

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

DOUGLAS ATANIEL ALVES XAVIER

**AVALIAÇÃO DOSIMÉTRICA DE PACIENTE EM TERAPIA DE PRÓSTATA COM
BRAQUITERAPIA E 3D-CRT UTILIZANDO O MÉTODO DE MONTE CARLO**

UBERLÂNDIA

2024

DOUGLAS ATANIEL ALVES XAVIER

**AVALIAÇÃO DOSIMÉTRICA DE PACIENTE EM TERAPIA DE PRÓSTATA COM
BRAQUITERAPIA E 3D-CRT UTILIZANDO O MÉTODO DE MONTE CARLO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Uberlândia como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Tecnologias em Radiações, Imagens Médicas e Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. William de Souza Santos

UBERLÂNDIA

2024

Ficha catalográfica

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

X3 2024	Xavier, Douglas Ataniel Alves, 1988- AVALIAÇÃO DOSIMÉTRICA DE PACIENTE EM TERAPIA DE PRÓSTATA COM BRAQUITERAPIA E 3D-CRT UTILIZANDO O MÉTODO DE MONTE CARLO [recurso eletrônico] / Douglas Ataniel Alves Xavier. - 2024. Orientador: William de Souza Santos. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Doutorado em Engenharia Biomédica. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.335 Inclui bibliografia. 1. Engenharia biomédica. I. Santos, William de Souza, 1979-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Doutorado 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

DEDICATÓRIA

Ao Senhor Grande **DEUS**, a Ele toda honra, glória, louvor e adoração.

Ao Senhor **JESUS**, por ter morrido na cruz para me dar vida, e vida em abundância.

A minha esposa **Meirielen**, com muito amor e admiração. As minhas filhas **Milena e Alícia**, que me ensinam a ser melhor a cada dia.

E a **TODOS** aqueles que direta e indiretamente contribuíram para que esta tese fosse concluída.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por estar sempre ao meu lado, renovando minhas forças, guerreando minhas guerras e sempre, sempre me aparando e cuidado.

A minha esposa Meirielen, pelo amor, paciência, sabedoria, apoio incondicional, por ser ainda mãe e companheira em todos os momentos da minha vida, sem a qual este trabalho não seria o mesmo ou possível. Pois na saúde e na doença esteve comigo.

As minhas filhas Milena e Alícia, que por benção e graça de Deus vieram em minha vida, trazendo luz e alegria, me fazendo ver além do que os olhos podem mostrar das bênçãos que DEUS nos concede em poder ser pai.

Aos meus pais (Mária Olímpia Alves e Antônio Xavier), pela sabedoria com que me educaram e por estarem sempre com energias positivas e conselhos de motivação para que eu seguisse adiante e acreditasse em mim mesmo, estando sempre presentes na minha vida.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. William de Souza Santos, pela confiança, auxílio e compreensão em todos os momentos difíceis desta trajetória, dentre a qual foi também meu apoio nos meus momentos de depressão e dificuldade, não somente orientando, mas sendo humano e amigo, gratidão sempre. Obrigado a você e sua família abençoada.

Ao Prof. Dr. Lucio Pereira Neves, pelas constantes colaborações e auxílio e apoio de orientação, afeto e carinho sempre com seus alunos.

A Universidade Federal de Uberlândia (UFU) e ao Programa de Pós Graduação em Engenharia Biomédica (linha de pesquisa Tecnologias em Radiações, Imagens Médicas e Biológicas da UFU, por nunca terem fechado as portas para mim e proporcionado a continuidade dos meus estudos e pesquisas.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

* Bolsa de Produtividade em Pesquisa 309675/2021-9 (William de Souza Santos);

* Projeto UNIVERSAL 407493/2021-2;

* Este trabalho faz parte do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Instrumentação Nuclear e Aplicações na Indústria e Saúde (INCT/INAIS), projeto CNPq 406303/2022-3

A todos aqueles que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

*“Mesmo desacreditado e ignorado por todos, não posso desistir, pois para mim, vencer é
nunca desistir”. Albert Eistein*

“O que sabemos é uma gota, o que ignoramos é um oceano”. Isaac Newton

RESUMO

A radioterapia é um dos tratamentos mais difundidos aplicados a pacientes que sofrem de certos tipos de câncer. No entanto, a eficácia deste tipo de tratamento na destruição de células cancerígenas está associada à possibilidade de sofrer os efeitos secundários da radiação nos tecidos saudáveis circundantes. Os avanços tecnológicos permitem otimizar tratamentos, reduzindo as doses administradas e os efeitos indesejáveis destes. Neste sentido, este estudo teve como principal objetivo desenvolver modelos computacionais para calcular com precisão as doses de radiação em órgãos e tecidos próximos e distantes do volume tumoral de paciente em terapia de câncer de próstata. Foram avaliados dois modos de tratamento, a braquiterapia de altas taxas de dose e a radioterapia convencional de feixe de fótons produzidos num acelerador linear médico. O paciente foi representado pelo o simulador antropomórfico adulto com base em voxel de referência da ICRP 110, que foi acoplado ao código de transporte de radiação, MCNPX2.7.0, que foi escolhido por ser um dos programas de cálculo mais utilizados e precisos na área de simulações de transporte de nêutrons, fótons e elétrons. Os principais resultados dosimétricos apresentados neste estudo estão em formato de FC. As análises mostraram que a terapia com ^{192}Ir gerou doses menores no paciente, principalmente para órgãos distantes do volume tratado, devido à menor energia dos fótons em comparação com a 3D-CRT. Os altos valores de FCs para doses equivalentes em órgãos próximos à próstata, como gônadas, bexiga e cólon, contribuíram para aumentar as doses efetivas nas duas modalidades avaliadas. Os FCs de doses equivalentes de fótons variaram entre órgãos selecionados, apresentando diferenças atribuíveis a variações nos modelos computacionais do LINAC e nos simuladores antropomórficos. No que diz respeito às doses equivalentes de nêutrons, houve variação entre os órgãos. De maneira geral, os nêutrons contribuíram menos para a dose equivalente total do paciente na modalidade 3D-CRT, exceto para órgãos como estômago, fígado, pulmão, esôfago, baço e tireoide, que foram mais afetados devido à exposição a nêutrons moderados. Os resultados de dose efetiva para fótons utilizando a terapia com ^{192}Ir e 3D-CRT foram, respectivamente, 8,4 e 12 mSv/Gy, que são semelhantes com dados da literatura, que é de 12 mSv/Gy para terapia com prótons e 13 mSv/Gy para IMRT. Neste último caso, o FC para dose efetiva foi originado de órgãos localizados fora do FOV e, portanto, espera-se que na prática clínica os valores reais sejam mais altos.

Palavras-chave: Câncer de próstata, Dosimetria, Simulação Monte Carlo, Simuladores antropomórficos computacionais.

ABSTRACT

Radiation therapy is one of the most widely used treatments for patients suffering from certain types of cancer. However, the effectiveness of this treatment in destroying cancer cells is associated with the potential for experiencing effects of radiation in the surrounding healthy tissues. Technological advances allow for the optimization of treatments, reducing the administered doses and undesirable effects. In this context, the main objective of this study was to develop computational models to accurately calculate radiation doses in organs and tissues near and distant from the tumor volume in prostate cancer therapy patients. Two treatment modalities were evaluated: high dose rate brachytherapy and conventional photon beam radiotherapy produced in a medical linear accelerator. The patient was represented by an adult anthropomorphic phantom based on the ICRP 110 reference voxel, which was coupled with the radiation transport code, MCNPX2.7.0. This code was chosen for being one of the most widely used and accurate calculation programs in the field of neutron, photon, and electron transport simulations. The primary asymmetric results presented in this study are in the form of conversion factor. Analyses showed that therapy with ^{192}Ir generated lower doses in the patient, especially for organs distant from the treated volume, due to the lower energy of photons compared to 3D-CRT. High conversion factor values for equivalent doses in organs near the prostate, such as testes, bladder, and colon, contributed to increasing effective doses in both evaluated modalities. Conversion factors for equivalent photon doses varied among selected organs, showing differences attributable to variations in LINAC computational models and anthropomorphic simulators. Regarding equivalent neutron doses, there was variation among organs. Generally, neutrons contributed less to the total patient equivalent dose in the 3D-CRT modality, except for organs such as the stomach, liver, lungs, esophagus, spleen, and thyroid, which were more affected due to exposure to moderate neutrons. Effective dose results for photons using ^{192}Ir therapy and 3D-CRT were 8.4 and 12 mSv/Gy, respectively, which are similar to literature data, with 12 mSv/Gy for proton therapy and 13 mSv/Gy for IMRT. In the latter case, the conversion factor for effective dose originated from organs located outside the field of view, and therefore, real values are expected to be higher in clinical practice.

Keywords: Prostate cancer, Dosimetry, Monte Carlo Simulation, Computational anthropomorphic phantoms.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1. Representação anatômica da secção sagital com início da parte esponjosa da uretra esquematicamente estendida (Adaptada de Netter, 2019).	198
Figura 2.2. Representação esquemática das regiões da próstata propostas por McNeall as principais regiões são a zona central, a zona de transição, a zona periférica (Adaptada de Mcneall, 1972).	19
Figura 2.3. Controle endócrino, parácrino e autócrino da proliferação e trofismo das células epiteliais prostáticas. T: testosterona; DHT: dihidrotestosterona; 5aR: 5a-redutase; E: estrógenos; RFC: receptor de fatores de crescimento; FC: fatores de crescimento (Adaptada de Hoff, 2013).	210
Figura 2.4. Ilustração da atual classificação histopatológica em comparação ao proposto originalmente por Gleason e Mellinger em 1974 (Adaptada de Gleason e Mellinger, 1974) ...	232
Figura 2.5. Caracterização do estadiamento patológico do adenocarcinoma de próstata (Adaptada de Kasivisvanathan et al., 2018).	2423
Figura 2.6. Representações gráficas dos simuladores antropomórficos computacionais AM (esquerda) e AF (direita). Publicação ICRP 110 (ICRP, 2009).	42
Figura 3.1. Dimensões em mm da geometria utilizada para representar a fonte ¹⁹² Ir Nucletron Microselectron V2.	44
Figura 3.2. Visualização 3D da modelagem dos principais componentes do cabeçote da linha do feixe do acelerador Varian 2100c.	47
Figura 3.3. Modelo computacional de exposição do simulador antropomórfico AM de referência da ICRP 110 e do LINAC Varian 2100c acoplados ao código MCNPX2.7.0 para simulação de um tratamento de próstata com 4 campos 3D-CRT e feixe de raios-X de 18 MV.	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 Fatores de ponderação w_R da radiação (ICRP 103, 2007).	343
Tabela 2.2. Estrutura do arquivo de entrada do código MCNPX2.7.0.....	365
Tabela 2.3. Formato do cartão de célula (cell card)	376
Tabela 2.4. Formato do cartão de superfície.	387
Tabela 2.5. Tipos de contagens que podem ser computadas pelo o código MCNPX2.7.0.	38
Tabela 2.6. Principais características antropométricas dos simuladores computacionais AM e AF de referência da Publicação ICRP 110 (ICRP, 2009).....	Erro! Indicador não definido. 38
Tabela 4.1. Fator de conversão (FC) em unidade de Sv/Gy para dose equivalente de fóton normalizado pela a dose absorvida na próstata, em função das duas técnicas de tratamento 192Ir e 3D-CRT. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%). Também é apresentada à variação relativa δ (%) entre as duas técnicas de tratamento.	49
Tabela 4.2. Doses equivalentes em órgãos e tecidos em função da distância da próstata para o tratamento de braquiterapia com 192Ir, com dose prescrita de 38 Gy.	5251
Tabela 4.3. Comparação dos FCs (em unidades Sv/Gy) para dose equivalente de fótons, normalizados pela dose absorvida na próstata, comparando os resultados publicados na literatura utilizando a técnica de tratamento IMRT. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).	532
Tabela 4.4. Fator de conversão (FC) para dose equivalente de fóton em órgãos (em unidade $\mu\text{Sv}/\text{UM}$) de um tratamento de próstata usando 3D-CRT com 4 campos com feixe de raios-X de 18 MV. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).	565
Tabela 4.5. Fator de conversão (FC) de dose equivalente de nêutrons (em unidades $\mu\text{Sv}/\text{UM}$) para órgãos e tecidos selecionados para um plano de tratamento de câncer de próstata 3D-CRT de 4 campos e feixe de raios-X de 18 MV. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).	576

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-CRT - *Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*
AAPM - *American Association of Physicists in Medicine*
AF - *Adult Female*
AJCC - *American Joint Committee on Cancer*
AM - *Adult Male*
ASCO - *American Society of Clinical Oncology*
ASTRO - *American Society for Radiation Oncology*
AUA - *American Urological Association*
CaP – Câncer localizado de próstata
DHT - Dihidrotesterona
DNA - Ácido desoxirribonucleico
D_T - Dose absorvida no órgão T
E - Dose efetiva
EGSnrc - *Electron-Gamma Shower*
FC - Fator de conversão
GEANT4 - *GEometry ANd Tracking*
HDR - *High dose rate*
H_T - Dose equivalente no órgão T
IARC - *International Agency for Research on Cancer*
ICRU - *International Commission on Radiation Units and Measurements*
IMRT - *Intensity Modulated Radiotherapy*
INCA - Instituto Nacional do Câncer
IPEN - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares
Kerma - *Kinetic energy released per unit mass*
LANL - *Los Alamos National Laboratory*
LDR - *Low dose rate*
LINAC – *Linear Accelerator*
MC - Monte Carlo
MCE - Modelos computacionais de exposição
MCNPX - *Monte Carlo N-particle eXtended*
MLC - *Colimador multileaf*
MRI - *Magnetic Resonance Imaging*
NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
NRC - *National Research Council of Canada*
OARs - Órgãos saudáveis em risco
PDP - Porcentagem de dose profunda
PENELOPE - *Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons in matter*
PMMA - Polimetilmetacrilato
PSA – Antígeno prostático
PTR - Prostatovesiculectomia radical retropúbica
REF - Radioterapia esteriotóxica fracionada
RFC - Receptor de fatores de crescimento;
RNA - Ácido ribonucleico
RT - Radioterapia
SI - Sistema Internacional de Medidas
Sv - Sievert
TC - Tomografia computadorizada

TR - Toque retal

UICC - *Union for International Cancer Control*

UMs - Unidades de monitoramento

SUMÁRIO

CAPITULO 1	15
INTRODUÇÃO	15
CAPITULO 2	19
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	198
2.2 Diagnóstico e estagiamento	21
2.2.1 Toque retal	21
2.2.2 Biópsia de próstata	22
2.3 Estagiamento	22
2.4 Abordagem terapêutica do carcinoma localizado da próstata	24
2.4.1 Tratamento cirúrgico	24
2.4.2 Radioterapia	24
2.4.3.1 Fontes de braquiterapia	28
2.4.3.2 Fonte de ^{60}Co	28
2.4.3.3 Fonte de ^{192}Ir	29
2.5 Determinação de dose equivalente em órgãos fora do campo em radioterapia	29
2.6 Uso de simuladores antropomórficos e simulação Monte Carlo envolvendo dosimetria com LINACs	31
2.7 Grandezas dosimétricas fundamentais	33
2.7.1 Kerma	33
2.7.2 Dose absorvida	33
2.7.3 Dose equivalente (H_T)	33
2.8 Dose efetiva	34
2.9 Modelos computacionais de exposição	35
2.10 Códigos Monte Carlo para uso em dosimetria	35
2.12 Simuladores antropomórficos computacionais	40
2.12.1 Simuladores antropomórficos computacionais com base em voxels	40
CAPITULO 3	43
MATERIAIS E MÉTODOS	43
CAPITULO 4	49
RESULTADOS E DISCUSSÕES	49
4.1. Fator de conversão para dose equivalente normalizado pela dose absorvida na próstata calculados para as modalidades de tratamento com a fonte de ^{192}Ir e o LINAC operando em 3D-CRT	49
4.2. Fator de conversão para dose equivalente de fóton normalizado por unidade monitora (UM) calculados em 3D-CRT com feixe de raios-X de 18 MV	54
4.3. Contribuição de dose de nêutrons gerados em 3D-CRT com feixe de raios-X de 18 MV ...	57

REFERÊNCIAS.....	63
-------------------------	-----------

CAPITULO 1

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a segunda neoplasia mais comum em homens com mais de 50 anos (Hjelmberg *et al.*, 2014). A forma mais comum do câncer de próstata é o adenocarcinoma, sendo raro o sarcoma. A maioria dos tumores se origina na próstata posterior, enquanto o restante se origina próximo à uretra.

Nos homens, a previsão de câncer de próstata é de cerca de 499.000 mortes até o ano de 2030 (Taitt, 2018). A incidência do câncer da próstata é mais elevada nos negros e mais baixa nas populações asiáticas. Os sintomas do câncer de próstata são dificuldades para urinar, retenção urinária e cistite inexplicável. A *American Cancer Society* recomenda que homens com mais de 40 anos façam um exame de toque anual. Para homens com mais de 50 anos, recomenda-se a realização de exames de sangue para detectar o antígeno específico da próstata (PSA). As biópsias são usadas para detectar tumores malignos na próstata. (Sekhoacha *et al.*, 2022).

Estatisticamente, dos quadros catalogados em 2019 pelo (IARC) (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer) e (INCA) (Instituto Nacional do Câncer) é evidente o rápido aumento da incidência e mortalidade por câncer nas últimas décadas, estimativas demonstraram cerca de 18 milhões de novos casos e destes 9,6 milhões evoluíram com desfecho desfavorável (Bray *et al.*, 2018; INCA, 2019; IARC; 2018). Sendo também a segunda principal causa de mortalidade prematura na maioria dos países do mundo (Bray *et al.*, 2018; Chi *et al.*, 2019; INCA, 2019).

No âmbito global, os casos de câncer por ordem de ocorrência são pulmão com 2,09 milhões de casos, em segundo lugar, o câncer de mama com 2,02 milhões; seguidos de colorretal e próstata com 1,8 milhões e 1,28 milhões, respectivamente, que representam metade da carga global de câncer na Europa (DEO *et al.*, 2022, IARC, 2020; INCA, 2019).

Dentro deste contexto, no Brasil o carcinoma de próstata foi o primeiro em número de casos com 65.840, seguidos por colón/reto, traqueia/ brônquio/pulmão e estômago com 20.540, 17.760 e 13.360 casos, respectivamente. Por sua vez, a mortalidade do câncer de próstata (CaP) atingiu a faixa de 18.345 óbitos (DEO *et al.*, 2022; IARC, 2022, INCA, 2019).

O panorama descrito mostra uma expectativa de 1,7 milhão de novos diagnósticos/ano e cerca de 499.000 óbitos/ano em 2030 (Ferlay *et al.*, 2010). Tal conjuntura do aumento da

incidência possui forte relação ao envelhecimento da população, da melhoria da sensibilidade e técnicas diagnósticas e da difusão do uso da medida sérica do antígeno prostático específico (PSA) (Kohler *et al.*, 2015).

Uma vez detectado o câncer, há diversos tipos disponíveis de opções de tratamento como o uso da radiação, terapia hormonal e cirurgia e quimioterapia (Cooperberg *et al.*, 2004).

Além da cirurgia e da terapia sistêmica, envolvendo abordagens químicas, imunológicas ou genéticas, a radioterapia é um modo de tratamento muito comumente usados no tratamento de pacientes com câncer. O tratamento com radiação, assim como as demais técnicas de tratamento, visa o controle máximo do crescimento do tumor sob a consideração de poupar tecidos normais e saudáveis. A radiação pode ser entregue ao tumor através da colocação de substâncias radioativas dentro ou perto do tumor, chamada braquiterapia. Outra abordagem utilizada para a maioria dos locais tumorais é a radioterapia por feixe externo ou teleterapia. Aqui, vários tipos de radiação podem ser aplicados incluindo raios-X de alta energia, raios γ , elétrons, prótons, nêutrons ou íons pesados. Embora a radioterapia de prótons e íons pesados esteja evoluindo rapidamente e se torne cada vez mais acessível, a irradiação com raios-X de alta energia ainda representa, de longe, a radiação de feixe externo a modalidade mais comum de radioterapia e continuará a desempenhar um papel importante no tratamento de tumores adversos num futuro próximo. Raios-X de alta energia são produzidos e entregues ao paciente por meio de aceleradores lineares médicos (LINACs).

Quando indicado o tratamento com base na exposição controlada de radiação têm-se três modalidades assim divididas: teleterapia, radiocirurgia e a braquiterapia. A teleterapia ou radioterapia externa consiste na colocação da fonte do equipamento a uma certa distância da região a ser tratada. A radiocirurgia estereotática, modalidade não invasiva, que utiliza acelerador linear para atingir apenas para tratamentos em estágios iniciais para quem não pode ou não deseja cirurgia (Amadei, 2008; Sanchez, 2003; Scher *et al.*, 2015). Na braquiterapia, utiliza-se a fonte de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados de forma a permitir a administração de doses ablativas de radiação na próstata, com queda rápida da dose e subsequente economia de tecido normal adjacente, como bexiga e reto. Há dois tipos de braquiterapia em relação à taxa de dose: braquiterapia de baixa taxa de dose (do inglês: *Low Dose Rate* (LDR)), em que a taxa de dose se encontra entre 5 a 20 mGy/min, geralmente envolve o implante permanente de sementes radioativas de Iodo-125 (^{125}I) ou paládio-103 (^{103}Pd) (Kuban *et al.*, 2008; Georg *et al.*, 2014). E a braquiterapia de alta taxa de dose (do inglês: *High Dose Rate* (HDR)),

que utiliza unidades de radioisótopo irídio-192 (^{192}Ir) ou outros tipos de fontes liberadas através de cateteres com taxas de dose superiores a 200 mGy/min (Brasil, 2016; Zaorsky *et al.*, 2017).

Os cálculos estatísticos obtidos através das simulações Monte Carlo (MC) conseguem reproduzir um cenário que se aproxima bastante da realidade, pois permitem simular, computacionalmente, diversas situações de transporte de partículas, com energias e ângulos de incidência diferentes. Esse método numérico permite o estudo detalhado dos processos físicos de deposição de energia em diferentes meios de propagação (Briemeister, 2000).

Na Física Médica, o código de transporte de radiação MCNPX2.7.0 (Pelowitz, 2005), fundamentado no método Monte Carlo, se destaca como um dos mais usados. O código MCNPX2.7.0 (*Monte Carlo N-particle eXtended*), foi desenvolvido nas linguagens Fortran 90 e C pelo Laboratório Nacional de Los Alamos (LANL), e se apresenta, atualmente, como um dos mais difundidos códigos computacionais usados para estimativa de grandezas dosimétricas. As simulações dosimétricas são realizadas por meio de simuladores antropomórficos computacionais, os quais é possível descrever as estruturas anatômicas de forma realista (Kramer *et al.* 2003).

Esta tese apresentou um esforço no desenvolvimento de um método para determinar as doses de radiação de um conjunto de órgãos e tecidos não-alvo para pacientes com câncer de próstata submetidos a tratamentos de radioterapia com feixe externo de fótons e braquiterapia de altas taxas de dose. Informações confiáveis sobre valores baixos e intermediários de doses fora da área de tratamento são aspectos fundamentais para a avaliação do risco de desenvolvimento de cânceres secundários induzidos por radiação após radioterapia. A solução de problemas de transporte de radiação envolvendo cenários computacionais de exposição com geometrias complexas é uma tarefa essencial para a determinação precisa de doses fora do campo para o paciente. Neste sentido, o objetivo principal desta pesquisa foi construir modelos computacionais de exposição para representar dois modelos típicos de tratamento, a braquiterapia de altas taxas de dose (HDR), com fonte de ^{192}Ir , e também radioterapia convencional, por emissão de feixe de fótons de acelerados lineares de partículas. Para este propósito, um modelo computacional totalmente integrado de um cabeçote de tratamento médico LINAC, uma fonte de ^{192}Ir , o objeto simulador antropomórfico foi adaptado para ser utilizado neste trabalho. Simulações MC subsequentes foram realizadas para alcançar os resultados. Neste contexto, os principais objetivos desta pesquisa foram:

- Utilização de um cabeçote de tratamento, modelo VARIAN2100c, com o maior nível de detalhe possível, incluindo blindagem e outros componentes circundantes para a representação mais precisa do espalhamento e de radiação de vazamento.
- Desenvolvimento de uma fonte de braquiterapia de altas taxas de dose (^{192}Ir).
- Integração de um simulador antropomórfico computacional masculino adulto com o LINAC2100c e com a fonte de ^{192}Ir .
- Determinação das doses em órgãos e tecidos do paciente próximos e distantes do volume tumoral (próstata) por meio de simulações Monte Carlo e simulador antropomórfico computacional adulto de referência para representar dois tipos de tratamentos, um com feixe externo de fótons, produzidos num acelerador linear médico operando em 3D-CRT e o segundo, utilizando braquiterapia de altas taxas de dose (HDR), cuja fonte de radiação foi o ^{192}Ir .

CAPITULO 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Anatomia e câncer de próstata

A anatomia da próstata é constituída de uma estrutura firme em forma de noz com medidas entre 3 a 4 cm na base, 4 a 6 cm na sua dimensão céfalo-caudal e 2 a 3 cm na sua dimensão ântero-posterior (Tanagho & Mcaninch, 2007) e composta por tecido glandular e estromal (músculo liso), separada anteriormente da sínfise púbica pelo espaço retropúbico (Retzius). Tem sua estrutura localizada no compartimento subperitoneal entre a bexiga e o reto, posteriormente a sínfise púbica, anterior ao reto e inferior a bexiga urinária, permitindo assim a palpação digital para exame, como representado na (Figura 2.1) (Mcneal *et al.*, 1988; Lee *et al.*, 2011).

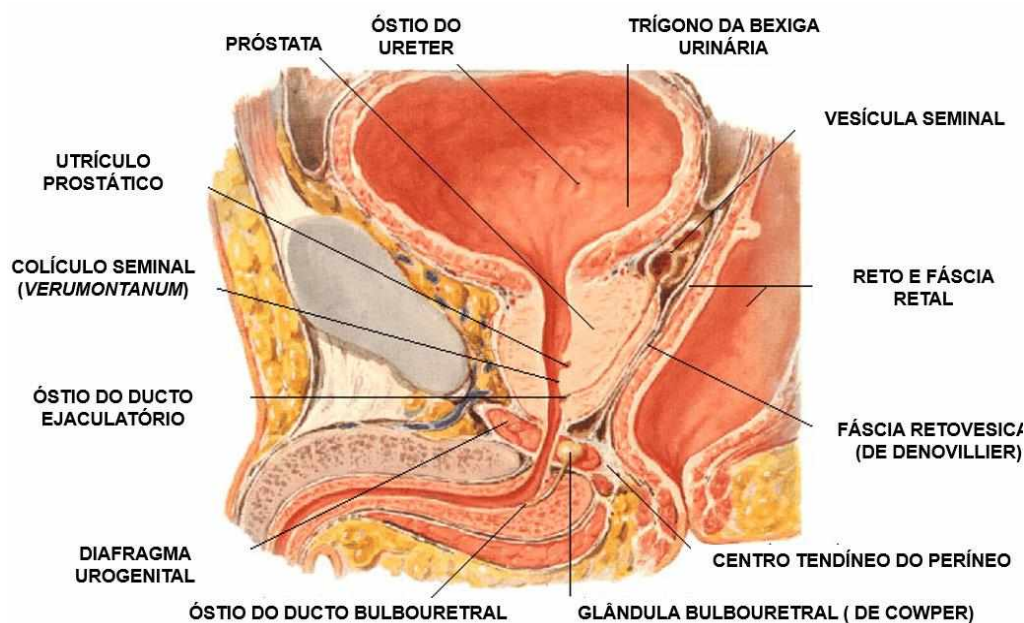


Figura 2.1. Representação anômica da secção sagital com início da parte esponjosa da uretra esquematicamente estendida (Adaptada de Netter, 2019).

O novo conceito anômico de zonas da próstata foi concebido por McNeal em 1988. Nesta concepção, a próstata pode ser dividida em aspectos gerais e histológicos em três zonas: a zona central (ZC), a zona de transição (ZT) e zona periférica (ZP), que tem diferentes origens embrionárias como destacado na Figura 2.2. Cada uma destas áreas possui histologia e comportamento biológico distintos.

Naturalmente, a zona periférica constitui aproximadamente 70% da estrutura do órgão, e é o principal local de ocorrência de adenocarcinoma primário da próstata. A ZC corresponde a 25% do volume do órgão, derivada do ducto de Wolff, relacionada a hiperplasia prostática benigna. E por fim, a ZT com correspondência de 5% do volume normal da próstata e é o local da hiperplasia prostática benigna, de acordo com a representação da Figura 2.2 (Lee *et al.*, 2011; Mcneal *et al.*, 1972).

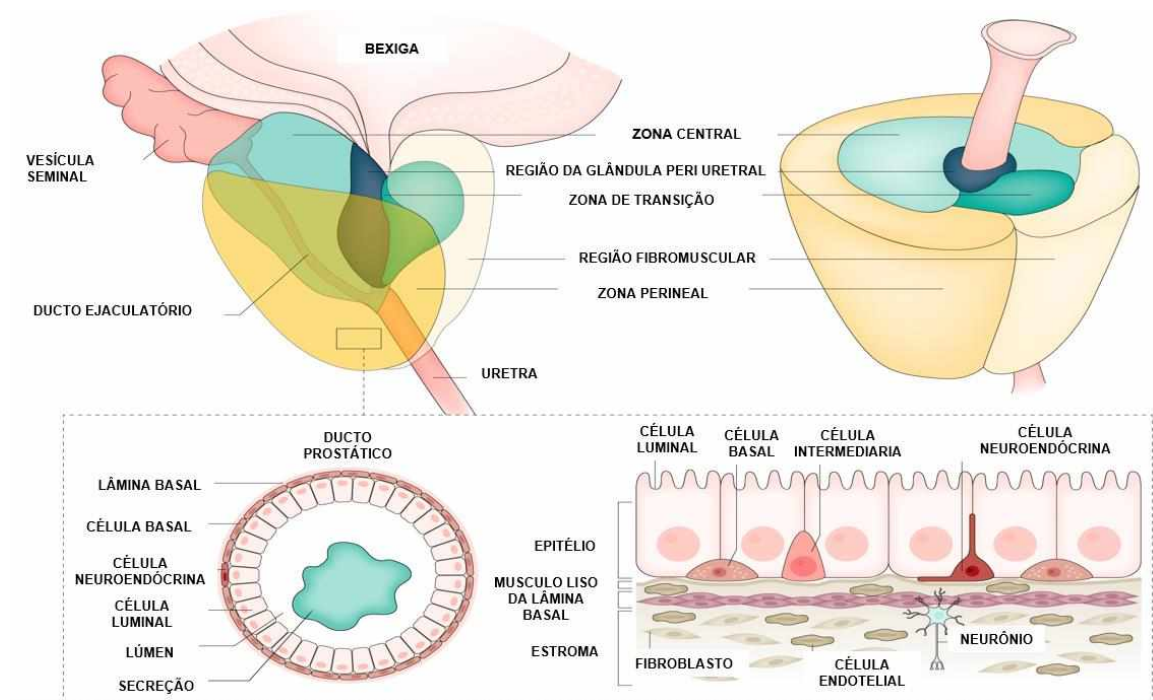


Figura 2.2. Representação esquemática das regiões da próstata propostas por McNeall as principais regiões são a zona central, a zona de transição, a zona periférica (Adaptada de Mcneall, 1972).

No processo da fisiopatologia, a próstata normal e as neoplasias da próstata sofrem influências hormonais, em função da presença em seu aparato celular de mecanismos sensíveis à ação da testosterona. Por ação da 5 α -redutase, que tem a função converter testosterona em DHT (dihidrotestosterona). Após sua conversão ela se liga a um receptor específico e é transportada ao núcleo celular, no qual favorece a síntese de ácido ribonucleico (RNA) e ácido desoxirribonucleico (DNA), visto na Figura 2.3. Isto estimula a função e a proliferação das células prostáticas, ao passo que a redução dos níveis de testosterona inibe o metabolismo e a divisão das mesmas (Hoff, 2013).

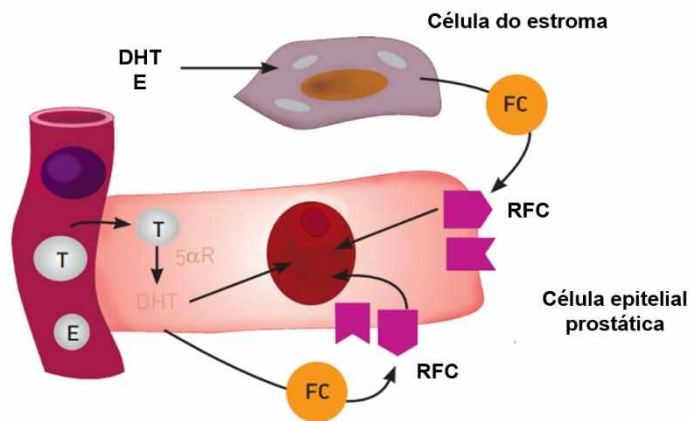


Figura 2.3. Controle endócrino, parácrino e autócrino da proliferação e trofismo das células epiteliais prostáticas. T: testosterona; DHT: dihidrotestosterona; 5αR: 5α-redutase; E: estrógenos; RFC: receptor de fatores de crescimento; FC: fatores de crescimento (Adaptada de Hoff, 2013).

2.2 Diagnóstico e estagiamento

O diagnóstico de câncer de próstata em estágios maduros da doença e o fracasso da terapia são os principais fatores que levam ao aumento da taxa de mortalidade. Não existe um teste único e específico para o câncer de próstata (Sekhoacha *et al.*, 2022; Hennigan *et. al.*, 1990). Para rastreamento clínico e/ou diagnóstico do CaP, são utilizados os métodos a seguir: Toque retal, Antígeno prostático e Biopsia.

2.2.1 Toque retal

O toque retal (TR) ou exame retal, designado comumente como *digital rectal examination*, na literatura internacional, tem sido descrito há séculos sob o termo *palpatio per anum* ou *palpatio per rectum*, em latim. Acredita-se que Petroncellus de Salerno utilizou o TR para o diagnóstico de câncer no século XI, apesar de não estar claro se a neoplasia era retal ou prostática (Rebello *et al.*, 2021; Eifler, 2014; Loeb *et al.*, 2012).

O TR era o único método diagnóstico disponível para o câncer prostático antes de 1920. A partir disso, os procedimentos utilizados no diagnóstico de câncer de próstata aumentaram em número, complexidade e custo (Guinan *et al.*, 1980; Sekhoacha *et al.*, 2022).

Dentre as contraindicações para o TR incluem recusa do paciente, alergia ao látex, dor perianal, cirurgia anorretal, infarto do miocárdio ou hemorragia intracraniana recentes (Hoff, 2013).

A presença de nodulação endurecida ou pétrea no TR é sugestiva ou suspeita para câncer de próstata e deve ser confirmada pela coleta de tecido prostático para avaliação anatomopatológica (Stamey, 1994; Peeling *et al.*, 1994).

Apesar das suas limitações, recomenda-se que TR e PSA sejam realizados conjuntamente durante o rastreamento de câncer de próstata, pois até 25% dos homens com câncer podem apresentar níveis de PSA inferiores a 4,0 ng/mL (Sekhoacha *et al.*, 2022; Klein *et al.*, 2007) e, também, porque o TR alterado melhora o valor preditivo positivo do PSA (Gosselaar *et al.*, 2007).

2.2.2 Biópsia de próstata

A biópsia da próstata deve ser indicada em todos os pacientes com áreas de maior consistência na glândula e/ou com elevação significativa dos níveis séricos de PSA. Essas alterações traduzem a presença de adenocarcinoma em 5 a 95% dos casos, sendo que afecções benignas com nódulos de hiperplasia benigna, infecção prostática, cálculos ou infartos, são responsáveis nos demais pacientes pelas alterações encontradas no toque retal ou nas medidas de PSA (Hoff, 2013).

Quando o rastreamento de câncer de próstata demonstra risco aumentado da doença, a biópsia prostática guiada por ultrassonografia transretal é necessária para confirmar o diagnóstico histológico da neoplasia (Izawa *et al.*, 2011). A indicação da biópsia prostática baseia-se essencialmente nos resultados de PSA e TR, mas deve levar em consideração outros fatores de risco para câncer de próstata, incluindo o histórico familiar da doença e a raça, assim como a presença de doenças associadas (AUA, 2009; Izawa *et al.*, 2011; NCCN, 2011).

2.3 Estadiamento

Quando diagnosticado, com os exames e testes descritos acima, deve-se realizar o estadiamento clínico. Procede-se então a biópsia da próstata para definição com comprometimento histopatológico (Figura 2.4), o qual é atribuída uma classificação em comparação com a estrutura fisiológica. Essa classificação é conhecida como *score de Gleason* atribui-se ainda o número e extensão do envolvimento do câncer nos núcleos da biópsia. Isso permite a estratificação dos homens em categorias de risco de acordo com o tumor primário.

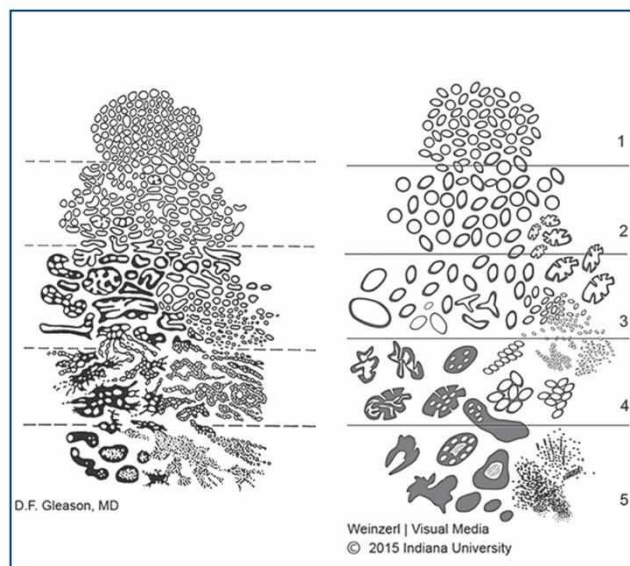


Figura 2.4. Ilustração da atual classificação histopatológica em comparação ao proposto originalmente por Gleason e Mellinger em 1974 (Adaptada de Gleason e Mellinger, 1974)

Para o estadiamento patológico para câncer de próstata a escala varia de **pT2** (Confinado à próstata) a **pT4** (Tumor está fixo ou invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais, como o esfíncter externo, reto, bexiga, musculatura elevadora pélvica e/ou parede pélvica). Atualmente, recomenda-se utilizar o sistema de classificação prognóstica elaborada pela sociedade Internacional de Patologia Urológica (IUSP) que utiliza especificamente a classificação de Gleason que define cinco grupos prognósticos de Grupo I (Adenocarcinoma com escore de Gleason ≤ 6) ao Grupo V (Adenocarcinomas com escore de Gleason 9 e 10).

Deve-se considerar também na avaliação clínica/diagnóstica os estudos de imagem tais como: cintilografia óssea com radionuclídeo, tomografia computadorizada (TC) do abdômen e da pelve, ressonância magnética (MRI) para avaliar a extensão extraprostática, adenopatia regional ou metástases à distância (Bekelman *et al.*, 2018).

Esta avaliação inicial (estágio, grupo de pontuação / grau de Gleason da biópsia, PSA sérico, imagem) fornece informações para o estadiamento clínico, diferentemente do estadiamento patológico (Figura 2.5) e constitui a base para as decisões iniciais de tratamento. A avaliação inicial pode subestimar ou superestimar significativamente a extensão e/ou agressividade da doença. Fatores que precisam ser considerados ao se basear no estadiamento clínico incluem variabilidade na interpretação dos achados no exame retal digital, variabilidade na atribuição do grau de Gleason na biópsia e erros de

amostragem na biópsia da próstata que podem levar a áreas ausentes com Gleason 4 ou 5 (Kasivisvanathan *et al.*, 2018).

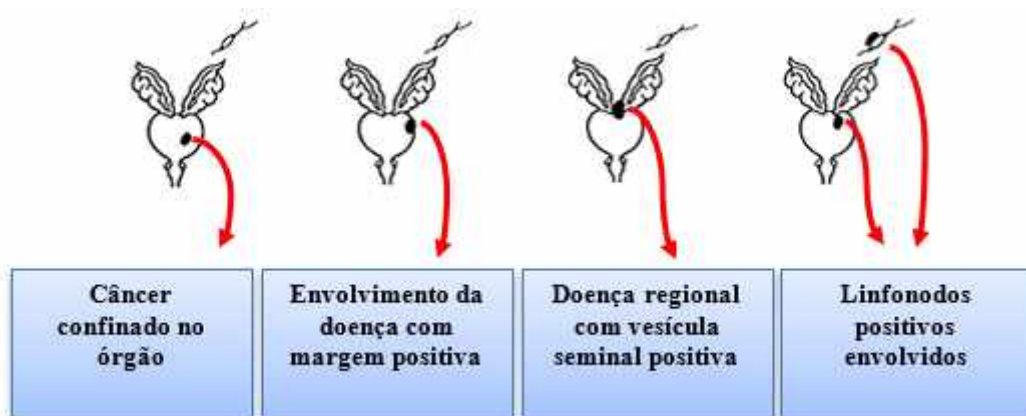


Figura 2.5. Caracterização do estadiamento patológico do adenocarcinoma de próstata (Adaptada de Kasivisvanathan *et al.*, 2018).

2.4 Abordagem terapêutica do carcinoma localizado da próstata

Para homens com câncer de próstata diagnosticado recentemente, os fatores mais importantes na seleção do tratamento inicial, deve-se considerar os seguintes pontos: extensão anatômica do acometimento, grau histológico (pontuação de Gleason / grupo de grau) e características moleculares do tumor, nível de PSA no soro, resultado estimado com diferentes opções de tratamento, possíveis complicações com cada abordagem de tratamento, a condição médica geral do paciente, idade e comorbidades.

2.4.1 Tratamento cirúrgico

A prostatovesiculectomia radical retropúbica (PTR) é um procedimento padrão-ouro no tratamento de câncer da próstata localizado. Os fatores determinantes no sucesso pós-PTR são: ausência de margens cirúrgicas comprometidas, ausência de infiltração das vesículas seminais, ausência de infiltração linfonodal, nível sérico de PSA indetectável após 3 meses da cirurgia. O tratamento cirúrgico apresenta algumas complicações: incontinência urinária, disfunção erétil, estenose de uretra ou colovesical, lesão de reto e as complicações decorrentes de cirurgias de grande porte (Brasil, 2002)

2.4.2 Radioterapia

Quando o tratamento do câncer de próstata for realizado com radioterapia, vários fatores devem ser avaliados, desde estudos diagnósticos até a forma como será irradiado o paciente. Com base nos estudos diagnósticos, é selecionada a modalidade de tratamento a ser utilizada. O tratamento selecionado depende da idade do paciente, do estado e

diferenciação do tumor, dos níveis de PSA e das preferências do paciente, entre outros. A extensão do câncer também deve ser conhecida e a presença de metástase nos gânglios linfáticos determinada.

A radioterapia para carcinoma de próstata geralmente é realizada apenas com feixes de radiação externos, porém, em algumas ocasiões, o uso de fonte intracavitária pode ser aconselhável em conjunto com cirurgia e reforço da próstata com campos de radiação externos. Em todos os casos, há irradiação de órgãos saudáveis próximos da próstata, como reto, bexiga, cabeça femoral e bulbo peniano. A técnica selecionada, bem como a forma de utilizá-la em um paciente específico e a avaliação de dose recebida pelo paciente faz parte do planejamento de um tratamento radioterápico.

A radioterapia pode ser classificada em diferentes tipos, dependendo da posição da fonte de radiação em relação ao paciente (Hoff, 2013). Em geral, é subdividida em duas categorias: teleterapia (do grego, terapia à distância) ou radioterapia externa (fonte externa ao paciente), denominada de RT, e a braquiterapia (do grego, terapia próxima), nesta modalidade, a fonte é posicionada próxima ou no volume tumoral (Lukens, 2014; Haie-Meder, 2017).

2.4.2.1 Radioterapia convencional (2D)

Atualmente no Brasil, os fótons são os tipos de radiação mais utilizados na radioterapia externa. Durante a primeira metade do século XX, a radioterapia externa era realizada apenas com fótons de baixa energia (até 500 kV), com limitado poder de penetração, provenientes de tubos geradores de raios-X (Bernier *et al.*, 2004). Esse tipo de irradiação ficou conhecido com radioterapia superficial ou ortovoltagem. Além disso, o planejamento do tratamento era bastante rudimentar (Hoff, 2013; Ramoutsaki *et al.*, 2001; Diamantis *et al.*, 2008).

O planejamento em duas dimensões (2D) utiliza como base a anatomia óssea e outras estruturas corporais, marcadores de contrastes e de superfície obtidas por meio de radiografias com distribuição de campos coplanares para definição de limites. As desvantagens deste tipo de tratamento são a impossibilidade de se avaliar a dose no volume a ser tratado e nos órgãos sadios adjacentes, bem como a impossibilidade de visualização completa do volume alvo e dos órgãos de risco (Ramoutsaki *et al.*, 2001; Diamantis *et al.*, 2008).

2.4.2.2 Radioterapia com modulação da intensidade de feixe (IMRT)

A IMRT (IMRT, do inglês *Intensity Modulated Radiotherapy*) é uma modalidade de tratamento que permite a conformação da radiação para o contorno da área alvo utilizando múltiplos feixes de radiação de intensidade não uniformes (Nasseri *et al.*, 2022). Esta modalidade permite uma distribuição de dose ainda mais vantajosa através do fornecimento de feixes com fluência não uniforme através dos campos de feixe. O padrão de fluência irregular dentro de um campo de feixe é obtido pelo movimento de múltiplas lâminas (MLC) (Webb, 2003). A distribuição desigual da fluência total transversal permite que o planejamento de tratamento com IMRT tenha maior escalonamento de dose e controle do tumor. No entanto, o elevado número de feixes utilizados para administrar as doses prescritas ao volume de tratamento, geralmente, levam a maiores exposições de tecidos saudáveis na faixa de dose baixa e intermediária (Bortfeld, 2006; Mihai, 2005).

A radioterapia de intensidade modulada (IMRT) é vantajosa em comparação às técnicas tradicionais como radioterapia convencional (2D) e radioterapia conformacional (3D), por oferecer uma cobertura mais homogênea de dose no volume alvo e uma redução da exposição dos tecidos adjacentes ao tratamento (Hunt *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2002).

2.4.2.3 Radioterapia conformada ou tridimensional (3D)

O advento de modernas modalidades de diagnóstico por imagem na década de 1970 aprimorou ainda mais às técnicas de administração de doses. Com base em imagens transversais, estreitamente espaçadas da anatomia do paciente, conhecimento preciso sobre a localização tridimensional do tumor e fatores críticos adjacentes estruturas podem ser derivadas. Esta informação anatômica, por sua vez, pode ser usada para definir volumes alvo e margens apropriadas para radioterapia conformada tridimensional (3D-CRT).

A utilização em larga escala da radioterapia conformada 3D (3D-CRT) ocorreu nos anos 1990 com o desenvolvimento de sistemas de planejamento mais rápidos e com a introdução de aceleradores lineares dotados de colimadores de múltiplas lâminas (*multileaf*). A radioterapia 3D foi possível graças à TC, para realização do planejamento, juntamente com o TPS. Esses avanços permitiram o emprego de doses mais altas de radiação de maneira segura, utilizando campos de tratamento individualmente criados para os formatos específicos dos volumes-alvo de tratamento, sem aumentar significativamente a dose nos tecidos vizinhos. O sucesso do tratamento 3D-CRT levou

ao desenvolvimento de complexos equipamentos de teleterapia cada vez mais precisos e sofisticados (Hoff, 2013).

2.4.2.5 Radiocirurgia ou radioterapia estereotáxica fracionada (REF)

A radioterapia por hipofracionamento é uma técnica em que doses maiores de radiação são entregues em menos sessões do que o protocolo padrão de radioterapia. Em comparação com a radioterapia convencional, em que doses menores são administradas ao longo de várias semanas, o hipofracionamento procura administrar doses mais altas em um número reduzido de sessões, muitas vezes em um período mais curto (Morgan *et al.*, 2018).

No entanto, o hipofracionamento não é aplicável para todos os tipos de câncer ou para todos os pacientes. Sua aplicação depende do tipo e estágio do câncer, bem como de outros fatores individuais. É uma abordagem que deve ser cuidadosamente considerada e discutida entre o paciente e a equipe médica para determinar a melhor opção de tratamento.

Dado o potencial de maior toxicidade com RT hipofracionada quando o campo inclui os linfonodos pélvicos, é preferível a RT de fracionamento convencional. Homens que consideram a RT hipofracionada moderada devem ser aconselhados sobre o pequeno aumento do risco de toxicidade gastrointestinal e possivelmente geniturinária associada a esta abordagem, que pode não ser clinicamente significativa (Nossiter *et al.*, 2020). O regime ideal para hipofracionamento não foi estabelecido; a AUA (*American Urological Association*) endossou 60 Gy em 20 frações ou 70 Gy em 28 frações porque esses esquemas foram apoiados pela maior base de evidências (Morgan *et al.*, 2018, Catton *et al.*, 2017; Dearnaley *et al.*, 2016; Pollack *et al.*, 2013; Aluwini *et al.*, 2015).

2.4.3 Braquiterapia

O termo braquiterapia derivado da palavra grega “braquios”, significa curto, e refere-se ao efeito terapêutico de radioisótopos colocados em contato com a lesão a tratar. O conceito de braquiterapia é quase tão antigo como a descoberta dos radioisótopos (Haie-Meder, 2017).

A braquiterapia foi a primeira tentativa real de utilizar a radioterapia com o objetivo de tratar apenas o tecido tumoral, por meio do acesso direto ao tumor, na maioria das vezes clinicamente acessível (visão e palpação), permite localização precisa do

aplicador guiada pelas características do tumor, poupando assim o máximo possível de tecido saudável circundante (Haie-Meder, 2017).

O tratamento por meio da braquiterapia tem características muito específicas, dependendo da taxa de dose. A Comissão Internacional de Unidades de Radiação (ICRU) define a braquiterapia LDR (baixa taxa de dose) como 0,4 a 2 Gy por hora, enquanto a braquiterapia HDR (alta taxa de dose) é fornecida para taxas de doses superiores a 12 Gy por hora (ICRU, 1985; Eifel, 1993; Haie-Meder, 2017; Kuban *et al.*, 2008; Georg *et al.*, 2014; Shah *et al.*, 2012). No manejo de pacientes com câncer de próstata, a braquiterapia permite uma escalada de doses de até 150 Gy (Hannoun-Lévi, 2012, Hannoun-Lévi, 2017; Chapet *et al.*, 2017)

A braquiterapia da próstata permite a administração de doses ablativas na próstata, com queda rápida da dose e subsequente economia de tecido saudável adjacente, como bexiga e reto (Nath *et al.*, 1997). A braquiterapia LDR e HDR são comumente usadas para tratar o câncer de próstata, sendo uma opção de tratamento aceitável para pacientes selecionados com câncer de próstata de qualquer grupo de risco, exceto câncer metastático (Zaorsky *et al.*, 2017; Kuban *et al.*, 2008; Georg *et al.*, 2014)

Para homens com carcinoma localizado de próstata com indicação de radioterapia, a braquiterapia HDR pode ser indicada. Com a braquiterapia HDR, os cateteres transportam as fontes até a próstata. As guias ocas são carregadas com um isótopo, neste caso o ^{192}Ir . A dose de braquiterapia de HDR é administrada em duas ou mais frações de grandes doses, com cada tratamento normalmente levando de 24 a 36 horas. Os pacientes devem ser internados no hospital para tratamento e manter os cateteres perineais no local por todo o período (Varregoso, 2006).

2.4.3.1 Fontes de braquiterapia

As principais fontes de braquiterapia emissoras de fótons são o paládio ^{103}Pd , iodo ^{125}I , irídio ^{192}Ir , cério ^{131}Cs e ^{137}Cs e cobalto ^{60}Co . Para uso em braquiterapia de altas taxas de dose, os radioisótopos mais utilizados são ^{192}Ir e o ^{60}Co , estes devem ser calibrados em termos de taxa de kerma no ar de referência (*Kar*) (Venselaar *et al.*, 2004).

2.4.3.2 Fonte de ^{60}Co

A meia-vida de ^{60}Co é de 5,27 anos e sua alta atividade específica o torna prático para uso em braquiterapia HDR. O ^{60}Co sofre decaimento β^- para os estados excitados de ^{60}Ni (94,4%). A desexcitação para o estado fundamental ocorre principalmente através da emissão de raios γ de 1,173 e 1,332 MeV, cada um com uma intensidade absoluta de

quase 100%. O ^{60}Co é produzido através da captura de nêutrons pelo ^{59}Co , mas sua longa meia-vida requer longos tempos de irradiação. As fontes de Co têm dimensões semelhantes às de ^{192}Ir . Os elétrons de baixa energia emitidos pelo ^{60}Co são facilmente absorvidos pelas camadas de encapsulamento, resultando em uma fonte de fótons “pura” (CONNOR, 2020; (UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2022).

2.4.3.3 Fonte de ^{192}Ir

Atualmente, a grande maioria dos tratamentos de braquiterapia de altas taxas de dose é realizada com fontes de ^{192}Ir . Esse radioisótopo, ocorre na natureza como metal em combinação com a platina, ósmio e ouro e também em minério de ferro. O irídio metálico possui coloração prateada e brilhante, apresenta alta dureza e baixa ductibilidade e sua densidade é de $22,65 \text{ g/cm}^3$ (Rodrigues, 2003).

Uma fonte de ^{192}Ir é produzida a partir de alvos de ^{191}Ir estável (37% de abundância natural) que absorve um nêutron. Este radionuclídeo possui uma meia vida de 73,83 dias, o qual inicia decaimento por emissão de partículas β . O radioisótopo possui um espectro de energia complexo, incluindo cerca de 40 picos de energia dentre intervalos de 50 keV a 700 keV, com energia de fótons sem encapsulamento de 370 keV (Ballester *et al.*, 2004; Perez-Calatayud *et al.*, 2018; Perez-Calatayud *et al.*, 2012).

2.5 Determinação de dose equivalente em órgãos fora do campo em radioterapia

Os aceleradores lineares, ou LINACs, são aparelhos com capacidade de produzir feixes de raios-X ou de elétrons de alta energia (Anvisa, 2005). Esses equipamentos aceleram partículas em um tubo à vácuo por campos elétricos e magnéticos que alternam entre si. Atualmente, os aceleradores de alta energia geram feixes de fótons com energia que variam de 4 MV a 25 MV e diversas energias de elétrons (6, 9, 12, 16, 18 e 25 MeV).

Em 1997, Mao *et al.* (1997) foram os primeiros a desenvolver um modelo bastante complexo de um Varian Clinac 2100/2300C. Sua descrição geométrica incluiu um total de 85 corpos geométricos e foi usada com o código Monte Carlo EGS4. Posteriormente, Kase *et al.* (1998) utilizou o mesmo modelo para obter a fluência de nêutrons e espectros de energia em várias posições ao redor do LINAC. No entanto, seu modelo não considerou qualquer colimação terciária (MLCs). Kase *et al.* (1998) e Howell *et al.* (2005) foram os primeiros a calcular a produção e fluência de nêutrons dentro e ao redor do cabeçote de tratamento, incluindo um MLC.

Com o objetivo de calcular doses fora de campo, Kry *et al* (2006 - 2007) modelaram o cabeçote do acelerador Varian Clinac 2100. Eles consideraram duas tensões de operação do LINAC, 6 MV e 18 MV. A Geometria e composição de todos os componentes foram baseados em um conjunto completo de desenhos técnicos detalhados fornecidos pela *Varian Medical Systems*.

Alguns anos depois, Bednarz *et al* (2009)¹, descreveram em seu artigo o desenvolvimento e validação de dois modelos Varian Clinac 2100C de complexidade semelhante, operando também com tensões de 6 MV e 18 MV. Com seu trabalho, provaram pela primeira vez a viabilidade de combinar modelo de acelerador e simuladores antropomórficos computacionais anatomicamente realistas do paciente, a fim de calcular doses fora do campo de tratamento por meio de simulações MC.

O uso generalizado de técnicas modernas de radioterapia, como IMRT e a aplicação de grandes quantidades de unidades de monitoramento (UMs) ao paciente gerou preocupação sobre doses aumentadas em órgãos não-alvo (Followill, 2003; Brenner, 2000; Xu, 2008; Takan, 2011). Nível baixo e intermediário de dose, causadas pela radiação espalhada e por vazamento dos LINACs aumentam o risco de desenvolvimento de indução de câncer secundário e lesões tardias nos tecidos associados a tratamentos com radiação.

A quantificação precisa das exposições de tecidos e órgãos saudáveis em risco (OARs) devido à radiação fora de campo tem sido tema de muitos estudos (Xu *et al*. (2008) e Takam *et al*. (2011).

Em geral, existem duas abordagens para determinar exposições de dose fora do campo. A primeira abordagem é utilizando simuladores físicos de acrílico preenchido com água ou com simuladores mais realistas constituídos por materiais equivalentes a tecidos. Uma desvantagem deste método é que ele pode ser difícil e dispendioso para obter informações úteis sobre a distribuição precisa da dose nos pacientes. Muitas vezes, uma compensação na precisão dos resultados tem de ser aceita como consequência de suposições feitas nas configurações de medição. Além disso, as incertezas de medição podem ser elevadas devido a diversas razões e afetar a qualidade de medição, especialmente no caso de medições equivalentes de dose de nêutrons. Kry *et al*. (2006 – 2007), por exemplo, mediram fluências de nêutrons com o *Varian Clinac* operando a 18 MV e encontraram incertezas de aproximadamente 10%. Em um trabalho anterior, os autores fizeram medições de dose equivalente de nêutron fora do campo e obtiveram incertezas de 23% (Kry, 2005). Dentre várias fontes de incertezas estão aquelas associadas nas taxas de contagem dos detectores e nos fatores de conversão de fluência

para dose equivalente. Com objetivo de avaliar o impacto da radiação em tecidos saudáveis, Wang e Xu determinaram, por meio de aparato experimental, as doses equivalentes de fótons em órgãos por meio de dosímetros MOSFET (Wang et. al., 2008 e Xu et. al., 2008).

A segunda abordagem na obtenção de informações de dose fora do campo é o cálculo de quantidades de dose por meio de simulações de transporte de radiação. Exatidão e precisão das estimativas de dose de tais simulações dependem muito da metodologia de cálculo e do nível de detalhe dos modelos computacionais de LINACs e simuladores antropomórficos computacionais utilizados (Wan, 2008).

2.6 Uso de simuladores antropomórficos e simulação Monte Carlo envolvendo dosimetria com LINACs

A evolução da tecnologia de tratamento por radiação e a transição de fonte de radiação de baixa energia para LINACs de alta energia na década de 1970 levantaram preocupações sobre a potencial produção de nêutrons usando energias de feixe superiores às energias limiares para reações fotonucleares. Neste contexto, muitos estudos de dosimetria foram realizados com foco na exposição ocupacional conforme a literatura (Xu, 2008). Com o crescente entendimento sobre potenciais cânceres secundários induzidos e com o crescente número de procedimentos de radioterapia, várias pesquisas envolvendo medições e cálculos de dose equivalente de fótons e nêutrons fora do campo foram realizadas para investigar exposições secundárias do paciente.

Para superar a falta de informações disponíveis e confiáveis sobre doses fora do campo, um grupo de trabalho dedicado da Associação Americana de Físicos em Medicina (AAPM) realizou um estudo de medição utilizando *phantom* de água ou com polimetilmetacrilato (PMMA) e diferentes LINACs de diversos fabricantes (Stovall, 1995). Como resultado, eles forneceram um extenso conjunto de dados de doses de fótons fora do campo primário de tratamento.

Mutic e Klein (Mutic, 1999) e Stern (Stern, 1999) estiveram entre os primeiros a investigar doses fora de campo com e sem a instalação de MLC. Eles estudaram feixes de fótons com o LINAC operando com tensão de 6 MV e 18 MV. Posteriormente, vários outros grupos de pesquisa publicaram dados de medição sobre doses de fótons fora de campo dos modelos *Varian Clinac* (Vanhavere, 2004, Klein, 2007, Reft, 2006, Sharma, 2006, Kry, 2006 - 2007).

Por outro lado, alguns outros grupos investigaram doses de nêutrons fora de campo no plano do paciente (D'errico, 2001; Vanhavere, 2004; Howell, 2005; Reft,

2006). Vanhavere et al. (2004) compararam os perfis laterais de dose de fótons e nêutrons decorrentes de um feixe de 18 MV usando medições no ar livre e medições em um simulador de placa feito de polimetilmetacrilato (PMMA). Fora do feixe de tratamento, as medições no simulador de PMMA mostraram uma rápida diminuição das doses absorvidas de fótons e dose equivalente de nêutrons com o aumento da profundidade.

Para a avaliação do risco de cânceres secundários, como consequência de tratamentos de radioterapia, são necessárias informações sobre doses equivalentes nos órgãos. Desta forma, o uso de modelos de simuladores antropomórficos anatomicamente realísticos é fortemente indicado.

Medições e cálculos de doses fora de campo no ar ou em simuladores homogêneos de água ou de PMMA fornecem informações valiosas sobre as características do feixe produzido pelos LINACs. O comportamento observado de doses de radiação fora do campo de tratamento primário pode servir como uma primeira aproximação de efeitos indesejados dos tecidos ou órgãos. No entanto, os parâmetros específicos do tratamento e do paciente não são contabilizados nesses casos. Uma avaliação mais precisa das exposições às doses em órgãos de risco (OARs) e os riscos daí decorrentes podem ser alcançados através da aplicação de simuladores antropomórficos realísticos.

Em um estudo dosimétrico desenvolvido por Stovall *et al.* (2004) foi avaliada as doses nas gônadas de pacientes pediátricos e adultos com câncer submetido à radioterapia (Stoval, 2004). Eles avaliaram efeitos genéticos como uma consequência da exposição à radiação. Eles utilizaram diferentes tamanhos de simuladores antropomórficos matemáticos para determinar as doses nos ovários, útero, testículos e glândulas pituitárias para pacientes com idades entre recém-nascidos e 25 anos. Mesmo sendo um avanço na representação da anatomia humana, os simuladores antropomórficos matemáticos possuem uma estrutura muito simples, consistindo apenas de alguns corpos geométricos e com órgãos constituídos de poucos materiais.

Bednarz *et al.* (2008b – 2008c) desenvolveram um modelo detalhado de um LINAC e integrou com simuladores antropomórficos com base em voxel para estudos dosimétricos baseados em simulação Monte Carlo (Bednardz, 2008b – 2008c). Bednarz e Xu (2008) publicaram um estudo sobre doses fetais de gestante não protegidas em tratamentos de radioterapia com fótons de 6 MV usando simulação Monte Carlo (Bednardz e Xu, 2008). Para representar as pacientes de diferentes estágios gestacionais, eles usaram simuladores antropomórficos computacionais da série RPI-P (RPI-P3, RPI-P6 e RPI-P9), que representam mulheres com períodos gestacionais de 3, 6 e 9 meses, respectivamente, que são compatíveis com os valores antropométricos de referência da

ICRP 89 (ICRP, 2002). Eles também consideraram planos de tratamento com energias de feixe de 18 MeV e investigaram a contribuição de nêutrons para doses equivalentes em órgãos. De acordo com resultados de medição, Bednarz et al (2008)^c observaram um papel importante dos nêutrons nas doses equivalentes de órgãos distantes da borda do campo, como pulmão, esôfago, tireoide e cérebro.

2.7 Grandezas dosimétricas fundamentais

2.7.1 Kerma

A transferência de energia de partículas não carregadas (partículas indiretamente ionizantes, como fótons e nêutrons) para a matéria ocorre através da liberação e desaceleração de partículas carregadas secundárias nesta matéria. Este fenômeno leva à definição da quantidade ‘kerma’ (*Kinetic Energy Released per unit Mass*). O Kerma é definido pela Equação 2.1, onde dE_{tr} é a soma média das energias cinéticas iniciais de todas as partículas carregadas liberadas em uma massa dm de material pelas partículas sem carga incidentes em dm (ICRP 103, 2007).

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (Eq. 2.1)$$

De acordo com o SI, a unidade do kerma é o Gray (Gy) que equivale J/kg.

2.7.2 Dose absorvida

A dose absorvida, D_T , grandeza física básica usada na proteção radiológica, refere-se à energia que foi absorvida pelo meio, a partir da liberação de partículas carregadas. É definida como a razão entre a energia média dE depositada pela radiação ionizante na matéria e sua massa dm (Equação 2.2) (ICRP 103, 2007).

$$D_T = \frac{dE}{dm} \quad (Eq. 2.2)$$

De acordo com o sistema internacional de unidades (SI), a unidade de dose absorvida é o Joule por quilograma (J/kg), ou Gray (Gy) e 1 Gy equivale a 100 rad (radiation absorbed dose = dose absorvida de radiação).

2.7.3 Dose equivalente (H_T)

Esta grandeza quantifica a probabilidade de que os efeitos estocásticos geram para a saúde. Diferentes tecidos do corpo têm efeitos biológicos variados aos tipos de radiação para uma mesma dose absorvida. Por isso, a dose equivalente foi criada para possibilitar

a comparação desses efeitos para diferentes tipos de radiação, sabendo que a probabilidade de efeitos estocásticos que resultam de uma dada dose equivalente dependerá geralmente do tecido/órgão particular irradiado. A grandeza dose equivalente no tecido/órgão H_T é obtida através do somatório das doses médias absorvidas em um meio $D_{T,R}$, ponderadas por um fator de peso adimensional da radiação w_R , ou fator de ponderação da radiação, relativo ao tipo e energia da radiação incidente R e é expressa pela Equação 2.3 (ICRP 103, 2007). Os valores de w_R para diferentes tipos de radiação estão apresentados na Tabela 2.1.

$$H_T = \sum_R w_R \times D_{T,R} \quad (Eq. 2.3)$$

A unidade no SI de dose equivalente é denominada Sievert (Sv) e 1 Sv equivale a 100 rem (*roentgen equivalent man*, o equivalente em Roentgen no homem).

Tabela 2.1 Fatores de ponderação w_R da radiação (ICRP 103, 2007).

Tipo de radiação	w_R
Fótons	1
Elétrons e múons	1
Prótons e píons carregados	2
Partículas alfa, fragmentos de fissão e íons pesados	20
Nêutrons	$2,5 + 18,2e^{\frac{-[\ln(E_n)]^2}{6}}, \quad E_n < 1 \text{ MeV}$ $5,0 + 17,0e^{\frac{-[\ln(2E_n)]^2}{6}}, \quad 1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV}$ $2,5 + 3,25e^{\frac{-[\ln(0,004E_n)]^2}{6}}, \quad E_n > 50 \text{ MeV}$

2.8 Dose efetiva

A probabilidade de ocorrência de efeitos estocásticos em um indivíduo irradiado é representada pela dose efetiva E , que é definida como a soma das doses equivalentes ponderadas nos diversos órgãos e tecidos (Equação 2.4). Onde H_T é a dose equivalente no tecido/órgão e w_T é o fator de ponderação do tecido/órgão e $\sum w_T = 1$. Na Tabela 2.2 estão apresentados os limites anuais de taxa de dose efetiva (E) e de dose equivalente H_T para os tecidos/órgãos para indivíduos ocupacionalmente exposto e indivíduo do público (ICRP 103, 2007).

$$E = \sum_T w_T \times H_T \quad (Eq. 2.4)$$

A unidade de dose efetiva no SI é o Sievert (Sv).

2.9 Modelos computacionais de exposição

Por questões éticas óbvias, normativas nacionais e internacionais, as quais consideram impraticável a utilização de ser humano em situações que envolvam radiações ionizantes. Para resolver essa situação, é recomendado o uso de modelos computacionais de exposição (MCE), que consiste na utilização de simuladores antropomórficos virtuais (*phantom*) acoplados a códigos de transporte de radiação (Vieira, 2004).

2.10 Códigos Monte Carlo para uso em dosimetria

O método Monte Carlo (MC) utiliza as leis da Probabilidade, da Estatística e da Física para descrever o transporte de partículas através da matéria. Neste sentido, ao longo das últimas décadas vários códigos computacionais foram desenvolvidos para diferentes fins. Desta forma, é fundamental o uso de um código MC bem referenciado, atualizado a cada nova versão e, portanto, confiável para utilização em pesquisa de dosimetria numérica. Aqui são citados os principais códigos MC utilizados em dosimetria e suas principais características.

➤ **GEANT4:** O *GEometry ANd Tracking* simula o transporte de nêutrons, fótons e elétrons em qualquer meio para geometrias especificadas pelo usuário. Suas áreas de aplicação incluem física nuclear, física de altas energias, aceleradores, física médica e ciência espacial (Agostinelli *et al.*, 2003; Agostinelli, *et. al.*, 2003; Allison *et. al.*, 2006; Allison *et. al.*, 2016)

➤ **MCNPX :** O *Monte Carlo N-Particle eXtended* é um código de propósito geral que pode ser usado para simular o transporte de nêutrons, fótons e elétrons, em qualquer meio e para geometrias generalizadas . Na versão 2.7.0 foram incluídos os prótons no campo de física médica e proteção radiológica e adicionada a capacidade de transportar 34 novos tipos de partículas (Pelowitz, 2011).

➤ **PENELOPE:** O *Penetration and ENergy LOss of Positrons and Electrons in matter* que, de início, simulava apenas o transporte de elétrons e pósitrons e, em versões posteriores, passou a simular o transporte de fótons. As energias usadas variam de 1 keV (1000 eV para elétrons e pósitrons) a 1 GeV (Salvat *et al.*, 2011).

➤ **EGSnrc:** O *Electron-Gamma Shower* (V4 2.4.0) – versão ampliada e melhorada do pacote EGS4 (NELSON *et al.*, 1985) – possui linguagem de programação Mortran e é um pacote para a simulação MC de transporte acoplado fóton/elétron na faixa

de energia que varia de 1 keV até 10 GeV. O EGSnrc foi originalmente desenvolvido no *Stanford Linear Accelerator Center* e ainda está em constante desenvolvimento pelo *National Research Council of Canada* (NRC) (Kawrakow; Rogers, 2000).

2.11 Código de transporte de radiação MCNPX2.7.0

O código Monte Carlo MCNPX2.7.0, de propósito geral, é um dos códigos de transporte de radiação mais utilizados na área da Física Médica. Muitos profissionais como, engenheiros nuclear, físicos médicos e profissionais de proteção radiológica usam esse código para calcular grandezas dosimétricas de interesse. Industrialmente, o código é usado para análises de segurança de criticalidade nuclear (Pelowitz, 2011). No campo da Física Médica, o código tem sido empregado em todas as áreas relacionadas, ou seja, radioterapia, medicina nuclear e radiologia (Siebers *et al.*, 2000). Bush (2009) verificou que os algoritmos de cálculo de dose de Monte Carlo têm potencial para maior precisão da dose, pois transportam partículas e calculam a dose absorvida para diferentes tecidos e órgãos do paciente.

O código MCNPX2.7.0 faz uso de comandos e prompts durante a entrada, execução e saída de arquivos. A estrutura do MCNPX será discutida a seguir.

O arquivo que descreve o problema é chamado de arquivo de entrada (*input*), enquanto o arquivo que contém a solução do problema é chamado de arquivo de saída (*output*). O *input* do código MCNP2.7.0 é dividido em três seções, a saber: a seção do cartão de célula (*cell cards*), a seção do cartão de superfície (*surface cards*) e a seção do cartão de dados (*data cards*). O cartão de título (opcional) deve ser a primeira linha para iniciar a geometria de entrada dentro das primeiras 5 colunas (linhas) e fornece um nome de arquivo em relação ao conteúdo de todo o arquivo de entrada. Não há linha em branco/delimitador para indicar a separação entre o cartão de título e o cartão de célula que o segue. A estrutura do código é ilustrada na Tabela 2.3. Cada uma das seções mencionadas acima será discutida nas seções seguintes.

Tabela 2.2. Estrutura do arquivo de entrada do código MCNPX2.7.0.

Cartão de título (<i>Title card</i>)
Cartão de células (<i>cell cards</i>)
Linha em branco
Cartão de superfície (<i>Surface cards</i>)
Linha em branco
Cartão de dados (<i>Data cards</i>)

Não há restrição em termos de letras maiúsculas e minúsculas utilizadas na geometria, ou seja, podem ser utilizadas maiúsculas, minúsculas e mistas. O caractere de comentário “c” indica uma linha de comentário no início da linha. Um cifrão “\$” é usado para fornecer um comentário detalhado sobre uma linha específica. As tabulações são restritas na geometria porque não são reconhecidas pelo código; em vez disso, a barra de espaço deve ser usada sempre. O arquivo de saída conterá todos os resultados calculados pelo código conforme instruído no arquivo de entrada e a cópia do arquivo de entrada específico ainda será incluída no início do arquivo de saída.

2.11.1 Cartões de células e cartões de superfícies

Os cartões de células e cartões de superfícies são discutidos em conjunto, pois as células são as unidades da geometria. Cada coordenada (x, y, z) definida no arquivo de entrada deve pertencer a uma célula ou estar na superfície de uma célula e não pode haver “lacunas” na geometria, exceto quando o espaço em branco delimitador de linha é esperado. Células simples podem ter várias superfícies que são combinadas usando operadores booleanos, ou seja, interseção (espaço); união (:) e complemento (#) (Pelowitz, 2011). A Tabela 2.4 é uma representação do formato do cartão celular.

Tabela 2.3. Formato do cartão de célula (cell card)

<i>cell</i>	<i>mat</i>	<i>density</i>	<i>surface</i>	<i>data</i>
<i>j</i>	<i>m</i>	<i>d</i>	<i>geom</i>	<i>parameters</i>
1	1	-19.6	-1	imp:p=1 \$ célula 1 com material 1 e densidade 19.6 g/cm ³ \$ dentro da esfera
2		0	+1	imp:p=0 \$ célula 2 não tem material e está fora da esfera

Na Tabela 2.4, o número da célula é denotado por “j”, que pode ser qualquer número inteiro entre 0 e 99999. O número do material “m” identifica o material presente em uma determinada célula e também é um número inteiro de 0 a 99999. O caractere “d” define a densidade do material da célula e se for fornecido com sinal negativo indica que a unidade de densidade está em gramas por centímetro cúbico (g/cm³) e se for fornecido com sinal positivo, portanto, a unidade de densidade está em fração atômica (átomos/bar-cm). Em seguida, “geom” lista todas as superfícies que especificam a célula (Pelowitz, 2011).

Na Tabela 2.4, a superfície definida é esférica e, como resultado, o “-1” denota a superfície dentro da esfera na célula 1. Os parâmetros no formato do cartão da célula são usados para especificar os parâmetros da célula, por exemplo, o significado da

importância da célula dá-lhe ponderação e mantém a sua população constante. Isso implica que “imp:p=1” os fótons na célula 1 provavelmente serão rastreados, se “imp:p=0” significa que os fótons não serão rastreados para aquela célula específica. O formato do cartão de superfície é apresentado na Tabela 2.5.

Tabela 2.4. Formato do cartão de superfície.

<i>Surface</i>	<i>surface</i>	<i>mnemonic</i>	<i>coefficient</i>
j	a	<i>coefficient</i>	
1	cz	5.0	

O caractere “j” representa o número da superfície (1 a 99999) e deve começar nas colunas 1-5 dos cartões de superfície. O tipo de superfície, aqui representado pelo caractere “a”, é o próximo parâmetro na definição da superfície. O recurso “*coefficient*” no cartão de superfície é um espaço para o usuário listar números que descrevem a superfície, com dimensões em cm. O mnemônico “cz” define um cilindro infinito centrado no eixo z com raio de 5,0 cm.

2.11.2 Cartões de dados

O cartão de dados, que é a última seção do arquivo de entrada, define os seguintes cartões de entrada: tipo de problema, materiais do problema que tratam da especificação de materiais que preenchem as diversas células, especificação de fonte, especificação de contagem e especificação de seção de choque (Pelowitz, 2011).

O tipo de problema faz uso do cartão “MODE”, e este cartão especifica quais partículas são transportadas na geometria. MODE P E refere-se à partícula de fóton e a uma partícula de elétron, respectivamente. A especificação da fonte utiliza a função “SDEF” para descrever o tipo de fonte a ser rastreada. A definição de origem usa o seguinte comando SDEF PAR ERG. A definição da fonte difere de acordo com o problema e as seguintes funções podem ser usadas: informação da fonte “SIn” e probabilidade da fonte “SPn” onde n é um número arbitrário 1-9999. A energia, tempo, direção, posição, peso são definidos porque fazem parte da definição geral da fonte (Pelowitz, 2011). O comando “par” na linha SDEF informa ao código que tipo de partícula a fonte está emitindo. O par = 1 refere-se à fonte de nêutrons, par = 2 à fonte de fótons e par = 3 refere-se à fonte de elétrons. Se o comando par não for especificado, o código assumirá que a partícula padrão é o nêutron.

O comando ERG definido na função SDEF descreve a energia da partícula emitida (em MeV). Todas as energias são padronizadas para MeV conforme indicado na Tabela 2.6 e não podem ser alteradas.

O cartão *tally* é uma ferramenta que o MCNPX2.7.0 usa para calcular as funções lineares de corrente ou fluência, deposição de energia, etc. As contagens podem ser feitas em diferentes volumes, superfícies ou pontos no espaço onde as partículas da fonte emitidas interagem e podem ser contadas. Geralmente, a contagem de fluência é medida em partículas/cm², conforme mostrado na Tabela 2.6.

Tabela 2.5. Tipos de contagens que podem ser computadas pelo o código MCNPX2.7.0.

Mnemonic	Tipo de Tally	Tipo de partículas pl	Contagem Fn	Contagem *Fn
F1: pl	Corrente na superfície	N ou P ou N,P ou E	Partícula	MeV
F2: pl	Fluxo médio na superfície	N ou P ou N,P ou E	Partícula/cm ²	MeV/cm ²
F4: pl	Fluxo médio na célula	N ou P ou N,P ou E	Partícula/cm ²	MeV/cm ²
F5: pl	Fluxo médio no detector puntual	N ou P ou N,P ou E	Partícula/cm ²	MeV/cm ²
F6: pl	Energia depositada	N ou P ou N,P	MeV/g	jerks/g
F7: pl	Energia de fissão depositada na célula	N	MeV/g	jerks/g
F8: pl	Distribuição de pulso na célula	N ou P ou N,P	pulso	MeV

Cada unidade geométrica ou célula no modelo MC de um problema de transporte de radiação deve ter exatamente um material ou vazio atribuído. Todos os materiais devem ser descritos como uma coleção de constituintes elementos ou núclídeos e suas frações. Os identificadores de elemento ou núclídeo, por sua vez, determinam quais avaliações de seção de choque serão utilizadas na simulação MC (Pelowitz, 2011).

Todos os materiais devem ser especificados de acordo com um esquema predefinido, no MCNPX2.7.0, através dos chamados cartões de dados de materiais. O formato desse cartão de material consiste no número do material seguido por pares de códigos ZAID e frações:

Mn ZAID Fração ZAID Fração ...

Aqui n é o número do material no intervalo de 1 a 99999. O número de identificação do nuclídeo ou elemento denominado 'ZAID' identifica exclusivamente um nuclídeo ou elemento. Seu formato é ZZZAAA.nnX onde,

- ZZZ é o número atômico do elemento ou nuclídeo.
- AAA é igual a 000 para elementos de ocorrência natural, caso contrário é o número de massa do nuclídeo.
- nn é o identificador da avaliação da seção de choque e
- X indica a classe dos dados:
 - para interações de fótons $X=p$
 - para interações de elétrons $X=e$
 - para interações fotonucleares $X=u$

As frações determinam as proporções de nuclídeos e elementos presentes no material. Se todas as frações forem positivas, os valores serão interpretados como frações atômicas. Por outro lado, se todas as frações forem precedidas por um sinal de menos, então o MCNPX2.7.0 as interpreta como frações em peso. Não é permitida mistura de frações positivas e negativas no mesmo cartão de material. A soma de todas as frações não precisa ser normalizada para 1. Caso contrário, o MCNPX2.7.0 normaliza automaticamente as frações para 1, distribuindo a fração faltante ou excedente proporcionalmente entre os nuclídeos e elementos especificados do material.

2.12 Simuladores antropomórficos computacionais

Objetos simuladores antropomórficos computacionais (*phantoms*) são objetos virtuais utilizados para representação de indivíduos expostos à radiação ionizante. Eles são utilizados na física médica para simular e estudar o comportamento das radiações no corpo e, assim, fazer estimativa dosimétrica em pacientes e profissionais nos mais variados cenários de exposição (Dewerd, 2014; ICRU, 1994). Os simuladores antropomórficos computacionais são categorizados em: matemáticos, tomográficos (de voxels), híbridos e de malhas poligonais (*mesh*). Neste estudo, foi escolhido o simulador antropomórfico com base em voxel para representar o paciente durante procedimento de radioterapia de câncer de próstata.

2.12.1 Simuladores antropomórficos computacionais com base em voxels

Os simuladores com base em voxels são modelos anatômicos baseados em tomografia computadorizada, ressonância magnética ou outras imagens obtidas de

varreduras de alta resolução de um único indivíduo, oferecendo assim uma replicação mais realista da anatomia humana. Fato este que os concede maior realismo em relação aos simuladores matemáticos, que usam equações matemáticas para descreverem os órgãos (Zankl *et al.*, 1988; Dimbylow, 1996; Caon *et al.*, 1999; Zankl & Wittmann, 2001; Petoussi-Henss *et al.*, 2002; Zaidi & Xu, 2007).

Os simuladores com base em voxel consistem em elementos de pequeno volume (voxels) usados para descrever objetos tridimensionais como uma pessoa em analogia aos pixels de uma imagem em duas dimensões. Atualmente, é uma das representações mais detalhadas da anatomia humana. Neste sentido, foi formando um grupo de trabalho para o desenvolvimento de simuladores antropomórficos adultos masculino e feminino de referência da ICRP 110. Esses simuladores, denominados de AM (*adult male*) e AF (*adult female*) (Figura 2.9), foram desenvolvidos por Zankl *et al.*, (2005 – 2007) e possuem todos os órgãos e tecidos com importâncias dosimétricas. Eles usaram conjuntos de imagens reais de tomografia computadorizada de corpo inteiro de um homem e de uma mulher (Zankl, 2005 - 2007).

O cálculo de distribuições de dose de alta resolução requer um alto nível de detalhe nos modelos computacionais e, por isso, este estudo escolheu o simulador antropomórfico AM, que é anatomicamente realístico, para representar um paciente em radioterapia de câncer de próstata. A Tabela 2.7 apresenta algumas das informações antropométricas dos simuladores antropomórficos, masculino (AM – *adult male*) e feminino (AF – *adult female*).



Figura 2.6. Representações gráficas dos simuladores antropomórficos computacionais AM (esquerda) e AF (direita). Publicação ICRP 110 (ICRP, 2009).

Propriedade	AM (<i>Adult male</i>)
Altura (m)	1,76
Massa (kg)	73,0
Dimensão de voxel em Z (mm)	8,0
Dimensão de voxel em X e Y (mm)	2,137
Volume de voxel (mm ³)	36,54
Número de voxels ao longo do eixo X	254
Número de voxels ao longo do eixo Y	127
Número de voxels ao longo do eixo Z	222
Número de voxels de tecido	1.950.255
Número de voxels vazios	5.211.021
Número total de voxels	7.161.276

CAPITULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Simulador antropomórfico computacional masculino adulto de referência da ICRP 110

Para representar o paciente submetido ao tratamento de câncer de próstata com braquiterapia de altas taxas de dose (HDR), usando a fonte de ^{192}Ir ou, alternativamente, com teleterapia 3D-CRT com feixe de 18 MV, no âmbito de simulação Monte Carlo, foi necessário utilizar um simulador antropomórfico computacional masculino adulto representativo. Como a postura física e as características antropométricas de um paciente com câncer de próstata em tratamento radioterápico não é muito diferente do simulador AM (*Adult Male*) de referência da ICRP 110 (ICRP, 2009), este simulador voxelizado foi escolhido para este trabalho. O AM tem massa corporal de 73 kg e altura de 176 cm e possui mais de 140 órgãos e tecidos com importâncias dosimétricas. Cada órgão, tecido e outras estruturas têm voxel de 8 mm de altura, enquanto a resolução no plano do voxel é de 2,137 mm com um volume de voxel de 36,54 mm³. É importante destacar que devido ao tamanho do voxel, não é possível estimar a dose absorvida com precisão para certas estruturas como, por exemplo, na medula óssea vermelha e na superfície óssea (tecido endóstio), que fazem parte do conjunto de órgãos radiosensíveis para o cálculo de dose efetiva. Este problema foi resolvido utilizando a recomendação da ICRP 110, que fornecem dados da porcentagem de massa da medula óssea na parte esponjosa dos alvos esqueléticos. Além disso, outra modificação importante foi o ajuste no volume original da próstata, que inicialmente era de 16,5 cm³ e, atualmente, passou a ser de 30 cm³, que corresponde ao aumento ocasionado pelo câncer. Este ajuste foi possível aumentando o número de voxel das camadas superficiais do órgão.

3.2. Código de transporte de radiação MCNPX2.7.0

Neste estudo, o transporte de radiação através do meio foi simulado com o código Monte Carlo MCNPX (*Monte Carlo N-Particle eXtended*) versão 2.7.0, que é de propósito geral e que vem sendo utilizado e validado com sucesso em diversas aplicações (Pelowitz, 2011). O MCNPX2.7.0 utiliza diferentes tipos de bibliotecas de seções de choque, o que possibilita considerar diferentes tipos de interação da radiação com a matéria como, por exemplo, geração fotonuclear, absorção fotoelétrica, efeito Compton, formação de pares, etc. Além disso, na literatura há uma variedade de simuladores antropomórficos computacionais desenvolvidos para o formato deste código. Desta

forma, é possível combinar um modelo de fonte ^{192}Ir ou um LINAC médico com um simulador antropomórfico computacional e reproduzir um cenário de exposição o mais próximo do real de um tratamento de braquiterapia ou de teleterapia. Com esse modelo integrado é possível simular o transporte de radiação e descrever a entrega exata da distribuição de dose em órgão ou tecido de um paciente.

Para cada cenário, ou seja, o tratamento com braquiterapia de altas taxas de dose com fonte ^{192}Ir ou de teleterapia com 3D-CRT, foram utilizados um bilhão de histórias de partículas iniciais, que forneceram incertezas estatísticas (Tipo A) $< 1\%$ para a maioria dos órgãos e tecidos considerados.

3.3. Modelagem computacional da fonte de braquiterapia Irídio-192 *Nucletron Microselectron V2*

Nesta pesquisa foi modelada uma fonte ^{192}Ir e introduzida na próstata do simulador antropomórfico computacional para simular um cenário de braquiterapia com altas taxas de dose (HDR) de câncer de próstata. O modelo de fonte simulada foi o da *Nucletron Microselectron v2*, que é, atualmente, uma das fontes de braquiterapia mais utilizadas, razão pela qual foi caracterizada em diversos estudos (Daskalov, 1998). No entanto, a sua análise continua a ser alvo de interesse, uma vez que não há estudos dosimétricos completos de dose em órgãos do paciente utilizando essa fonte.

Na Figura 3.1 é apresentada a geometria do núcleo de ^{192}Ir puro (densidade de $22,42 \text{ g/cm}^3$), cujas informações das dimensões e das formas geométricas foram extraídas da referência (Daskalov, 1998). Observa-se que o núcleo tem um formato cilíndrico, no qual o material radioativo é uniformemente distribuído, e é rodeado por aço inoxidável AISI 316L (composto de 2% Mn, 1% Si, 17% Cr, 12% Ni e 68% Fe e densidade mássica de $8,02 \text{ g/cm}^3$) com um topo esférico e com um cabo de aço para ligação ao aplicador.

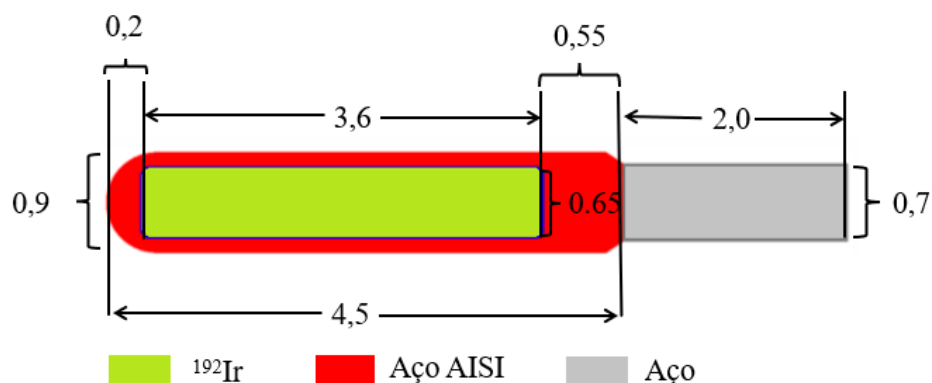


Figura 3.1. Dimensões em mm da geometria utilizada para representar a fonte ^{192}Ir Nucletron Microselectron V2.

3.4. Fator de conversão para dose equivalente em órgãos e tecidos do paciente calculados para a modalidade de tratamento com ^{192}Ir

Neste estudo, foi calculado um conjunto de fator de conversão (FC) para doses equivalentes de fótons e elétrons em órgãos e tecidos do paciente submetido a radioterapia de câncer de próstata. Foi considerada a dose absorvida no órgão ou tecido com importância dosimétrica recomendados pela ICRP 103 (ICRP 103, 2007). O H_T foi calculado utilizando a Equação 3.1,

$$H_T(Sv) = \frac{D_r}{D_C} \times D_P \quad (Eq. 3.1)$$

onde D_r é a dose absorvida estimada em cada órgão e/ou tecido T, D_C a dose no volume da próstata e D_P é a dose total prescrita para o tratamento de braquiterapia. Neste estudo, a razão $\frac{D_r}{D_C}$ é chamada de fator de conversão (FC).

A dose efetiva E em Sievert (Sv) (Equação 3.2) também foi obtida através de um fator de ponderação de tecido w_T (ICRP 103, 2007):

$$E(Sv) = \sum_T w_T \times \frac{D_r}{D_C} \times D_P \quad (Eq. 3.2)$$

3.5. Modelagem computacional das configurações do LINAC Varian 2100c

Neste estudo, foi utilizado o modelo computacional de acelerador linear médico Linac Varian 2100c que foi desenvolvido e validado por Bednarz (2008)^c e adaptado para este estudo para operar na modalidade de tratamento 3D-CRT com 4 campos e com feixe de raios-X de 18 MV. Os principais componentes da linha do feixe e das estruturas circundantes foram implementados no modelo LINAC para simular com precisão o transporte de radiação espalhada e de fuga do cabeçote, que contribuem para doses fora do campo do paciente.

Alvo: Os elétrons acelerados são direcionados ao alvo onde perdem sua energia na forma de *bremssstrahlung*. O alvo consiste em um pequeno cilindro de tungstênio de 0,5 mm de espessura e raio de 3 mm posicionado em cima de uma base de cobre.

Colimador primário: O colimador primário, feito de tungstênio, está localizado diretamente abaixo do alvo. Sua abertura tem formato cônico, definindo o tamanho máximo do campo do feixe de raios-X.

Janela de vácuo: O feixe de raios-X sai de uma região de vácuo e passa através de uma janela feita de berílio.

Filtro de achatamento: Para produzir um campo de radiação de intensidade uniforme, um filtro de achatamento é inserido no feixe. Ele tem formato cônico e foi fabricado em aço de tântalo e possui projeto específico para operar com 18 MV.

Câmara de ionização: O feixe achatado incide em uma câmara de ionização que monitora a dose aplicada.

Espelho de campo de luz: Para controlar o posicionamento do paciente antes do tratamento, o LINAC oferece uma opção de simulação. Baseia-se em um raio de luz que reproduz exatamente o contorno do campo do feixe de radiação.

Colimador secundário: O colimador secundário consiste em quatro blocos de tungstênio conformando o feixe em uma forma retangular ou quadrada no isocentro do LINAC. Duas mandíbulas do colimador estão dispostas na direção Y e outro par na direção X.

Colimador *multileaf* (MLC): O colimador terciário conforma o feixe de raios-X produzindo a forma necessária para a irradiação do volume tratado do esquema de planejamento. O LINAC, utilizado neste estudo, tem um conjunto de 80 lâminas (MLC), que é composto por dois conjuntos de 40 lâminas opostas. Cada uma das lâminas pode ser movida separadamente por motores elétricos controlados por computador. Desta forma, o contorno do campo de radiação emergente pode ser definido e ajustado com precisão de acordo com as necessidades do plano de tratamento. Para aproximar as formas complexas do feixe sobre o volume tumoral da próstata durante o tratamento 3D-CRT, neste estudo, um campo circular equivalente foi ajustado usando uma combinação do conjunto de MLC.

Complementando estas informações, Kase *et al.*, (Kase *et al.*, 1998) e Bednarz *et al.* (Bednarz, 2008, Bednarz *et al.*, 2009), apresentaram informações suficientes como, por exemplo, geometria e características físicas e químicas dos materiais que constituem os componentes do cabeçote do LINAC ao redor do feixe e, assim foi possível combinar estas informações para uma representação completa e com riquezas de detalhes do cabeçote do LINAC. A Figura 3.2 mostra os principais componentes circundante da linha do feixe do cabeçote do LINAC da Varian 2100c.

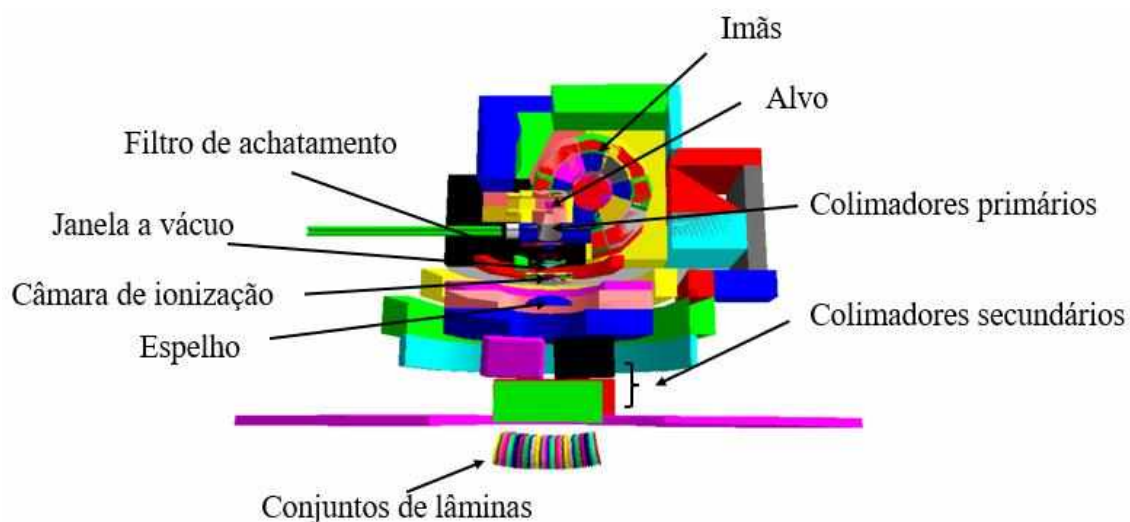


Figura 3.2. Visualização 3D da modelagem dos principais componentes do cabeçote da linha do feixe do acelerador Varian 2100c.

A validação das propriedades do feixe de raios-X por meio da porcentagem de dose profunda (PDP) e do perfil de dose lateral (off-axi) são aspectos fundamentais para testar o modelo computacional do acelerador e garantir a confiabilidade dos resultados das simulações. Esta tarefa já foi realizada por meio de comparações com dados experimentais (Bednarz *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2021; Catusso *et al.*, 2021). Para aperfeiçoar ainda mais o Linac Varian 2100c, neste trabalho, foi implementado o espelho de ajuste de campo e uma câmara de ionização de monitoração, pois acreditamos que estes equipamentos podem impactar nos resultados, uma vez que eles estão localizados ao longo da linha do feixe.

3.6. Modelagem computacional da terapia câncer de próstata na modalidade 3D-CRT 4 campos com feixe de raios-X de 18 MV

Para representar o paciente, submetido ao tratamento de câncer de próstata, foi utilizado o simulador antropomórfico computacional AM de referência da ICRP 110 acoplado ao código Monte Carlo MCNPX2.7.0. O plano de tratamento consiste em 3D-CRT de 4 campos e feixe de raios-X de 18 MV, aplicado a partir de 4 ângulos da *gantry* (ântero-posterior, 0°, pósterio-anterior, 180°, lateral esquerdo, 90° e lateral esquerdo, 270°). As dimensões de cada campo e seus respectivos ângulos da *gantry* foram: (7,0 x 9,54) cm² (0°), (7,0 x 7,96) cm² (90°), (7,0 x 7,96) cm² (180°) e (7,0 x 7,64) cm² (270°). Uma ilustração da configuração do tratamento pode ser vista na Figura 3.3.

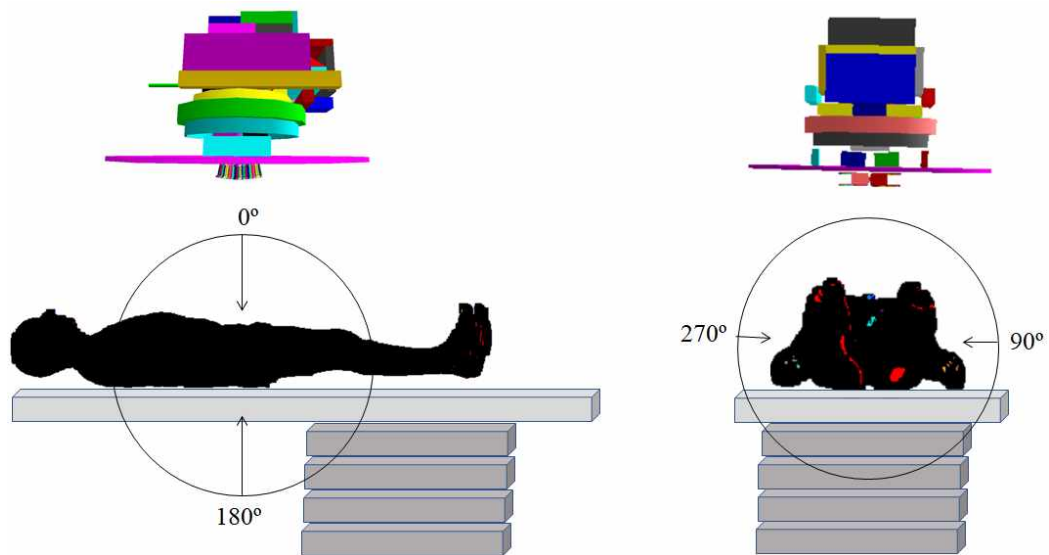


Figura 3.3. Modelo computacional de exposição do simulador antropomórfico AM de referência da ICRP 110 e do LINAC Varian 2100c acoplados ao código MCNPX2.7.0 para simulação de um tratamento de próstata com 4 campos 3D-CRT e feixe de raios-X de 18 MV.

3.7. Fator de conversão para dose equivalente de fótons em órgãos e tecidos do paciente calculados para a modalidade de tratamento 3D-CRT

Todos os resultados dos *tallies* (contabilizador que define a grandeza de interesse do código MCNPX2.7.0) são normalizados por partícula emitidas pela fonte. Especificamente, neste estudo, o *tally* utilizado foi o F6 (dado em MeV/g/partícula emitida da fonte). O valor absoluto da dose absorvida em determinado órgão ou tecido de interesse é obtido por meio de fator de conversão (FC), que poderá ser calculado usando a Equação 3.3 (Bednarz *et al.*, 2009)^e,

$$FC = \frac{D_{\text{órgão}}}{k D_{\text{alvo}}} \quad (\text{Eq. 3.3})$$

onde k converte $D_{\text{órgão}}$ para um valor de unidade monitora (UM) de referência e D_{alvo} é a dose absorvida pelo o órgão tratado. Normalmente, os aceleradores lineares médicos são calibrados de tal modo que $k = 1 \text{ MU}/1 \text{ cGy}$ (Bednarz *et al.*, 2009).

Para um tratamento envolvendo N campos, a dose absorvida total, pode ser determinada pela Equação 3.4 (Bednarz *et al.*, 2009)^e,

$$D_A(\text{cGy}) = \sum_{i=1}^N FC_i \times U_i \quad (\text{Eq. 3.4})$$

onde FC_i é o fator de conversão para o campo i e U_i é o número de UMs entregues para o campo i .

CAPITULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Fator de conversão para dose equivalente normalizado pela dose absorvida na próstata calculados para as modalidades de tratamento com a fonte de ^{192}Ir e o LINAC operando em 3D-CRT

Neste estudo, foi calculado um conjunto de fator de conversão (FC) para diferentes órgãos e tecidos durante um tratamento de câncer de próstata para as modalidades de tratamento de altas taxas de dose (*HDR - High Dose Rates*), usando a fonte de ^{192}Ir , que foi posicionada no centro da próstata. É importante destacar que o volume original da próstata do simulador antropomórfico AM de referência da ICRP 110, que originalmente, é de 16,5 cm³, foi ajustado para 30 cm³, que é o volume típico do órgão com câncer. Além do tratamento de *HDR*, foi feita comparação das doses utilizando a técnica de tratamento com acelerador linear médico operando com feixe de raios-X de 18 MV na modalidade 3D-CRT de 4 campos. Embora sejam apresentados FCs para órgãos localizados próximo ou dentro do campo primário de radiação, o principal objetivo é estimar as doses equivalentes nos órgãos localizados fora do volume tratado.

Os FCs para dose equivalente de fóton estão normalizados pela dose absorvida na próstata, de um conjunto de órgãos radiossensíveis do simulador antropomórfico computacional, calculados para as técnicas de tratamento com ^{192}Ir e 3D-CRT, são fornecidos na Tabela 4.1. Também é mostrada a variação relativa dos FCs entre as duas técnicas de tratamentos. Como pode ser observada, a escolha da técnica de tratamento impacta significativamente nos resultados dosimétricos do paciente. Comparado com o 3D-CRT, em quase todos os órgãos e tecidos, excetuando o cólon, intestino delgado e ureteres, que obtiveram praticamente os mesmos resultados entre as duas técnicas de tratamento, o uso da braquiterapia foi à modalidade de tratamento que ocasionou a menor exposição do paciente, apresentando reduções, para maioria dos órgãos, que ultrapassam 50%. Estes resultados são consistentes com os dados publicados por Georg *et al.* (2014), que consideraram a distribuição de dose em OARs próximos à próstata para dez pacientes submetidos a tratamentos envolvendo com IMRT e braquiterapia LDR e HDR.

Tabela 4.1. Fator de conversão (FC) em unidade de Sv/Gy para dose equivalente de fóton normalizado pela dose absorvida na próstata, em função das duas técnicas de tratamento ^{192}Ir e 3D-CRT. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%). Também é apresentada a variação relativa δ (%) entre as duas técnicas de tratamento.

Órgãos	(H _T /D em Sv/Gy)		δ (%)*
	3D-CRT: 4 campos	^{192}Ir	
Estômago	2,3E-03 (2,0)	6,5E-04 (0,3)	-72
Cólon	7,9E-03 (0,5)	8,3E-03 (0,1)	5
Fígado	2,3E-03 (1,3)	5,8E-04 (0,2)	-75
Pulmão	2,2E-04 (1,2)	2,3E-05 (0,3)	-89
Esôfago	1,4E-03 (3,7)	1,6E-04 (1,2)	-89
Pâncreas	3,1E-03 (2,5)	1,2E-03 (0,3)	-61
Cérebro	3,2E-04 (3,1)	4,1E-06 (2,7)	-99
Medula vermelha	1,3E-02 (0,1)	1,3E-03 (0,1)	-90
Intestino delgado	9,5E-03 (0,5)	1,0E-02 (0,1)	5
Baço	1,7E-03 (3,0)	4,4E-04 (0,5)	-74
Vesícula biliar	2,7E-03 (3,5)	9,3E-04 (0,5)	-65
Coração	1,7E-03 (1,9)	2,1E-04 (0,4)	-88
Linfonodos	1,3E-02 (0,2)	4,9E-03 (0,1)	-61
Rins	5,1E-04 (1,7)	2,2E-04 (0,2)	-57
Tireoide	9,7E-04 (7,3)	3,8E-05 (3,3)	-96
Testículos	4,6E-02 (0,7)	1,7E-02 (0,1)	-64
Bexiga	1,1E-01 (0,4)	1,4E-01 (0,1)	35
Superfície óssea	6,0E-03 (0,1)	5,3E-04 (0,2)	-91
Ureteres	6,2E-03 (1,6)	6,6E-03 (0,1)	6
Demais tecidos	6,0E-03 (0,1)	4,7E-04 (0,1)	-92
Glândulas salivares	2,8E-04 (5,1)	6,5E-06 (3,6)	-98
Pele	1,4E-02 (0,1)	8,9E-04 (0,1)	-94
Dose efetiva	1,2E-02 (2,4)	8,4E-03 (0,8)	-42

$$\delta (\%) = \left(\frac{^{192}\text{Ir} - 3\text{D} - \text{CRT}}{3\text{D} - \text{CRT}} \times 100 \right)$$

Os altos valores de FCs para doses equivalentes calculadas para os linfonodos, intestino delgado, cólon e bexiga podem ser atribuídas às altas doses recebidas pelas porções desses órgãos que estavam localizadas próximas da próstata. As diferenças nos FCs de cada órgão são devidas ao maior número de campos de 3D-CRT e maior energia de feixe comparada com o tratamento ^{192}Ir . Estes valores impactam nos resultados das doses efetivas das duas modalidades de tratamento estudadas. Os resultados da Tabela 4.1 fornecem valores de fatores de conversão para dose efetiva de fótons de 12 mSv/Gy para terapia com 3D-CRT e 8,4 mSv/Gy para ^{192}Ir , apresentando uma redução de 42% da dose efetiva quando a braquiterapia é utilizada.

Como esperado e comprovado, à medida que as distâncias dos órgãos aumentam, relativa à próstata como, por exemplo, pulmão, cérebro, tireoide e glândulas salivares, a contribuição da radiação espalhada também diminui, impactando diretamente na redução dos valores dos FCs de doses equivalentes. Para as duas modalidades de tratamento avaliadas, ou seja, ^{192}Ir e 3D-CRT, observa-se uma redução significativa nos resultados quando a braquiterapia é utilizada. Quanto maior a distância dos órgãos relativa à próstata, a dose equivalente diminuiu rapidamente, passando de aproximadamente 2,3 mSv/Gy no estômago para 0,32 mSv/Gy no cérebro (3D-CRT) e de 0,65 mSv/Gy (3D-CRT) para 4,1 $\mu\text{Sv/Gy}$ (^{192}Ir). Para os órgãos mais distantes, as doses equivalentes obtidas em 3D-CRT são entre uma e duas ordens de grandeza maiores do que as encontradas na braquiterapia. Isso pode ser entendido a partir da energia média dos fótons emitidos para cada fonte, que é maior para o 3D-CRT (18 MV) e tem maior penetração no corpo. Isso mostra uma clara vantagem do uso da braquiterapia se, para uma determinada dose absorvida na próstata, a dose equivalente para órgãos distantes precisar ser minimizada.

A braquiterapia HDR usada como monoterapia tem se revelado uma excelente modalidade de tratamento para o câncer de próstata. No entanto, com base em estudos desenvolvidos por Demanes *et al.* (2014), parece não haver consenso sobre a dose ideal e o esquema de fracionamento utilizado por esta técnica de tratamento. O mesmo estudo mostra que um dos protocolos mais utilizados em monoterapia HDR é baseado em 4 frações, com 9,5 Gy por fração, totalizando assim 38 Gy.

Na literatura há estudo utilizando simulação Monte Carlo para o cálculo de FCs para doses equivalentes de órgãos resultantes da terapia de prótons aplicados à próstata. Fontenot *et al.* (2008), avaliaram as doses equivalentes estimadas de radiação espalhada, ou seja, nêutrons e fótons gerados ao longo do caminho do feixe e no interior do corpo do paciente envolvido em tratamento de prótons. As simulações foram executadas no código MCNPX, usando um simulador antropomórfico adulto masculino. Bednarz *et al.* (2009, 2010), utilizando simulador antropomórfico adulto acoplado ao código MCNPX, calcularam um conjunto de FCs para doses equivalentes de órgãos de um paciente durante terapia de próstata. Os resultados foram obtidos através da modelagem de um acelerador linear médico Varian 2100c validado, operando com feixe de 6 MV, cuja modalidade de tratamento foi IMRT de 7 campos.

Na Tabela 4.2 são apresentados os valores de doses equivalentes calculadas para um conjunto de órgão e tecidos em função da distância relativa à próstata, considerando uma dose prescrita de 38 Gy para a modalidade de braquiterapia com ^{192}Ir . Como pode ser observado, excetuando o baço, para distância superior a 25 cm da próstata, ou seja,

após o cólon, todos os órgãos receberam doses equivalentes abaixo de 50 mSv após o tratamento completo de braquiterapia com ^{192}Ir e, portanto, a maioria dos órgãos do paciente está exposta a baixas doses de radiação.

Tabela 4.2. Doses equivalentes em órgãos e tecidos em função da distância da próstata para o tratamento de braquiterapia com ^{192}Ir , com dose prescrita de 38 Gy.

Órgão	Massa (g)	Distância (cm)	H _T (mSv)
Bexiga	50,0	5,0	5,4E+03
Ureteres	16	6,0	2,5E+02
Testículos	35,0	11,3	6,4E+02
Intestino delgado	650,0	20,3	5,1E+01
Cólon	340,0	24,0	3,2E+02
Rins	310,0	30,5	7,9E+00
Pâncreas	140,0	31,2	4,6E+01
Vesícula biliar	13,9	32,9	1,7E+01
Estômago	150,0	35,8	2,1E+01
Fígado	1800,0	36,2	2,2E+01
Baço	150,0	38,1	3,8E+02
Coração	330,0	44,7	3,5E+01
Pulmão	850,0	47,6	8,8E-01
Esôfago	40,0	50,0	6,1E+00
Tireoide	20,0	59,1	1,4E+00
Glândulas Salivares	61,3	70,2	2,1E-01
Cérebro	1470,0	79,5	1,6E-01

Na Tabela 4.3 são apresentadas comparações dos resultados de FCs para dose equivalente em termos da dose absorvida na próstata envolvendo diferentes modalidades de radiação (Braquiterapia e 3D-CRT - este estudo) e IMRT (Bednarz *et al.*, 2009)^c e IMRT e terapia com prótons (Fontenot *et al.*, 2008). Como pode ser observado, os resultados deste estudo, tanto 3D-CRT quanto a braquiterapia com ^{192}Ir , foram, em quase sua totalidade, inferiores aos dados publicados Bednarz *et al.* (2009)^c e por Fontenot *et al.* (2008). Este panorama já era esperado, pois neste estudo foi avaliado apenas 4 campos em 3D-CRT contra 7 campos utilizados por Bednarz *et al.* (2009)^c e Fontenot *et al.* (2008). Além disso, as diferenças deste estudo devem-se, em parte, às diferentes localizações dos órgãos e os métodos usados para obter as doses absorvidas.

Tabela 4.3. Comparação dos FCs (em unidades Sv/Gy) para dose equivalente de fótons, normalizados pela dose absorvida na próstata, comparando os resultados publicados na literatura utilizando a técnica de tratamento IMRT com feixe de 18Mv. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).

Órgãos	(H _T /D em mSv/mGy)			
	Este estudo		Bednarz <i>et al.</i> (2009) ^c	Fontenot <i>et al.</i> (2008)
	3D-CRT	¹⁹² Ir	IMRT	IMRT
Estômago	2,3E-03 (2,0)	6,5E-04 (0,3)	3,5E-03 (1,5)	2,9E-03 (2,9)
Cólon	7,9E-03 (0,5)	8,3E-03 (0,1)	9,1E-03 (1,4)	6,0E-03 (2,9)
Fígado	2,3E-03 (1,3)	5,8E-04 (0,2)	3,7E-03 (1,1)	2,7E-03 (2,0)
Pulmão	2,2E-04 (1,2)	2,3E-05 (0,3)	2,8E-03 (1,5)	1,6E-03 (2,0)
Esôfago	1,4E-03 (3,7)	1,6E-04 (1,2)	1,6E-03 (10)	9,8E-04 (3,2)
Pâncreas	3,1E-03 (2,5)	1,2E-03 (0,3)	3,4E-03 (3,8)	2,3E-03 (3,5)
Cérebro	3,2E-04 (3,1)	4,1E-06 (2,7)	1,2E-03 (2,4)	6,5E-04 (3,6)
Medula vermelha	1,3E-02 (0,1)	1,3E-03 (0,1)	2,3E-03 (1,9)	2,0E-03 (4,3)
Intestino delgado	9,5E-03 (0,5)	1,0E-02 (0,1)	2,4E-02 (0,4)	1,2E-02 (0,8)
Baço	1,7E-03 (3,0)	4,4E-04 (0,5)	4,2E-03 (2,3)	2,3E-03 (3,6)
Vesícula biliar	2,7E-03 (3,5)	9,3E-04 (0,5)	3,0E-03 (3,4)	2,6E-03 (2,5)
Coração	1,7E-03 (1,9)	2,1E-04 (0,4)	2,1E-03 (2,0)	2,0E-03 (3,6)
Linfonodos	1,3E-02 (0,2)	4,9E-03 (0,1)	-	-
Rins	5,1E-04 (1,7)	2,2E-04 (0,2)	5,9E-03 (2,3)	3,1E-03 (3,7)
Tireoide	9,7E-04 (7,3)	3,8E-05 (3,3)	2,1E-03 (17)	8,7E-04 (11)

4.2. Fator de conversão para dose equivalente de fóton normalizado por unidade monitora (UM) calculados em 3D-CRT com feixe de raios-X de 18 MV

Além dos formatos dos FCs para dose equivalente de fóton em termos da dose absorvida em Sv/Gy, também foi calculado um conjunto de FCs para dose equivalente em termos de unidade monitora (UM) (em unidade $\mu\text{Sv}/\text{UM}$), que é uma grandeza comumente utilizada em radioterapia com feixe externo de fótons. Neste caso, foram selecionados órgãos localizados fora do feixe primário, cujos principais resultados estão apresentados na Tabela 4.4. Nesta mesma tabela, também são apresentados dados obtidos por processos de medições de diferentes estudos. Wang *et al.* (2008), Kry *et al.* (2005), e Vanhavere *et al.* (2004), avaliaram o mesmo plano de tratamento 3D-CRT usado neste estudo. Suas medições foram realizadas usando o simulador antropomórfico físico RANDO, enquanto Howell *et al.* (2006), utilizaram o simulador antropomórfico masculino construído de material equivalente ao tecido do simulador antropomórfico masculino de referência da ICRP 110 (ICRP 110, 2009). Bednarz *et al.* (2009)^c, apresentaram dados calculados usando um simulador antropomórfico diferente, o *RPI-Adult Male Computational Phantom*. Comparativamente com os resultados deste estudo, observam-se grandes variações entre os resultados. Quando comparados com o estudo de Bednarz *et al.* (2009)^c, as menores diferenças dos FCs foram encontradas para o estômago (11%) e vesícula biliar (23%), mas pra vários órgãos as diferenças foram superiores a 100%. Por exemplo, as diferenças para o esôfago e a tireoide foram de 181 e 107%, respectivamente, mas comparado com dados experimentais de Kry *et al.* (2005), estas diferenças caem para 13 e 19%, respectivamente. Com exceção do pulmão e rins, os resultados calculados são superiores aos dados publicados por Bednarz *et al.* (2009), que foram inferiores em 74 e 82%, respectivamente. No entanto, quando comparados com dados de Wang *et al.* (2008), nossos resultados são bastante inferiores, exceto para o esôfago, que apresentou uma diferença superior de 364%.

Para o cólon, todos os resultados, incluindo os deste estudo, foram altos. No caso de Vanhavere *et al.* (2004), o resultado foi superior a 115 vezes ao calculado por este estudo e ultrapassou 150 vezes o resultado publicado por Bednarz *et al.* (2009)^b. Estas diferenças podem estar associadas com o método de medição. As medições dosimétricas, utilizando simuladores antropomórficos físicos, foram feitas colocando os dosímetros em cavidades pré-selecionadas representando a localização típica do órgão. No entanto, esta abordagem de medições pontuais de doses absorvidas médias de órgãos introduz erros

sistemáticos altos, especialmente em regiões com grandes gradientes de dose. Vanhavere *et al.* (2004), por exemplo, afirmam que a precisão do posicionamento dos TLDs em suas medidas é muito baixa para que as doses de cólon e bexiga sejam consideradas representativas para uma situação real. Por esse motivo, eles não incluíram esses órgãos no cálculo da dose efetiva. O método de estimativa de doses equivalentes médias em nível de órgãos, por meio de medições pontuais, oferece, portanto, resultados com precisão limitada.

Outra tarefa difícil é estimar a dose equivalente da medula óssea ativa, pois é um órgão distribuído por todo o corpo. Kry *et al.* (2005), determinaram uma dose equivalente de 17 $\mu\text{Sv}/\text{UM}$ para esse órgão. Eles obtiveram este valor tomando a média de dez medições em diferentes pontos de vários órgãos selecionados. Por outro lado, Howell *et al.* (2006), relatam um valor de 3,0 mSv/UM para este órgão. Este valor é mais de 70 vezes superior ao apresentado por este estudo e 178 e 720 vezes ao publicado por Kry *et al.* (2005), e Bednarz *et al.* (2009), respectivamente.

Excetuando o pulmão, intestino delgado e rins, os demais resultados de doses equivalentes calculadas, neste estudo, foram consistentemente superiores às relatadas por Bednarz *et al.* (2009)^b, e, ao mesmo tempo, vários órgãos (estômago, cólon, fígado e pulmão) obtiveram valores inferiores aos obtidos por Kry *et al.* (2005). Essas diferenças podem ser atribuídas às diferenças sistemáticas no modelo de simulador antropomórfico utilizado por Bednarz *et al.* (2009)^b, e nas configurações de medição, por exemplo, ao número limitado de pontos de medição, especialmente no caso de Kry *et al.* (2005).

Tabela 4.4. Fator de conversão (FC) para dose equivalente de fóton em órgãos (em unidade $\mu\text{Sv}/\text{UM}$) de um tratamento de próstata usando 3D-CRT com 4 campos com feixe de raios-X de 18 MV. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).

Órgãos	Dose equivalente em $\mu\text{Sv}/\text{UM}$					
	Calculadas			Medidas		
	Este estudo	Bednarz <i>et al.</i> (2009) ^b	Wang <i>et al.</i> (2008)	Howell <i>et al.</i> (2006)	Kry <i>et al.</i> (2005)	Vanhavere <i>et al.</i> (2004)
Estômago	7,2 (2,0)	6,5 (1,9)	18 (1,5)	3,9	15	41
Cólon	25 (0,5)	19 (1,5)	31 (1,2)	567	40	2900
Fígado	7,4 (1,3)	5,2 (1,6)	19 (1,1)	4,4	16	36
Pulmão	0,7 (1,2)	2,7 (1,5)	1,0 (1,0)	2,4	6,0	13
Esôfago	4,5 (3,7)	1,6 (7,5)	1,0 (1,0)	2,0	4,0	10
Pâncreas	9,8 (2,5)	4,2 (4,5)	-	-	-	-
Cérebro	1,0 (3,1)	0,7 (4,4)	-	-	-	-
Medula vermelha	43 (0,2)	4,2 (0,9)	-	3023	17	-
Intestino delgado	30 (0,6)	46 (0,6)	-	-	-	-
Baço	5,4 (2,8)	4,4 (3,9)	-	-	-	-
Vesícula biliar	8,5(3,2)	5,5 (3,8)	-	-	-	-
Coração	5,6 (2,0)	3,0 (2,4)	-	-	-	-
Linfonodos	40 (0,3)	14 (2,7)	-	-	-	-
Rins	1,6 (1,8)	9,0 (2,1)	-	-	-	-
Tireoide	3,1 (7,2)	1,5 (9,2)	-	1,5	2,6	13

4.3. Contribuição de dose de nêutrons gerados em 3D-CRT com feixe de raios-X de 18 MV

Para o cálculo das doses de radiação de nêutrons, resultantes das reações fotonucleares no cabeçote do LINAC, de objetos na linha do feixe, mesa do paciente ou mesmo dos órgãos e tecidos do paciente, foi utilizado o mesmo modelo geométrico do cálculo de dose de fóton. A principal diferença no modelo de exposição do código MCNPX2.7.0, correspondente, difere apenas em relação às definições de material, nas contagens (*tallyes*) e no fator de ponderação da radiação, que no caso dos nêutrons, tem uma forte dependência da energia. Os principais resultados correspondentes dos FCs de doses médias equivalentes de nêutrons para diferentes órgãos e tecidos do paciente em tratamento 3D-CRT estão apresentados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5. Fator de conversão (FC) de dose equivalente de nêutrons (em unidades $\mu\text{Sv/UM}$) para órgãos e tecidos selecionados para um plano de tratamento de câncer de próstata 3D-CRT de 4 campos e feixe de raios-X de 18 MV. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).

Órgãos	Dose equivalente de nêutron em $\mu\text{Sv/UM}$				
	Calculadas		Medidas		
	Este estudo	Bednarz <i>et al.</i> (2009) ^b	Howell <i>et al.</i> (2006)	Kry <i>et al.</i> (2005)	Vanhavere <i>et al.</i> (2004)
Estômago	7,7 (7,0)	2,0 (10)	1,0	9,0	6,0
Cólon	4,8 (5,0)	5,0 (10)	2,0	10	22
Fígado	7,8 (5,0)	4,2 (3,6)	2,4	9,0	4,0
Pulmão	1,0 (5,0)	4,5 (3,7)	0,6	7,0	2,0
Esôfago	3,0 (13)	2,0 (30)	0,4	5,7	1,0
Pâncreas	3,4 (14)	3,5 (2,0)	-	-	-
Cérebro	4,3 (8,0)	3,0 (5,0)	-	-	-
Medula vermelha	0,6 (2,0)	3,0 (6,0)	1,6	17	-
Intestino delgado	7,0 (5,0)	3,0 (5,5)	-	-	-
Baço	7,3 (8,0)	4,8 (11)	-	-	-
Vesícula biliar	5,2 (17)	1,6 (20)	-	-	-
Coração	4,6 (8,0)	3,0 (6,0)	-	-	-
Linfonodos	1,6 (5,0)	8,0 (16)	-	-	-
Rins	1,0 (6,0)	3,3 (13)	-	-	-
Tireoide	8,2 (35)	5,5 (22)	16	10	4,0

Como pode ser observado na Tabela 4.5, os valores de FCs para doses equivalentes de nêutrons calculados são variáveis comparados com os resultados de Bednarz *et al.* (2009)^b. Observa-se que para o estômago, fígado, intestino delgado, baço e vesícula biliar, os resultados, deste estudo, calculados são cerca de duas vezes maiores. No entanto, para os pulmões, medula óssea vermelha, linfonodos, rins, os resultados deste estudo foram inferiores por um fator de 4,5, 6, 5 e 3,3, respectivamente. Para o cólon, esôfago, pâncreas e tireoide, os resultados são concordantes,

dentro do intervalo de incerteza apresentado. Estas diferenças encontradas não podem ser completamente explicadas, mas acreditamos que diferenças sistemáticas na geometria do modelo do LINAC, nas especificações dos materiais utilizados dos simuladores antropomórficos e bibliotecas de seção de choque contribuem para essas diferenças.

Na literatura (Howell *et al.*, 2006; Kry *et al.*, 2005; Vanhavere *et al.*, 2004), são apresentadas tentativas de determinar, por meio de arranjos experimentais, as doses de nêutrons em órgãos de pacientes. No entanto, os processos de medições de dose de nêutrons são difíceis e, geralmente, os resultados são acompanhados de altas incertezas. Por exemplo, Howell *et al.* (2006), realizaram duas medições do equivalente de dose ambiente de nêutrons utilizando um sistema de esferas de Bonner. Uma esfera foi posicionada no isocentro e outra a 40 cm na linha superior ao isocentro. Com base nesse esquema de medições, eles obtiveram resultados aproximados das doses equivalentes de nêutrons de vários órgãos próximos ao PTV como bexiga, cólon, gônadas e medula óssea e em órgãos localizados fora do feixe primário. Observe na Tabela 4.5 que os resultados encontrados por Howell *et al.* (2006), foram, em sua maioria, inferiores aos apresentados por este estudo, exceto para medula óssea vermelha e tireoide. Para o conjunto de órgãos avaliados, os resultados de Howell *et al.* (2006), foram em média cerca de 3 vezes superiores aos resultados deste estudo.

Kry *et al.* (2005), utilizaram um arranjo experimental com base em esferas de Bonner para medir as doses equivalentes de nêutrons em órgãos do paciente localizados dentro e fora de campo. Com o que pode observar na Tabela 4.5, os resultados de dose equivalentes de nêutrons relatados por eles, foram para todos os órgãos selecionados, superiores aos resultados deste estudo e de dados publicados por outros estudos. Em média, os valores de dose equivalente de órgão deste estudo foram superiores por um fator de 3,3 comparados com os dados de Kry *et al.* (2005). Por outro lado, Vanhavere *et al.* (2004), relataram valores de doses equivalentes mais altos para o cólon e pulmão. Em média, os valores foram superiores em 5,4 vezes aos valores obtidos por este estudo.

Kry *et al.* (2005), e Howell *et al.* (2006), utilizaram em seus trabalhos um método semelhante de medição de dose de nêutrons de órgãos de paciente submetido a radioterapia de câncer de próstata. No entanto, as diferenças entre os resultados de dose medidas por Kry *et al.* (2005), foram superiores, em média, por um fator de 7,8 comparadas com Howell *et al.* (2006). O método utilizado por Kry *et al.* (2005), detalhado em seu artigo, mostra as extremas dificuldades de aferição de dose equivalente de nêutrons em órgãos a partir de arranjo experimental. Este método é baseado em várias suposições, muitas etapas de medição e cálculo, que estão sujeitas a várias fontes de incertezas, o que limita consideravelmente a confiabilidade dos resultados. Portanto, os valores medidos de dose equivalente de nêutrons apresentados na Tabela 4.5 podem fornecer apenas uma estimativa aproximada de orientação sobre as doses de nêutrons predominantes.

Diferentemente de Kry *et al.* (2005), Howell *et al.* (2006) e Vanhavere *et al.* (2004), mediram as doses de nêutrons utilizando um simulador físico *slab* de polietileno. O método utilizado por eles consiste numa combinação de dois tipos de detectores de gotas ou bolhas. Um tipo era apenas sensível a nêutrons rápidos, acima de 100 keV, enquanto o segundo tipo mediu principalmente nêutrons térmicos. Eles irradiaram o simulador *slab* com um campo de tratamento de 10 x 10 cm². Seus resultados concordam melhor com os valores deste estudo do que os publicados por Kry *et al.* (2005), e Howell *et al.* (2006). No entanto, a diferença média deste estudo ainda é 1,5 vezes superior comparada com os valores de Vanhavere *et al.* (2004).

A Tabela 4.6 fornece valores médios de FCs para doses equivalentes em órgão e dose efetiva por UM referente à modalidade de tratamento 3D-CRT. Estes resultados são o resultado da soma dos FCs de doses equivalentes de fótons e nêutrons fornecidos nas Tabelas 4.4 e 4.5. Comparados com os resultados de Bednarz *et al.* (2009)^b, observa-se que a maioria dos resultados dos FCs, deste estudo, foi superior, exceto para o pulmão, intestino delgado e rins. Para o conjunto global dos resultados de dose equivalente em órgãos, a diferença média entre os resultados foi superior a 68% e de 77% para dose efetiva.

Tabela 4.6. Fator de conversão (FC) total de dose equivalente (em unidades $\mu\text{Sv}/\text{UM}$) para órgãos e tecidos selecionados para um plano de tratamento de câncer de próstata 3D-CRT de 4 campos e feixe de raios-X de 18 MV. Os erros relativos percentuais são apresentados entre parênteses (%).

Órgãos	Dose equivalente total em $\mu\text{Sv}/\text{UM}$		
	Este estudo	Bednarz <i>et al.</i> (2009)	δ (%) ¹
Estômago	15 (5,0)	8,4 (2,5)	79
Cólon	30 (3,0)	24 (2,4)	25
Fígado	15 (3,0)	9,3 (1,8)	61
Pulmão	1,6 (3,0)	7,2 (2,4)	-78
Esôfago	7,5 (8,0)	3,6 (1,7)	108
Pâncreas	13 (8,0)	7,6 (6,0)	71
Cérebro	5,3 (6,0)	3,7 (4,2)	43
Medula vermelha	43 (1,0)	7,6 (2,5)	466
Intestino delgado	37 (3,0)	49 (0,7)	-24
Baço	13 (6,0)	9,2 (6,0)	41
Vesícula biliar	14 (10)	7,2 (5,5)	94
Coração	10 (5,0)	6,1 (3,3)	64
Linfonodos	41 (2,0)	21 (6,2)	95
Rins	2,6 (4,0)	12 (3,7)	-78
Tireoide	11 (21)	7,0 (21)	57
Dose efetiva	13,4 (6,0)	7,5 (5,7)	77

$$\delta(\%)^1 = \left(\frac{\text{Este estudo} - \text{Bednarz et al. (2009)}}{\text{Bednarz et al. (2009)}} \times 100 \right)$$

Embora os resultados deste estudo sejam comparáveis com dados da literatura, é importante destacar as principais limitações encontradas, pois as conclusões apresentadas são baseadas em certas suposições. Primeiro, o ponto de parada da fonte ^{192}Ir foi considerado no centro da próstata e que, portanto, para pontos de paradas diferentes, a fonte estaria mais próxima ou mais distante de órgãos com importâncias dosimétricas e que, certamente, causaria algumas diferenças com os resultados aqui apresentados, sobretudo, para os órgãos mais próximos. Segundo, os dois tipos de tratamentos aqui avaliados foram comparados de acordo com a dose equivalente por dose absorvida na próstata, mas não foi levado em conta que o curso terapêutico é geralmente dado em várias frações e que o reparo celular não foi considerado. A hipótese feita é que o dano celular é proporcional à dose total absorvida, sem considerar alguns efeitos biológicos que são dependentes de parâmetros que podem ser dependentes da modalidade. Se esta hipótese estiver correta, então este trabalho mostra uma vantagem do uso de ^{192}Ir em comparação com 3D-CRT ao considerar doses equivalentes para os órgãos mais distantes.

Outro ponto que deve ser destacado é que o perfil dos pacientes acometidos com câncer de próstata está mudando, pois os pacientes agora são mais jovens e vivem mais tempo após o tratamento. Os maiores tempos de sobrevida dos pacientes podem estar associados a um risco aumentado de segunda incidência de câncer.

As comparações dosimétricas feitas neste estudo, envolvendo as duas modalidades de tratamento, não podem ser consideradas como representativa de todos os casos particulares, pois ao comparar as fontes de ^{192}Ir e 3D-CRT, assumiu-se, em ambos os casos, a mesma quantidade de dose absorvida para produzir os mesmos efeitos biológicos, ou seja, assumiu-se que a dependência dos efeitos biológicos era independente da fonte de energia. Uma estimativa mais precisa levaria em conta a eficácia radiobiológica em função da energia (Reniers *et al.*, 2008). Portanto, após todas essas considerações, os dados apresentados podem ser considerados como doses equivalentes representativas recebidas por um paciente com estatura corporal semelhante ao simulador masculino de referência, considerando, no entanto, uma próstata de 30 cm^3 em vez de 16.5 cm^3 .

Atualmente, uma das técnicas mais difundidas de tratamento é a IMRT. Esta técnica está sendo rapidamente adotada em centros hospitalares para mitigar as altas demandas de tratamentos radioterápicos. A IMRT requer um aumento substancial no tempo de exposição para fornecer a dose de radiação prescrita em comparação com as técnicas mais convencionais, aumentando as doses de órgãos de nível intermediário e baixo para o paciente e, conseqüentemente, contribuirá para indução de risco de câncer secundário. Portanto, parece prudente desenvolver ferramentas precisas e versáteis para estimar os riscos de câncer secundário que podem ser implementadas em decisões clínicas de rotina tomadas para o planejamento e execução do tratamento.

CONCLUSÕES

O principal objetivo deste trabalho foi fornecer uma base de dados gerais no formato de Fatores de Conversão (FCs) para doses equivalentes e efetivas calculados para um conjunto de órgãos e tecidos de um paciente adulto com câncer de próstata. Foram avaliadas duas opções de tratamento, a braquiterapia de altas taxas de dose (HDR) e a modalidade 3D-CRT 4 campos, com o LINAC operando com feixe de raios-X de 18 MV. O paciente foi representado por um simulador antropomórfico computacional anatomicamente realístico acoplado ao código de transporte de radiação, MCNPX2.7.0.

Fazendo apenas considerações físicas, a modalidade de tratamento com ^{192}Ir parece ser uma escolha melhor do que a 3D-CRT. Como resultado da menor energia de fóton, o uso de ^{192}Ir gerou menor dose no paciente, sobretudo, para os órgãos mais distantes do volume tratado, que foram menos afetados pela radiação espalhada do paciente.

Os altos valores de FCs para doses equivalentes nos órgãos próximos à próstata como nas gônadas, bexiga e cólon, contribuíram para o aumento das doses efetivas das duas modalidades de tratamento avaliadas. Os resultados de dose efetiva para fótons utilizando a terapia com ^{192}Ir e 3D-CRT foram, respectivamente, 8,4 e 12 mSv/Gy, que são semelhantes com dados da literatura, que é de 12 mSv/Gy para terapia com prótons e 13 mSv/Gy para IMRT. Neste último caso, o FC para dose efetiva foi originado de órgãos localizados fora do FOV e, portanto, espera-se que na prática clínica os valores reais sejam mais altos.

Os FCs de doses equivalentes de fótons foram calculados para um conjunto de órgãos selecionados e comparados com dados teóricos e experimentais disponíveis de estudos semelhantes. Os FCs de dose equivalentes variam de 0,7 $\mu\text{Sv}/\text{UM}$ para o pulmão a 40 $\mu\text{Sv}/\text{UM}$ para os linfonodos. Diferenças nos FCs de dose equivalentes podem ser atribuídas a pequenas diferenças sistemáticas nos modelos computacionais do LINAC e, especialmente, entres os simuladores antropomórficos usados. No entanto, uma comparação com os dados experimentais da literatura foi mais difícil, pois as diferenças sistemáticas nas configurações e procedimentos de medição, descritos na literatura, geram muitas fontes de incertezas nos resultados de dose equivalente de órgãos como, por exemplo, a aproximação puntual de doses em órgãos medidas no único ponto. No entanto, considerando essas restrições, os valores de FCs, apresentados por este estudo, são consistentes com os resultados experimentais de dose equivalente de fótons.

As doses equivalentes de nêutrons, calculadas, variam de 0,6 $\mu\text{Sv}/\text{MU}$ para a medula óssea vermelha a 8,2 $\mu\text{Sv}/\text{MU}$ para a tireoide. Comparativamente com dados publicados por Bednarz *et al.* (2009), a diferença média para os FCs de dose equivalente de nêutron em órgãos e de dose

efetiva foi superior a 68% e 77%, respectivamente. No entanto, devido à baixa qualidade dos dados experimentais publicados, a comparação dos FCs de doses equivalentes de nêutrons só foi possível de forma limitada.

Considerando o conjunto de órgãos selecionados, a contribuição da dose de nêutrons na dose equivalente total calculada para o paciente em tratamento da próstata com a modalidade 3D-CRT, para a maioria dos órgãos, foi inferior a dose equivalente de fóton, exceto para o estômago, fígado, pulmão, esôfago, baço e tireoide. Esses órgãos são submetidos a uma grande quantidade de nêutrons moderados devido à sua localização no corpo.

REFERÊNCIAS

Aluwini, S.; Pos, F.; Schimmel E.; Van Lin E.; Krol, S.; Van Der Toorn, P.P.; De Jager, H.; Dirk M.; Alemayehu, W.G.; Heijmen, B.; Incrocci, L. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. **Lancet Oncol.** v.16, n.3, p. 274-83, 2015.

Amadei, L. P. P, **Evolução Bioquímica através de Medidas Seriadas de Antígeno Prostático Específico (PSA) de Pacientes Submetidos à Braquiterapia com Implante de Sementes de ¹²⁵I no Tratamento de Adenocarcinoma de Próstata.** Tese (Doutorado em Medicina), faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Radiologia – Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, 2008.

Angelopoulos A, Perris A, Sakellarios K, Sakelliou L, Sarigiannis K, Zarris G. Accurate Monte Carlo calculations of the combined attenuation and build up factors, for energies (20-1500 keV) and distances (0-10 cm) relevant in brachytherapy. **Phys Med Biol.** v. 36, p. 763-768, 1991.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Consulta Pública nº08, de 10 de março de 2005. D.O.U de 14/03/2005.

Ballester F, Granero D, Pérez-Calatayud J, Casal E, Puchades V. Monte Carlo dosimetric study of best industries and Alpha Omega Ir-192 brachytherapy seeds. **Med Phys.** v. 31, n. 12, p. 3298-305. 2004. doi: 10.1118/1.1820013. PMID: 15651612.

Ballester, F., Granero, D., Pérez-Calatayud, J., Melhus, C. S., & Rivard, M. J. Evaluation of high-energy brachytherapy source electronic disequilibrium and dose from emitted electrons. **Medical Physics**, v. 36, n. 9, p. 4250– 4256, 2009. <https://doi.org/10.1118/1.3194754>

Bekelman, J. E., Rumble, R. B., Chen, R. C., Pisansky, T. M., Finelli, A., Feifer, A., Nguyen, P. L., Loblaw, D. A., Tagawa, S. T., Gillissen, S., Morgan, T. M., Liu, G., Vapiwala, N., Haluschak, J. J., Stephenson, A., Touijer, K., Kungel, T., & Freedland, S. J. Clinically localized prostate cancer: ASCO clinical practice guideline endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/ Society of Urologic Oncology Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36. n. 32, 2018. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00606>

^aBednarz, B. And Xu, X. G. A feasibility study to calculate unshielded fetal doses to pregnant patients in 6-MV photon treatments using Monte Carlo methods and anatomically realistic phantoms. **Med. Phys.** v.35, n. 7, p. 3054–3061. 2008.

^bBednarz, B. And Xu, X. G.: Monte Carlo modeling of a 6 and 18 MV Varian Clinac medical accelerator for in-field and out-of-field dose calculations: development and validation. **Phys. Med. Biol.** v. 54, n. 4, p. 43-57, 2009.

Bednarz, B. **Detailed Varian Clinac Accelerator Modeling for Calculating Intermediate and Low-level Non-target Organ Doses from Radiation Treatment**, ProQuest, Ann. Arbor, 2008.

^dBednarz, B.; Athar, B.; Xu, X. G. A comparative study on the risk of second primary cancers in out-of-field organs associated with radiotherapy of localized prostate carcinoma using Monte Carlo-based accelerator and patient models. **Med. Phys.**, v. 37, p. 1987-1994, 2010.

Bednarz, B.; Hancox, C.; Xu, X. G.: Calculated organ doses from selected prostate treatment plans using Monte Carlo simulations and an anatomically realistic computational phantom. **Phys. Med. Biol.**, v. 54, p. 5271–5286, 2009.

Bernier, J.; Hall, E.J; Giaccia, A. Radiation oncology: a century of achievements. **Nat. Rev. Cancer**, v. 4, p. 737-47, 2004.

Brasil. Ministério da Saúde. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. In Protocolo de Recomendação – Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata**. Brasília: CONITEC, 2016.

Brasil. Ministério da Saúde. **Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Câncer de Próstata: consenso** – Rio de Janeiro: INCA, 2002.

Brenner, D. J.; Curtis, R. E.; Hall, E. J. and Ron, E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. **Cancer**, v. 88, p. 398–406, 2000.

Briemeister, J. F., MCNP: A General Monte Carlo code for neutron and photon transport. Version 4C. **Los Alamos National Laboratory report LA-13709-M**, 2000.

Bush, K.K. Monte Carlo Dose Calculations in advanced Radiotherapy. UVic's Research and Learning Repository. **Phys. Med. Biol.** v. 52, p. 4345-60, 2009.

Caon, M., Bibbo, G., & Pattison, J. An EGS4-ready tomographic computational model of a 14-year-old female torso for calculating organ doses from CT examinations. **Physics in Medicine and Biology**, v. 44, n. 9. 1999. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/9/309>

Catton, C. N.; Lukka, H.; Gu, C.S.; Martin, J.M.; Supiot, S.; Chung, P.W.M.; Bauman, G.S.; Bahary, J.P.; Ahmed, S.; Cheung, P.; Tai, K.H.; Wu, J.S.; Parliament, M.B.; Tsakiridis, T.; Corbett, T.B.; Tang, C.; Dayes, I.S.; Warde, P.; Craig, T.K.; Julian, J.A.; Levine, M.N. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. **J. Clin. Oncol.** v. 35, n. 17, p. 1884-1890, 2017.

Catusso, L., Santos, W. S., da Silva, R. M. V., & Valença, J. V. B. Mobile shielding evaluation on the fetal dose during a breast radiotherapy using Monte Carlo simulation. **Physica Medica**, 84, p. 24-32. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.03.023>

Chapet, O. Bossi, A., Horn, S., & Créhange, G. Association de radiothérapie externe et de curiethérapie pour les cancers de la prostate. **Cancer/Radiothérapie**. v. 21, n. 6-7, p. 473-477, 2017.

Chi, Yujing et al. Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers. **Cells.**, v.8, n. 9, p. 10-15, 2019.

Connor, Nick. **O que é o espectro de cobalto-60 – definição**. **Radiation dosimetry**, 2020. Disponível em: <https://www.radiation-dosimetry.org/pt-br/o-que-e-o-espectro-de-cobalto60definicao/>.

Cooperberg, M. R. et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. **J. Clin. Onc.**, v. 22, n. 11, p. 21-41, 2004.

Dakalov, G. M.; Loffler, E.; Williamson, J. F. Monte Carlo-aided dosimetry of a new high dose-rate brachytherapy source. **Med Phys.**, v. 25, p. 2200-08, 1998. <https://doi.org/10.1118/1.598418>.

Dearnaley, D.; Syndikus, I.; Mossop, H.; Khoo, V.; Birtle, A.; Bloomfield, D.; Graham, J.; Kirkbride, P.; Logue, J.; Malik, Z.; Money-Kyrle, J.; O'sullivan, J.M.; Panades, M.; Parker, C.; Patterson, H.; Scrase, C.; Staffurth, J.; Stockdale, A.; Tremlett, J.; Bidmead M.; Mayles, H.; Naismith, O.; South, C.; Gao, A.; Cruickshank, C.; Hassan, S.; Pugh, J.; Griffin, C.; Hall, E.; CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. **Lancet Oncol.** v.17, n. 8, p. 1047-1060, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4.

Demanis, D. J.; Ghilezan, M. I. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. **Brachytherapy.** v. 13, p. 529-541, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.03.002>.

Deo, S. V. S.; Sharma, J; Kumar, S. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists. **Annals of surgical oncology**, v. 29, n.11, p. 6497-6500, 2022.

D'Errico, F.; Luszik-Bhadra, M.; Nath, R.; Siebert, B. R.L.; Wolf, U., "Depth dose equivalent and effective energies of photoneutrons generated by 6-18 MV Xray beams for radiotherapy". **Health Phys.** v. 80, n.1, p. 4-11, 2001.

Dewerd, Larry A. **The phantoms of medical and health physics**. Berlin: Springer, 2014.

Diamantis, A.; Magiorkinis, E.; Papadimitriou, A.; et al. The contribution of Maria Sklodowska-Curie and Pierre Curie to Nuclear and Medical Physics. A hundred and ten years after the discovery of radium. **Hell J Nucl Med.** v. 11, p. 33-8, 2008.

Eifel, P.J. High-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix: high tech or high risk? **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 24, p. 383–386, 1993.

Eifler, J. B.; Cookson, M. S. Best evidence regarding the superiority or inferiority of robot-assisted radical prostatectomy. **Urologic Clinics**, v.41, n. 4, p. 493-502. 2014.

Ferlay, J.; Parkin, D. M.; Steliarova, F. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. **European journal of cancer.**, v. 46, n. 4, p. 765-781, 2010.

Followill, D.; Stovall, M.; Kry, S. F. and Ibbott, G. S. Neutron source strength measurements for Varian, Siemens, Elekta, and General Electric linear accelerators. **Journal of Applied Clinical Medical Physics.**, v. 4, n. 3, p. 189–194. 2003.

Fontenot, J. D.; Andrew, K.; Lee, M. P. H, and Newhauser, W. D. Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated x-ray therapy for early-stage prostate cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** v. 74, p. 616–622, 2009.

Fontenot, J.; Taddei, P.; Zheng, Y.; Mirkovic, D.; Jordan, T.; Newhauser, W. Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. **Phys Med Biol.** v. 53, p. 1677-1688, 2008. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/6/012>

Georg, D.; Hopfgartner, J.; Göra, J.; Kuess, P.; Kragl, G.; Berger, D. Dosimetric considerations to determine the optimal technique for localized prostate cancer among external photon, proton, or carbon-ion therapy and high-dose-rate or low-dose-rate brachytherapy. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.**, v. 88, p. 715-722, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.241>

Gleason, D.F.; Mellinger, G.T. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. **J. Urol.**, v. 111, p. 58–64, 1974.

Gosselaar, C., Roobol, M. J., Roemeling, S., van der Kwast, T. H., & Schröder, F. H. Screening for prostate cancer at low PSA range: The impact of digital rectal examination on tumor incidence and tumor characteristics. **Prostate**, v. 67, n. 2. 2007. <https://doi.org/10.1002/pros.20501>

Guinan, P., Bush, I., Ray, V., Vieth, R., Rao, R., & Bhatti, R. The Accuracy of the Rectal Examination in the Diagnosis of Prostate Carcinoma. **New England Journal of Medicine**, v. 303, n. 9, p. 499-503, 1980. <https://doi.org/10.1056/nejm198008283030906>

Hennigan, T. W.; Franks, P. J.; Hocken, D. B.; & Allen-Mersh, T. G. Rectal examination in general practice. **British Medical Journal**, v. 8, n. 301, p. 478-480. 1990.

Hjelmberg, J. B. et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.**, v. 23, n. 11, p. 2303-2310, 2014.

Hoff, P. M. G. **Tratado de Oncologia**. volume 1 e 2 - Editora Atheneu, 2013.

Howell, R. M.; Ferenci, M. S.; Hertel, N. E. And Fullerton, G. D.: Investigation of secondary neutron dose for 18 MV dynamic MLC IMRT delivery. **Med. Phys.**, v. 32, n. 3, p. 786–793, 2005.

Howell, R. M.; Hertel, N. E.; Wang, Z.; Hutchinson, J. And Fullerton, G. D. Calculation of effective dose from measurements of secondary neutron spectra and scattered photon dose from dynamic MLC IMRT for 6 MV, 15 MV, and 18 MV beam energies. **Med. Phys.**, v. 33, p. 360–368, 2006. <https://doi.org/10.1118/1.2140119>.

Hunt, M. A., Zelefsky, M. J., Wolden, S., Chui, C. S., LoSasso, T., Rosenzweig, K., Chong, L., Spirou, S. v., Fromme, L., Lumley, M., Amols, H. A., Ling, C. C., & Leibel, S. A. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary *nasopharynx cancer*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 49, n. 3, p. 623-32, 2001. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01389-4](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01389-4)

ICRP 103. International Commission on Radiological Protection: ICRP Publication 103. **The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection**. 103 Publication. Ann of the ICRP, 37, 2-4, 2007.

ICRP 110. International Commission on Radiological Protection: **ICRP Publication 110, Adult Reference Computational Phantoms**. Annals of the ICRP, 39, 2009.

ICRP 116. International Commission On Radiological Protection: ICRP Publication 116, **Conversion Coefficients for Radiological Protection Quantities for External Radiation Exposures**. Annals of the ICRP, 40(2-5). 2010.

ICRP 89. International Commission On Radiological Protection. **Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values**. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 89, Pergamon, Press, Oxford, 2002.

ICRU. International Comission On Radiotion Units And Measurements. ICRU Report 38. **Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology**. Bethesda, MD: ICRU, 1985.

ICRU. International Commission On Radiation Units And Measurements. **Dose and volume specification for reporting interstitial therapy**. ICRU report 58. Bethesda, MD: ICRU; 1997

Inc., p. 55-56. 1994.

INCA. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer>.

Izawa, J. I., Klotz, L., Robert Siemens, D., Kassouf, W., So, A., Jordan, J., Chetner, M., & Iansavichene, A. E. Prostate cancer screening: Canadian guidelines 2011. *Journal of the Canadian Urological Association*, v. 5, n. 4, p. 235. 2011. <https://doi.org/10.5489/cuaj.11134>

Kase, K. R.; Mao, X. S.; Nelson, W. R.; Liu, J. C.; Kleck, J. H. And Elsalim, M.: Neutron fluence and energy spectra around the Varian Clinac 2100C/2300C medical accelerator. *Health Phys.*, v. 74, p. 38–47, 1998. <https://doi.org/10.1097/00004032-199801000-00005>.

Kasivisvanathan, V.; Rannikko, A.S.; Borghi, M.; Panebianco, V.; Mynderse, L.A.; Vaarala, M.H.; Briganti, A.; Budaus, L.; Hellowell, G.; Hindley, R.; Roobol, M.J.; Eggener, S.; Ghei, M.; Villers, A.; Bladou, F.; Villeirs, G.M.; Viridi, J.; Boxler, S. Robert, G.; Singh, P.B.; Venderink, W.; Hadaschik, B.A.; Ruffion, A.; Hu, J.C.; Margolis, D.; Crouzet, S.; Klotz, L.; Taneja, S.S.; Pinto, P.; Gill, I.; Allen, C.; Giganti, F.; Freeman, A.; Morris, S.; Punwani, S.; Williams, N.R.; Brew-Graves, C.; Deeks, J.; Takwoingi, Y.; Emberton, M.; Moore, C.M. PRECISION Study Group Collaborators. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N. Engl. J. Med.*, v. 10, p. 378-419, 2018.

Kawrakow I, Seuntjens JP, Rogers DW, Tessier F, Walters BR. Ottawa, ON: National Research Council of Canada; 2010. **The EGSnrc Code System: Monte Carlo simulation of electron and photon transport**. NRCC Report PIRS-701. 2013.

Klein, E. E.; Maserang, B.; Wood, R. And Mansur, D.: Peripheral doses from pediatric IMRT. *Med. Phys.*, v. 33, n. 7, p. 2525–2531, 2006.

Klein, Stefan et al. Segmentation of the prostate in MR images by atlas matching. In: **2007 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro**. p.1300-1303. 2007.

Kohler, B. A., Sherman, R. L., Howlader, N., Jemal, A., Ryerson, A. B., Henry, K. A., Boscoe, F. P., Cronin, K. A., Lake, A., Noone, A. M., Henley, S. J., Ehemann, C. R., Anderson, R. N., & Penberthy, L. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 107, n. 6. 2015. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv048>

Kramer, R.; Vieira, J. W.; Khoury, H. J.; Lima F. R. A.; Fuelle, D. All About MaX: a Male Adult Voxel Phantom for Monte Carlo Calculation in Radiation Protection Dosimetry, *Phys. Med. Biol.*, v. 48, p. 1239-1262, 2003.

Kry, S. F.; Salehpour, M.; Followill, D. S.; Stovall, M.; Kuban, D. A.; White, R. A. And Rosen, I. I.: Out-of-field photon and neutron dose equivalents from step-and-shoot intensity-modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v. 62, p. 1204–1216, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.12.091>

Kry, S. F.; Titt, U.; Followill, D. S.; Pönisch, F.; Vassiliev, O. N.; White, R. A.; Stovall, M. And Salehpour, M.: A Monte Carlo model for out-of-field dose calculation from high-energy photon therapy. **Med. Phys.**, v. 34, n. 9, p. 3489–3499, 2007.

Kry, S. F.; Titt, U.; Pönisch, F.; Followill, D.; Vassiliev, O. N.; White, R. A.; Mohan, R. And Salehpour, M.: A Monte Carlo model for calculating out-of-field dose from a Varian 6 MV beam. **Med. Phys.**, v. 33, n. 11, p. 4405–4413. 2006.

Kuban, D. A., Tucker, S. L., Dong, L., Starkschall, G., Huang, E. H., Cheung, M. R., Pollack, A. Long-term results of the MD Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.**, v. 70, n. 1, p. 67-74, 2008.

Lee, Ch.; Akin-Olugbade, O.; Kirschenbaum, A. Overview of prostate anatomy, histology, and pathology. **Endocrinol Metab Clin North Am.**, v. 40, n. 3, p. 565-575, 2011. doi: 10.1016/j.ecl.2011.05.012.

Lee, N., Xia, P., Quivey, J. M., Sultanem, K., Poon, I., Akazawa, C., Akazawa, P., Weinberg, V., & Fu, K. K. (2002). Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: An update of the UCSF experience. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 40, n. 1, p. 12-22, 2002.

Li Z, Palta JR, Fan JJ. Monte Carlo calculations and experimental measurements of dosimetry parameters of a new 103Pd source. **Med Phys.** v. 27, n. 5, p. 1108-12. 2000. doi: 10.1118/1.598975. PMID: 10841416.

Mao, X. S.; Kase, K. R.; Liu, J. C.; Nelson, W. R.; Kleck, J. H. And Johnsen, S.:Neutron sources in the Varian Clinac 2100C/2300C medical accelerator calculated by the EGS4 code. **Health Physics.**, v. 72, n. 4, p. 524–529, 1997.

Mcneall, John E.; Bostwick, David G. Anatomy of the prostatic urethra. **Jama.**, v. 251, p. 890-890, 1972.

Merrick, G. S.; Gutman, S.; Andreini, H.; Taubenslag, W.; Lindert, D. L.; Curtis, R.; Wallner, K. Prostate cancer distribution in patients diagnosed by transperineal template-guided saturation biopsy. **European urology**, v. 52, n. 3, p. 715-724, 2005.

Morgan, S.C.; Hoffman, K.; Loblaw, D.A.; Buyyounouski, M.K.; Patton, C.; Barocas, D.; Bentzen, S.; Chang, M.; Efsthathiou, J.; Greany, P.; Halvorsen, P.; Koontz, B.F.; Lawton, C.; Leyrer, C.M.; Lin, D.; Ray, M.; Sandler, H.; Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. **J. Urol.**, v. 9, n.18, p. 43963-43968, 2018.

Mutic, S.; Klein, E. E.: A reduction in the {AAPM} TG-36 reported peripheral dose distributions with tertiary multileaf collimation. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.**, v. 44, n. 4, p. 947–953, 1999.

Nath, R.; Anderson, L. I.; Meli, J. A.; Olch, A. J.; Stitt, J.A.; Williamson, J. F. Code of practice for brachytherapy physics: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56. American Association of Physicists in Medicine. **Med Phys.**, v. 24, p. 1557–98, 1997.

NCCN. National Comprehensive Cancer Network. **NCCN clinical practice guidelines in oncology**, 2011. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on October 14, 2020).

NETTER, Frank H.. Atlas de anatomia humana. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019, 602 p.

Nossiter, J.; Sujenthiran, A.; Cowling, T. E.; Parry, M.G.; Charman, S. C.; Cathcart, P.; Clarke Nw, Payne, H.; Van Der Meulen, J.; Aggarwal, A. Patient-Reported Functional Outcomes After Hypofractionated or Conventionally Fractionated Radiation for Prostate Cancer: A National Cohort Study in England. **J. Clin. Oncol.**, v. 38, n. 7, p. 744-752, 2020.

Peeling, W. B.; Griffiths, K. Prostate Cancer: More Questions Than Answers?. In Tumours in Urology (pp. 117-143). London: *Springer London*, 1994.

Pelowitz, D.: *MCNPX User's Manual, version 2.7.0*, LA-CP-11-00438, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, 2011.

Pérez-Calatayud J, Colmenares R, García T, Herreros A, Pellejero S, Richart J, et al. Consideraciones prácticas en la implementación de la Resonancia Magnética en la planificación en braquiterapia ginecológica de cérvix. **Rev Fis Med**. v. 19, n. 2, p. 29–72. 2018.

Perez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Das, R. K.; Dewerd, L. A.; Ibbott, G. S.; Pollack A, Walker G; Horwitz E.M.; Price, R.; Feigenberg, S.; Konski, A.A.; Stoyanova, R.; Movsas, B.; Greenberg, R.E.; Uzzo, R.G.; Ma, C.; Buyyounouski, M. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. **J. Clin. Oncol.**, v. 31, n. 31, p. 3860-8, 2012.

Petoussi-Henss, N., Zankl, M., Fill, U., & Regulla, D. The GSF family of voxel phantoms. **Physics in Medicine and Biology**, v. 47, n. 1. 2002. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/47/1/307>

Radionuclide Basics: **COBALT-60**. United States Environmental Protection Agency, 05 de jul. 2022. Disponível em: <https://www.epa.gov/radiation/radionuclide-basics-cobalt-60>

Ramoutsaki, I.A.; Giannacos, E.N.; Livadas, G.N. Birth of battlefield radiology: Greco-Turkish War of 1897. **Radiographics.**, v. 21, p. 263-66, 2001.

Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillesen S, Van der Kwast T, Bristow RG. Prostate cancer. **Nat Rev Dis Primers**. v. 4, n. 7, p. 1-9. 2021. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0.

Reft, C. S.; Runkel-Müller, R.; Myriantopoulos, L.: In vivo and phantom measurements of the secondary photon and neutron doses for prostate patients undergoing 18MV IMRT. **Med. Phys.**, v. 33, n. 10, p. 3734–3742, 2006.

Reniers, B.; Liu, D.; Rusch, T, Verhaegen, F, Calculation of relative biological effectiveness of a low-energy electronic brachytherapy source. **Phys. Med. Biol.** v. 53, p. 7125 - 7135, 2008. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/24/008>

Roussakis, Y., & Anagnostopoulos, G. Physical and Dosimetric Aspects of the Iridium-Knife. In **Frontiers in Oncology** . v. 11, n.9 , 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.728452>

Salvat, F., Fernández-Varea, J.M., Sempau, J. **PENELOPE, a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport**. Issy-les-Moulineaux: OECD/NEA Data Bank. 2011.

Sanchez, A. **Projeto e Confeção de simuladores Oftálmicos para Aplicações Clínicas**. Tese (Doutorado em Ciências Tecnologia de Aplicações Nucleares), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, 2003.

Santos, W. S.; Neves, L. P.; Perini, A. P.; Santos, C. J.; Belinato, W.; Silva, R. M. S.; Soares, M. R.; Valeriano, C. C.; Caldas, L. V. E. Computational modeling of cervix uterus radiation procedure using a virtual anthropomorphic phantom and the MCNPX code. **J. Phys. Conf. Ser.**, v, 1, p. 18-46, 2021. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1826/1/012040>

Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. **PLoS One**. v.13, n.10. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0139440.

Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenu L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. **Molecules**. v. 5, n. 27. 2002 doi: 10.3390/molecules27175730.

Shah C, Lanni TB Jr, Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H, Vicini FA, Martinez AA. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. **Brachytherapy**. v. 11, n. 6, p. 441-5. 2012. doi: 10.1016/j.brachy.2012.04.002.

Sharma, D. S.; Animesh; Deshpande, S. S.; Phurailatpam, R. D.; Deshpande, D. D.; Shrivastava, S. K. And Dinshaw, K. A.: Peripheral dose from uniform dynamic multileaf collimation fields: implications for sliding window intensity-modulated radiotherapy. **The British Journal of Radiology**., v. 79, n. 940, p. 331–335, 2006.

Siebers, J.V.; Keall, P.J.; Nahum, A.E.; Mohan, R. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for Monte Carlo based photon beam dose calculations. Department of Radiation Oncology, Medical College of Virginia Hospitals. **Phys. Med. Biol.**, v. 45, n. 4, p. 983-95, 2000.

Stamey, T. A.; Ekman, P. E.; Blankenstein, M. A.; Cooper, E. H.; Kontturi, M.; Lilja, H.; Turkes, A. Tumor markers. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12-13, **Scandinavian Journal of Urology and nephrology. Supplementum**., v. 162, p. 73-87, 1994.

Stern, R. L.: Peripheral dose from a linear accelerator equipped with multileaf collimation. **Med. Phys.**, v. 26, n. 4, p. 559–563, 1999.

Stovall, M.; Blackwell, C. R.; Cundiff, J.; Novack, D. H.; Palta, J. R.; Wagner, L. K.; Webster, E. W. And Shalek, R. J.: Fetal dose from radiotherapy with photon beams: **Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group**.; v. 22, n. 1, p. 63–82, 1995.

Stovall, M.; Donaldson, S. S.; Weathers, R. E.; Robison, L. L.; Mertens, A. C.; Winther, J. F.; Olsen, J. H. And Jr., J. D. Boice: Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: Gonadal dose reconstruction. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**., v. 60, n. 2, p. 542–552, 2004.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3. 2021.

Taitt, H. E. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. **American journal of men's health.**, v. 12, n. 6, p. 1807-1823, 2018.

Takam, R.; Bezak, E.; Marcu, L.G. And Yeoh, E.: Out-of-field neutron and leakage photon exposures and the associated risk of second cancers in high-energy photon radiotherapy: current status. **Radiation Research.**, v. 176, p. 4, p. 508 - 520, 2011.

Tanagho, E. A.; Mcaninch, J. W. **Urologia Geral de Smith-** 16 ed.- Barueri, SP: Manole., 406-414. 2007.

Vanhavere, F.; Huyskens, D. And Struelens, L.: Peripheral Neutron and Gamma Doses in Radiotherapy with an 18 MV Linear Accelerator. **Radiat. Prot. Dosim.** v.110, p. 607–612, 2004. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch135>

Venselaar, J.L.M.; Pérez-Calatayud, J.; E.D. **A practical guide to quality control of brachytherapy equipment.** ESTRO booklet n° 8. Brussels, Belgium: ESTRO, 2004.

Wang, B and Xu, Xg: Measurements of non-target organ doses using MOSFET dosimeters for selected IMRT and 3D CRT radiation treatment procedures. **Radiat. Prot. Dosim.**, v. 128, p. 336–342, 2008. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncm363>

Xu, X. G.; Bednarz, B. and Paganetti, H.: A review of dosimetry studies on externalbeam radiation treatment with respect to second cancer induction. **Phys. Med. Biol.**, v. 53, n. 13, p. 193–241, 2008.

Zaidi, H., & Xu, X. G. Computational anthropomorphic models of the human anatomy: The path to realistic Monte Carlo modeling in radiological sciences. In **Annual Review of Biomedical Engineering.** v. 9. 2007. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151934>

Zankal, M., Wittman, A. The adult male voxel model “Golem segmented from whole body CT patient data. **Radiat. Environ. Biophys.**, v. 40, p. 153-162. 2001.

Zankl, M.; Becker, J.; Fill, U.; Petoussi-Henß, N. And Eckerman, K. F.: GSF male and female adult voxel models representing ICRP Reference Man-the present status, in: **The Monte Carlo Method: Versatility Unbounded in a Dynamic Computing World**, American Nuclear Society, La Grange Park, IL, 2005.

Zankl, M.; Eckerman, K. F. and Bolch, W. E.: Voxel-based models representing the male and female ICRP reference adult-the skeleton. **Radiat. Prot. Dosim.**, v. 127, n. 1-4, p. 174–186, 2007.

Zankl, M.; Eckerman, K. F. And Bolch, W. E.: Voxel-based models representing the male and female ICRP reference adult-the skeleton. **Radiation Protection Dosimetry**, v. 127, n. 1-4, p. 174–186. 2007.