose em órgãos distantes foi menor. Além disso, o uso de simulações computacionais possibilita uma visão melhorada das doses pelo fato de não ser necessário submeter pacientes reais a irradiação, proporcionando uma avaliação precisa das áreas de maior e menor exposição à radiação sem acometer pacientes ao risco das radiações ionizantes. Essas informações desempenham um papel fundamental para garantir a segurança do paciente e otimização, como pode ser visto na Figura 1.

Os resultados obtidos enfatizam a importância da precisão da modelagem de órgãos e tecidos durante o cálculo e simulação da dose. Pequenas alterações nos parâmetros empregados podem resultar em diferenças nas doses empregadas. Portanto, a verificação e calibração padronizadas são obrigatórias para garantir a confiabilidade dos resultados. Este estudo representa uma contribuição relevante para a área de radioterapia, fornecendo informações importantes para o planejamento de tratamentos mais personalizados e precisos. Conhecer a dose de radiação em um órgão específico pode melhorar as opções de tratamento, minimizar os efeitos colaterais e otimizar a qualidade de vida do paciente. No entanto, é preciso enfatizar que os resultados deste estudo são baseados em simulações computacionais e implementações realizadas usando o MCNP6.

Em resumo, os estudos realizados demonstram que combinação de simulações computacionais do MCNP 6.2 pode ser usadas para medir com precisão as doses de radiação em órgãos irradiados. Os resultados obtidos fornecidos na Tabela 1 e 2 mostram informações importantes para melhorar a segurança e eficácia da radioterapia, impactando positivamente na prática clínica e na qualidade de vida dos pacientes.

Tabela 1. DOSES CALCULADAS COM MCNP6 PARA ENSAIO REALIZADO COM PACIENTE GESTANTE, EM 3 DIFERENTES PRESCRIÇÕES, CONFORME RELATÓRIO RTOG 9005. DOSES PARA A GESTANTE.

As doses descritas na tabela 1 relatam doses mensuradas na simulação computacional, para a gestante.

Apresentação de dados encontrados na simulação utilizando como parâmetro RTOG 9005							
Órgãos	% De Dose Em Relação a Dose Prescrita	Prescrição 24 Gy - Lesões de 0,1cm ~ 2cm		Prescrição 18 Gy - Lesões de 2,0cm ~ 2,9cm		Prescrição 15 Gy - Lesões de 3,0cm ~ 4cm	
		Dose (Gy)	Dose (cGy)	Dose (Gy)	Dose (cGy)	Dose (Gy)	Dose (cGy)
Ossos	5%	1,32E+04	1,32E+02	9,89E-01	9,89E+01	8,24E-01	8,24E+01
Cólon	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02
Pulmão Esq	0,04%	1,00E-02	1,00E+00	8,00E-03	8,00E-01	6,00E-03	6,00E-01
Pulmão Dir	0,04%	1,00E-02	1,00E+00	8,00E-03	8,00E-01	6,00E-03	6,00E-01
Parede Do Estômago	0,01%	2,00E-03	2,00E-01	2,00E-03	2,00E-01	1,00E-03	1,00E-01
Mama Esq	0,04%	1,00E-02	1,00E+00	8,00E-03	8,00E-01	7,00E-03	7,00E-01
Mama Dir	0,05%	1,00E-02	1,10E+00	8,00E-03	8,00E-01	7,00E-03	7,00E-01
Ovário	< 0,01%	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Parede Da Bexiga Urinaria	< 0,01%	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Parede Do Esôfago	0,1%	2,00E-02	2,10E+00	2,00E-02	1,60E+00	1,00E-02	1,30E+00
Fígado	0,01%	3,00E-03	3,00E-01	2,00E-03	2,00E-01	2,00E-03	2,00E-01
Tireoide	0,2%	4,00E-02	4,00E+00	3,00E-02	3,00E+00	3,00E-02	2,50E+00
Endost-BS	3%	7,00E-01	6,94E+01	5,00E-01	5,21E+01	4,00E-01	4,34E+01
Cérebro	100%	2,40E+01	2,40E+03	1,80E+01	1,80E+03	1,50E+01	1,50E+03
Glândulas Salivares	1%	2,00E-01	2,27E+01	2,00E-01	1,70E+01	1,00E-01	1,42E+01
Pele	2%	4,00E-01	3,63E+01	3,00E-01	2,72E+01	2,00E-01	2,27E+01
Outros Tecidos	0,1%	3,00E-02	3,50E+00	3,00E-02	2,60E+00	2,00E-02	2,20E+00
Intestino Delgado	< 0,01%	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02	2,00E-04	0,00E+00
Rins	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	9,00E-04	1,00E-01	1,00E-03	1,00E-01

Figura 2. Doses em órgãos da PACIENTE GESTANTE. MAX ~ MIN.

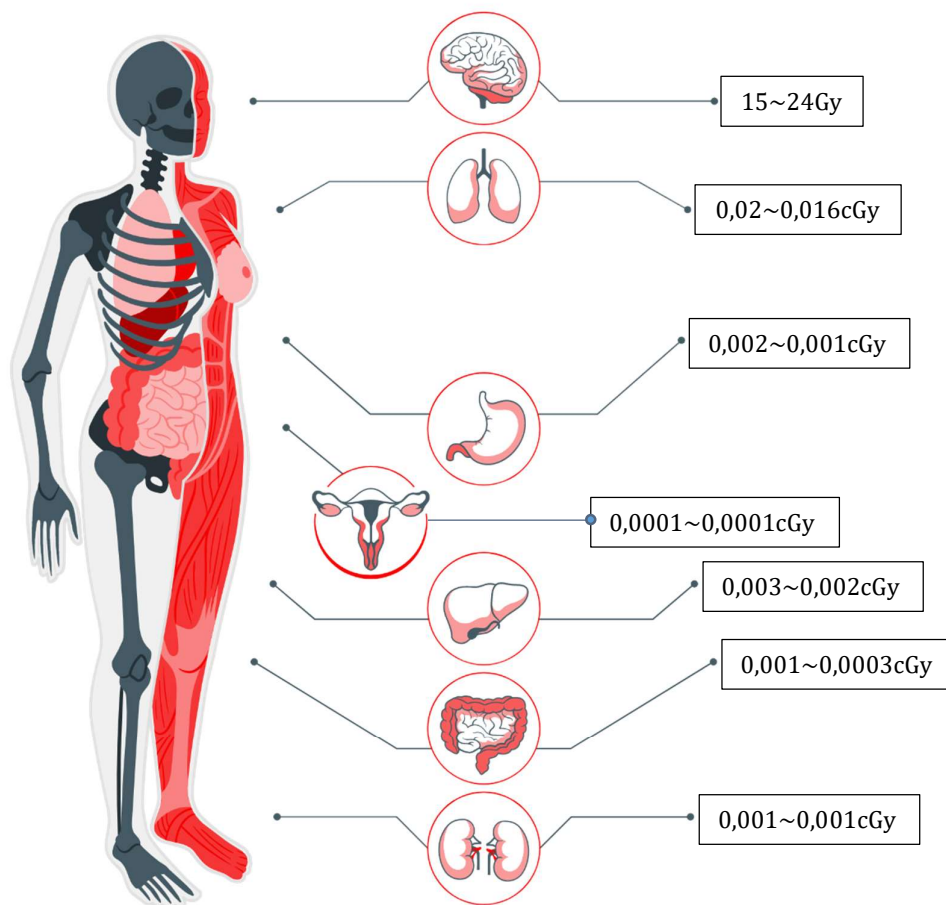


Figura 2: Ilustração de doses. Figura retirada integralmente de StorySet. Disponível em: <https://storyset.com/illustration/body-anatomy/pna>. Acesso em: 31 de março de 2023.

Tabela 2. DOSES CALCULADAS COM MCNP6 PARA ENSAIO REALIZADO COM PACIENTE GESTANTE, EM 3 DIFERENTES PRESCRIÇÕES, CONFORME RELATÓRIO RTOG 9005. DOSES PARA O FETO.

Apresentação de dados encontrados na simulação utilizando como parâmetro RTOG 9005							
Órgãos	% De Dose Em Relação a Dose Prescrita	Prescrição 24 Gy - Lesões de 0,1cm ~ 2cm		Prescrição 18 Gy - Lesões de 2,0cm ~ 2,9cm		Prescrição 15 Gy - Lesões de 3,0cm ~ 4cm	
		Dose (Gy)	Dose (cGy)	Dose (Gy)	Dose (cGy)	Dose (Gy)	Dose (cGy)
Placenta	< 0,01%	5,00E-04	5,00E-02	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02
Cordão Umbilical	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	5,00E-04	5,00E-02	4,00E-04	4,00E-02
Líquido amniótico	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	4,00E-04	4,00E-02	4,00E-04	4,00E-02
Tecido da cabeça do feto	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Líquido cefalorraquidiano fetal	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Coluna Fetal	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	5,00E-04	1,00E-01	5,00E-04	5,00E-02
Pele Fetal	< 0,01%	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02	3,00E-04	3,00E-02
Tronco Fetal	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	5,00E-04	5,00E-02	4,00E-04	4,00E-02
Braços Fetais	< 0,01%	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02	2,00E-04	2,00E-02
Pernas Fetais	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	5,00E-04	5,00E-02	4,00E-04	4,00E-02
Cérebro Fetal	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02
Olhos Fetais	< 0,01%	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Cristalinos Fetais	< 0,01%	4,00E-14	4,00E-12	0,00E+00	3,00E-12	3,00E-14	0,00E+00
Medula Fetal	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	6,00E-04	1,00E-01	1,00E-03	1,00E-01
Pulmões Fetais	< 0,01%	3,00E-04	3,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02
Coração Fetal	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Rins Fetais	< 0,01%	3,00E-04	3,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02
Fígado Fetal	< 0,01%	1,00E-03	1,00E-01	4,00E-04	4,00E-02	3,00E-04	3,00E-02
Estômago Fetal	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	1,00E-04	1,00E-02	1,00E-04	1,00E-02
Vesícula Biliar Fetal	< 0,01%	1,00E-13	1,00E-11	5,00E-14	5,00E-12	4,00E-14	4,00E-12
Crânio Fetal	< 0,01%	2,00E-04	2,00E-02	2,00E-04	2,00E-02	1,00E-04	1,00E-02

As doses descritas na tabela 2 relatam doses mensuradas na simulação computacional, para o feto.

Figura 3. Representação das doses no feto. MAX ~ MIN.

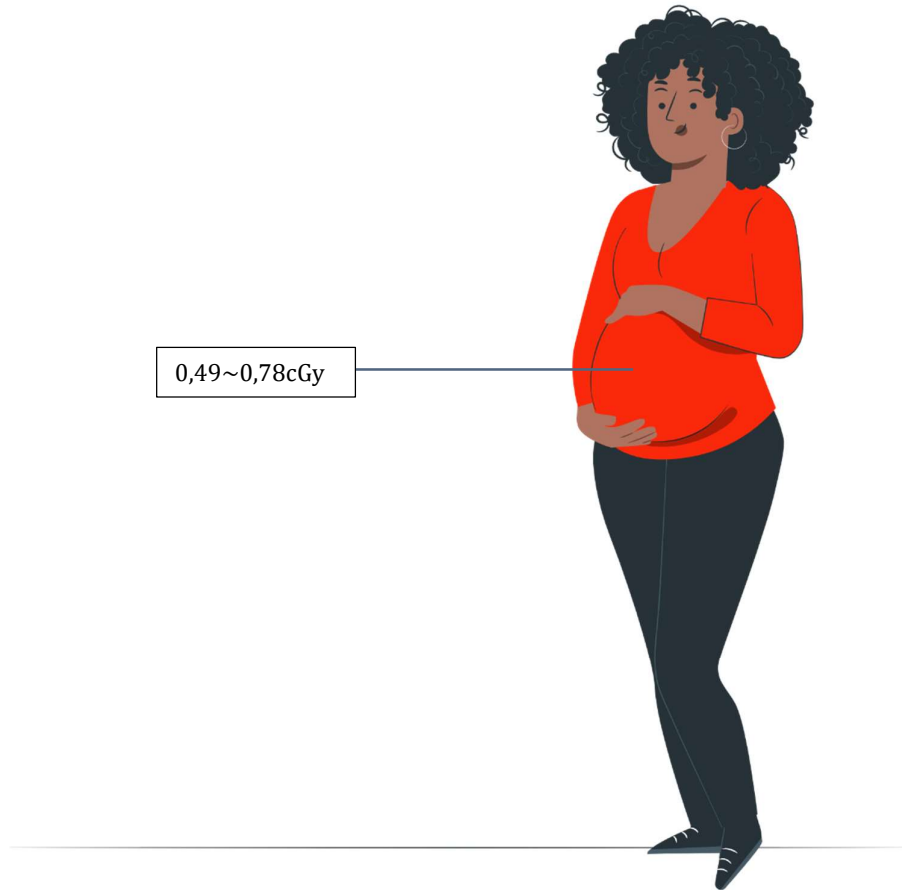


Figura 3: Ilustração de doses. Figura retirada integralmente de StorySet. Disponível em: <https://storyset.com/illustration/in-vitro-fertilization/pana>. Acesso em: 31 de março de 2023.

Pode-se observar diferentes maneiras e métodos de avaliação dosimétrica de um útero em tratamentos que utilizam GK, desde análise bibliográfica à criação de simuladores virtuais e físicos para a avaliação dosimétrica periférica [DI BETTA *et al.*, 2010].

Segundo [DI BETTA *et al.*, 2010] uma das formas de se avaliar essas doses é a criação de objetos simuladores e a aquisição tomográfica de imagens em cortes seccionais de 2,5cm de espessura. Feito isso, é possível desenhar os alvos de tratamentos, bem como

desenhados órgãos de risco no mesmo conjunto de imagens. Os fabricantes recomendam uma dose entre 0,2 mGy e 10 Gy [DI BETTA *et al.*, 2010].

O *GK* é um módulo de tratamento intracraniano que possui 201 fontes de ^{60}Co , todas direcionadas para um centro único em prol de tratamentos de estereotaxia craniana, que consiste em depositar altas doses em lesões cranianas, em uma ou poucas aplicações. Esse cálculo de dose entregue a lesão e a órgãos em risco podem ser determinados através do Sistema de planejamento *GammaPlan*[®] [DI BETTA *et al.*, 2010].

Segundo PONTOH *et al.* [2020] a dose pode ser mensurada utilizando um simulador antropomórfico com dosímetro termoluminescente (TLD) com tamanho $1 \times 6 \text{ mm}^2$ acoplado. Foi usada Ressonância Magnética (RM) para a varredura dos simuladores a definição dos alvos, que variaram de 5 a 20 cm^3 com escala a cada 5 cm. O colimador também sofreu variação, com valores: 4, 8 e 16 mm. Após essa criação pode ser feita a irradiação com o sistema *GK*, com doses de até 36 Gy e assim avaliando as doses por meio de TLD. Os resultados mostraram um aumento de dose em relação ao aumento da dimensão do órgão, sendo: 0,623 cGy, 0,63 cGy, 0,77 cGy e 0,631 cGy em 5, 10, 15 e 20 cm^3 respectivamente, conforme representado na Tabela 3 [PONTOH *et al.* 2020].

Segundo PAULSON *et al.* [2017] pode ser feita a medida de dose *in-loco* de uma paciente em gestação se houver a criação de um simulador antropomórfico do crânio, e forem usados diversos dosímetros em diferentes distâncias [PAULSON *et al.* 2017]. Desta forma pode-se avaliar a dose na superfície do feto, levando em consideração a distância que ele está do alvo a ser tratado. O artigo revela resultados de decaimento de dose de 20 a 65 cm do alvo, mostrando inclusive a variação em referência ao colimador utilizado, podendo ser 4, 8 ou 16 mm. Como conclusão é possível avaliar que a dose medida e calculada possui boa correlação e está abaixo das doses utilizadas como referência pela literatura nesse caso, onde a dose medida foi $< 0,3 \text{ cGy}$ contra $< 0,5 \text{ cGy}$ recomendado pela *National Council On Radiation Protection* (NCRP) [PAULSON *et al.* 2017].

Segundo IOFFE *et al.* [2002] é possível medir a dose no ovário e feto de uma paciente submetida a tratamento com o uso de *GK* determinando-se as distâncias padrões de 50, 60 e 70 cm, e gerando nessas topografias pontos *OFF Axis* que representam os ovários e feto [IOFFE *et al.* 2002]. A medida realizada trouxe diferentes usos de colimadores 4, 8, 14 e 18 mm, e trouxe resultados de dose/min em cada um dos pontos

previamente definidos. Assim como [PAULSON *et al.* 2017] ele apresenta um gráfico de decaimento de dose relacionado à distância da fonte. O resultado encontrado mostra uma queda de 56% de dose entre 50 e 60 cm, 78% de dose entre 50 e 70 cm e 50% entre 60 e 70 cm, conforme representado na Tabela 3.

ZYTKOVICZ *et al.* (2007) faz a comparação entre *Gamma Knife*, *Cyberknife* e Prótons, levando em consideração a dose recebida pelo pescoço, tórax e abdome, relata doses maiores em regiões próximas com o tratamento de prótons e em pontos mais distais menores doses com radiação gama e prótons [ZYTKOVICZ *et al.* 2007].

Tabela 3. DOSES NO SISTEMA GENITAL FEMININO ENCONTRADAS NA LITERATURA, PARA TRATAMENTOS SRS COM GK.

Referência	Dose (cGy)	Detector	Volume (cm ³)	Distância (cm)
Di Betta <i>et al.</i> (2010)	0,036	TLD	-	75,5
Ioffe <i>et al.</i> (2002)	0,27	Água	-	50
	0,12	Água	-	60
	0,06	Água	-	70
Pontoh <i>et al.</i> (2020)	0,623	TLD	5	-
Pontoh <i>et al.</i> (2021)	0,63	TLD	10	-
Pontoh <i>et al.</i> (2022)	0,77	TLD	15	-
Pontoh <i>et al.</i> (2023)	0,631	TLD	20	-
Paulson <i>et al.</i> (2017)	0,253	Água Sólida	22,6	60~65
Zytkovicz <i>et al.</i> (2007)	1,3	TLD	-	64,8

As doses descritas na tabela 2 relatam doses mensuradas pelos autores citados.

8. CONCLUSÃO

Neste trabalho foi avaliado as doses em órgãos periféricos de pacientes submetidos a tratamentos de radiocirurgia estereotáxica utilizando *Gamma Knife* por meio de um cenário computacional e utilização do método de *Monte Carlo*. Os resultados mostraram que esse tipo de medida foi muito eficaz por conter semelhanças significativas em doses encontradas na literatura e uma baixa margem de erros, onde, segundo [PAULSON *et al.* 2017], o limite para a realização de procedimentos a dose máxima recomendado pela *National Council On Radiation Protection* (NCRP) é de 0,5 cGy para o feto, e o mesmo relata encontrar o valor 0,253 cGy no fundo uterino, local segundo ele, condiz com a posição normal de um feto em uma gestante com 29 semanas de gestação, utilizando uma dose de prescrição média na lesão de 24,5 Gy. O método de *Monte Carlo* se mostrou extremamente eficaz para esse tipo de medida, pois trouxe valores bem mais precisos nas prescrições de 15,18 e 24Gy com dose no feto de 0,49 cGy, 0,59 cGy e 0,78 cGy respectivamente. E devido saber que o valor aqui citado pela simulação feita é uma soma de todos os órgãos do feto, e não apenas de um ponto. Esses resultados demonstram precisão e qualidade de resultados apresentados com diferentes métodos de medida, principalmente no feto, ao qual foi o foco da pesquisa, mostrando que uma paciente gestante pode ser submetida ao procedimento, pois os níveis de dose recebidos pelo feto se mostraram dentro dos recomendados pela *National Council On Radiation Protection* (NCRP) em um dos protocolos de prescrição descritos pelo *RTOG 9005*, isso se levado em consideração os efeitos determinísticos, contudo, para efeitos estocásticos não existe limiar de dose, e isso não garante seguridade para a gestante e feto. Nota-se também que mesmo havendo uma negativa a realização de procedimentos que utilizam de radiação ionizante com pacientes grávidas, os resultados demonstram que para esse em particular, pode-se haver segurança em realizá-lo, pois foram mensuradas doses que podem viabilizar a submissão ao tratamento, desde que haja avaliação da prescrição de dose no tumor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahnesjö, A., Risberg, B. (1999). *Voxel phantom development and implementation in Monte Carlo dose calculations*. Medical Physics, 26(1), 81-87.
- Alderliesten T, Sonke JJ, Betgen A, Honnef J, Van Vliet-Vroegindeweij C, Remeijer P. *Accuracy evaluation of a 3-dimensional surface imaging system for guidance in deep-inspiration breath-hold radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(2):536–42.
- Amichetti M, Amelio D, Minniti G. *Radiosurgery with photons or protons for benign and malignant tumours of the skull base: a review*. Radiat Oncol. 2012;7(1):1.
- Andrews, DW, Scott, CB, Sperduto, PW, Flanders, AE, Gaspar, LE, Schell, MC, ... & Curran Jr, WJ (1999). Radio Therapy Oncology Group (RTOG) 90-05: fração única versus radioterapia estereotáxica fracionada (SRT) para meningioma intracraniano recorrente. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 45(2), 445-454. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6
- Bassin, R.B. et al. (2014). "A reference 4D computational phantom of the human thorax for use in radiation therapy." Medical Physics, 41(11), 111711-111719.
- Becker, J., Zankl, M., Fill, U., Hoeschen, C., 2008. Katja—the 24th week of virtual pregnancy for dosimetric calculations. Pol. J. Med. Phys. Eng. 14, 13–20
- Becquerel, H. (1896). "Discovery of radioactivity". Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, 122, 420-421.
- Betti, OJ, & Derechinsky, V. (1984). Radiocirurgia com aceleradores lineares. Journal of Neurosurgery, 61(5), 953-960.
- Bollen, J. J., Kraus, K. L., Malkin, M. J., Newcomb, R. W. (2000). The Gamma Knife: A Review of the Literature. Neurosurgery, 47(6), 1367-1377.
- Brosed A. Fundamentos de Física Médica. Volumen 1. Medida de la radiación. Madrid: Aula Documental de Investigación; 2012. Capítulo 2, Interacción de los fotones con la materia ; p.29-42.
- Carlsson Tedgren A, et al. Dosimetria e garantia de qualidade do Leksell Gamma Knife® Perfexion™ usando o procedimento de tratamento pré-cirúrgico com o sistema FrameLINK™. Phys Med Biol. 2009;54(8):N137-N145.
- CRANLEY, K.; ALLAN, P.; BRUNT, J. et al. IPEM SRS 78. York: Instituto de Física e Engenharia em Medicina, 1997.
- Cristy, M., & Eckerman, K. F. (1987). Reference Human Phantom Development. Report of the ICRP Human Model Working Group. ICRP Publication 57.
- Czyz, J., Wrobel, T., Zielinska, M., Stankowski, L., & Koral, K. (2011). Comparison of voxel phantoms with patient images in the verification of dose distributions in radiosurgery. Journal of Applied Clinical Medical Physics, 12(4), 2-12.
- De Marco, J., Ruchala, K., & Mackie, T. R. (2000). Use of voxel phantoms for Monte Carlo simulations of clinical linear accelerators. Medical Physics, 27(4), 707-715.

- Di Betta, E., Fariselli, L., Bergantin, A., Locatelli, F., Del Vecchio, A., Broggi, S., & Fumagalli, M. L. (2010). Evaluation of the peripheral dose in stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatments. *Medical Physics*, 37(7Part1), 3587–3594. doi:10.1118/1.3447724
- Doe, K., Prasad, S., & Lee, WR (2010). Análises Quantitativas de Efeitos de Tecidos Normais na Clínica (QUANTEC): Uma Introdução às Questões Científicas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 76(3 Supl), S3-S9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.040.
- Duan, X., et al. (2012). "Development of a multi-region multi-tissue hybrid anthropomorphic phantom for internal dose assessment." *Physics in Medicine & Biology*, 57(5), 1273-1292.
- Durán, J., Flores, B., Barrantes, R., & Brañes, M. C. (2016). Radiosurgery for brain tumors. *Current opinion in neurology*, 29(2), 201-207.
- ELEKTA AB 2011 A new TMR dose algorithm in Leksell GammaPlan® Tech. Rep.
- Farr, J. B., & Jaafar, R. (2014). The history and evolution of radiation therapy treatment planning. *Frontiers in Oncology*, 4, 256.
- Fernández-Jiménez, J. C., Sánchez-Margallo, F. J., Blanco, I. (Year). Quality control and quality assurance in stereotactic radiosurgery and radiotherapy.
- Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Radiosurgery for brain tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2002 Oct;13(4):501-14.
- Flickinger, J. C., & Kondziolka, D. (2002). Stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Journal of neuro-oncology*, 57(1), 3-14.
- Flickinger, J. C., & Kondziolka, D. (2017). "Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy". *The Lancet Neurology*, 16(7), 573-583.
- G. Rubino and R. Tuffin, "Stochastic simulation algorithms: a fast algorithm for generating discrete uniform variables," INRIA, France, Tech. Rep., 2003.
- Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al. Leksell Gamma Knife Perfexion e Leksell Gamma Knife Icon para radiocirurgia estereotáxica e radioterapia estereotáxica: conceitos atuais e perspectivas futuras. *Foco em Neurocirurgia*. 2017;42(5):E11.
- GHITA, M.; COFFEY, M.; LEAHY, M.; CARTY, F. Comparação de VMAT com IMRT dinâmico e radioterapia conformada 3D para radioterapia de câncer de próstata. *Radioterapia e Oncologia*, v. 96, n. 1, pág. 34-41, 2010.
- Gibbs, IC e Chang, SD (2018). Radiocirurgia estereotáxica e radioterapia estereotáxica corporal: visão geral de aspectos técnicos e indicações. *Clínicas de hematologia/oncologia da América do Norte*, 32(3), 353-372.
- Huang, Y., Huang, K., Li, Y., & Zhuang, H. (2020). Radiocirurgia Estereotáxica e Radioterapia Corporal Estereotáxica. Em *Radioterapia guiada por imagem* (pp. 123-138). Springer, Cham.

- Huang, X., Briesmeister, J. F. (2016). An Overview of the MCNP6 Code System. *Nuclear Science and Engineering*, 178(3), 299-314.
- IAEA. *Anthropomorphic Phantoms for Radiation Protection and Medical Radiation Physics*. International Atomic Energy Agency, 2003.
- IAEA. (2013). *Phantom Development and Quality Control in Radiological Imaging*. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency.
- Ioffe, V., Hudes, R. S., Shepard, D., Simard, J. M., Chin, L. S., & Yu, C. (2002). Fetal and ovarian radiation dose in patients undergoing gamma knife radiosurgery. *Surgical Neurology*, 58(1), 32–41. doi:10.1016/s0090-3019(02)00742-5
- J. B. Slotman, R. C. Verellen, W. M. F. Struelens, P. J. De Gerssem, R. L. Van Limbergen, J. M. Lebesque, "An anthropomorphic phantom for quality assurance in stereotactic radiotherapy," *Phys. Med. Biol.* 46, R1-R10 (2001).
- J. L. Bell, "A primer on the Monte Carlo method," *Journal of Computational Physics*, vol. 230, no. 5, pp. 2195–2201, 2011.
- K. P. H. Sullivan, "Monte Carlo methods in radiation therapy," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, no. 8, pp. R91–R109, 2012.
- Kano, H., & Shirato, H. (2002). "Stereotactic radiosurgery for brain tumors". *Journal of Neuro-Oncology*, 57(3), 217-226.
- Kawrakow I, Mainegra-Hing E and Rogers D W O 2006 EGSnrcMP: the multi-platform environment for EGSnrc, NRCC Report PIRS-877 (Ottawa: National Research Council of Canada).
- Kawrakow I, Mainegra-Hing E, Rogers D W O, Tessier F and Walters B R B 2013 The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport NCR Report PIRS-701 (Ottawa: National Research Council of Canada).
- Kim, DH e Han, JH (2020). Radiocirurgia Estereotáxica: Passado, Presente e Futuro. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, 63(2), 165-175.
- Kjellberg, RN, & Löfroth, PO (1992). O Gamma Knife Perfexion, um novo conceito para radiocirurgia estereotáxica. *Journal of Neurosurgery*, 77(3), 409-415.
- Kondziolka D, Lunsford LD. Radiosurgery for arteriovenous malformations and other brain lesions. *Neurosurg Clin N Am.* 2003 Oct;14(4):609-23.
- Kondziolka, D., Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., & Maitz, A. H. (2017). "Stereotactic radiosurgery for brain tumors: a review". *Journal of Neurosurgery*, 126(3), 607-623.
- Kondziolka, D., Lunsford, L. D., & Kestle, J. R. (1999). Gamma knife surgery for arteriovenous malformations and other cranial lesions. *Neurosurgery Clinics of North America*, 10(3), 563-576.
- Kuo C, Tsai Y, Shiau A, Cheng H, Yu H-W, Su Y-K, et al. Evaluation of Clinical Application and Dosimetric Comparison of Treatment Plans of Gamma Knife and

- CyberKnife in Treating Arteriovenous Malformations. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2017;(291):142–8.
- L. Xing, Y. Q. Hu, Y. J. Chen, "Study on the construction of 3D models for anthropomorphic phantoms," *Radiat. Prot. Dosimetry* 129, 365-370 (2008).
- Leksell L. O conceito do Gamma Knife. In: Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC (eds). *Radiocirurgia* 1995; 1: 3–10.
- Leksell L. O método estereotáxico e radiocirurgia do cérebro. *Acta Chir Scand.* 1951;102(4):316-319. PMID: 14882162.
- Lindquist C and Paddick I 2007 The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors *Neurosurgery* 61 130–40.
- Ljungberg, M., & Alayan, J. (2015). Dosimetry with voxel and stylized phantoms in radiotherapy: a review. *Physica Medica*, 31(7), 647-657.
- Ludmir EB, Mahajan A, Ahluwalia MS, et al. Radiocirurgia estereotáxica (SRS) e radioterapia estereotáxica corporal (SBRT): diretrizes práticas da American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Oncologia prática de radiação.* 2018; 8(4): 245-275.
- Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am.* 2001 Oct;12(4):625-34.
- Lunsford, L. D. (2004). The history of the gamma knife. *Journal of neuro-oncology*, 71(1), 1-6.
- Lunsford, L. D. (2005). Stereotactic radiosurgery. *Neurosurgical focus*, 19(2), E2.
- Lunsford, LD (2017). Uma história da radiocirurgia estereotáxica. *Jornal de neurocirurgia*, 126 (1), 1-7. <https://doi.org/10.3171/2016.6.JNS16793>
- Ma L, Chuang C, Descovich M, Petti P, Smith V, Verhey L. Whole-procedure clinical accuracy of Gamma Knife treatments of large lesions. *Med Phys.* 2008;35:5110–4.
- Ma, H. R., Lu, Y., Huang, Y., Gerweck, L. E. (Year). Quality control in radiosurgery and radiation therapy.
- Mayles P, Nahum A, Rosenwald J. *Handbook of radiotherapy physics.* New York: Taylor & Francis; 2007.
- MCNP - A General Monte Carlo N-Particle Transport Code. (2006). LA-13709-M, Los Alamos National Laboratory.
- Minniti G, et al. Radiocirurgia com photons ou protons para tumores benignos e malignos da base do crânio: uma revisão. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):1.
- Minniti, G., Scaringi, C., Paolini, S., Lanzetta, G., Romano, A., Cicone, F., ... Enrici, RM (2016). Fração única versus multifração (3 × 9 Gy) Radiocirurgia estereotáxica para metástases cerebrais grandes (>2 cm): uma análise comparativa do controle local e do risco de necrose induzida por radiação. *International Journal of*

Radiation Oncology Biology Physics, 95(4), 1142-1148. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.03.013

- Nakamura JL, Pirzkall A, Carol MP, Xia P, Smith V, Wara WM, et al. Comparison of Intensity-Modulated Radiosurgery with Gamma Knife Radiosurgery for challenging skull base lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):99–109.
- Nave, R. (2021). "Cobalt-60". Hyperphysics. Physics.gsu.edu.
- Niranjan, A., & Lunsford, LD (2008). Radiocirurgia: onde estávamos, estamos e podemos estar no terceiro milênio. *Neurocirurgia*, 62(SUPPL. 2), 666-673.
- Novotny J, Bhatnagar J P, Quader M A, Bednarz G, Lunsford L D and Huq M S 2009 Measurement of relative output factors for the 8 and 4mm collimators of Leksell Gamma Knife Perfexion by "Im dosimetry *Med. Phys.* 36 1768.
- Oetsch SJ. Linear accelerator and Gamma Knife - based stereotactic cranial radiosurgery: Challenges and successes of existing quality assurance guidelines and paradigms. Elsevier. 2008;71(1):118–21.
- Oppel, C., Kano, L. L., Suh, H. J., Steinberg, S. M. (2008). The Gamma Knife: Principles, Technical Aspects, and Clinical Applications. *Neurosurgical Focus*, 25(3), E2.
- Palta, J.R., & Kundra, V. (2012). A review of stylized and voxel phantoms for use in radiation protection and dosimetry. *Radiation Protection Dosimetry*, 150(4), 361-377.
- Paulsson A K, Braunstein S, Phillips J, et al. (July 31, 2017) Patient-Specific Fetal Dose Determination for Multi-Target Gamma Knife Radiosurgery: Computational Model and Case Report. *Cureus* 9(7): e1527. DOI 10.7759/cureus.1527
- PELOWITZ, DB MCNPX User's Manual. Laboratório Nacional de Los Alamos, 2011.
- Pipek J, Novotný J and Kozubíková P 2014 A modular Geant4 model of Leksell Gamma Knife Perfexion™ *Phys. Med. Biol.* 59 7609–23.
- PELOWITZ, DB MCNPX User's Manual. Laboratório Nacional de Los Alamos, 2011.
- Podgorsak E. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Students and Teachers.* Vienna: International Atomic Energy Agency; 2005. Capítulo 2, Dosimetric principles, quantities and units; p.45-70.
- Podgorsak EB. *Radiation Physics for Medical Physicists;* 2005. Capítulo 5, Interactions of Photons with Matter ; p.187-262.
- Pollock BE. Stereotactic radiosurgery of benign intracranial tumors. *J Neurooncol.* 2009;337–43.
- Pontoh, P. A., Firmansyah, O. A., Setiadi, A. R., Tandian, D., & Pawiro, S. A. (2020). Dose evaluation of organs at risk during treatment using gamma knife stereotactic radiosurgery (GKSRS): phantom study. *Journal of Physics: Conference Series*, 1528(1), 012014. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1528/1/012014>

- Russel, SW (2016). Uma breve história da radiocirurgia estereotáxica. *Jornal de Radiocirurgia e SBRT*, 4(2), 165-170.
- Rykaczewski B, Zabek M. A meta-analysis of treatment of vestibular schwannoma using Gamma Knife radiosurgery. *Contemporary Oncol*. 2011;18:60–6.
- Sawaya, R., Lunsford, L. D., Kondziolka, D., & Flickinger, J. C. (2016). "Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases: A Review". *Journal of Clinical Oncology*, 34(26), 3174-3181.
- Seuntjens, J., & Kuncic, Z. (2010). Monte Carlo simulations in radiation therapy. *Medical Physics*, 37(5), 1865-1884.
- Soltys SG, Adler JR, Lipani JD, Jackson PS, Choi CY, Puataweepong P, et al. Radiocirurgia Estereotáxica para o Tratamento de Metástases Espinhais: Resultados de um Estudo Prospectivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;95(1):201-8.
- Souhami, L., Kondziolka, D., & Lunsford, L. D. (2001). The gamma knife: current indications and results. *Journal of neuro-oncology*, 51(2), 115-123.
- Song, S. K., Chua, M. L. Q., Devlin, P. J. (Year). *Gamma Knife Radiosurgery: Physics, Technology, and Clinical Implementation*.
- Stabin M. *Fundamentals of nuclear medicine dosimetry*. New York: Springer; 2008. Capítulo 2, Fundamental Concepts: Calculating Radiation Dose; p 9-32.
- T. R. Mackie, P. B. Oldham, "Boundary element methods in medical physics," *Phys. Med. Biol.* 39, 1-26 (1994).
- TagoM, et al. Impacto da imobilização em tumores intracranianos e nervos cranianos usando cirurgia com faca gama. *J Neurocirurg*. 2005;102 Supl:83-87.
- Turner JE. *Atoms, Radiation, and Radiation Protection*. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH 132 & Co. KGaA; 2007. Capítulo 4, Radioactive decay; p.83-108.
- Verhaegen, R. F., Kijewski, R. C. W. (2006). Applications of the Monte Carlo Method in Radiation Therapy. *Radiation Research*, 165(5), 553-568.
- Vitti ET, Parsons JL. The radiobiological effects of proton beam therapy: Impact on DNA damage and repair. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1–15.
- Weltman, E., Salvajoli, JV, Brandt, RA, Hanriot, R., Prisco, FE, Cruz, JC, ... & Figueiredo, EG (2016). Efeito da radiocirurgia pediátrica versus radiocirurgia com radioterapia cerebral total na função cognitiva em pacientes com 1 a 3 metástases aéreas: um ensaio clínico randomizado. *JAMA*, 316(4), 401-409. doi: 10.1001/jama.2016.9839.
- Yamada, Y. (2010). Radiocirurgia Estereotáxica. Em *Radioterapia para Câncer de Cabeça e Pescoço: Uma Revisão Baseada em Casos* (pp. 225-233). Springer Nova York. <https://doi.org/10.1007/978-1->
- Zytkovicz, A., Daftari, I., Phillips, T. L., Chuang, C. F., Verhey, L., & Petti, P. L. (2007). Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife

radiosurgery compared to proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 52(19), 5957–5971. doi:10.1088/0031-9155/52/19/016

Pipek J, Novotný J and Kozubíková P 2014 A modular Geant4 model of Leksell Gamma Knife Perfexion™ *Phys. Med. Biol.*

Wulff J, Zink K and Kawrakow I 2008 Efficiency improvements for ion chamber calculations in high energy photon beams *Med. Phys.* 35 1328.