

Fundamentos de Transporte e Cálculo de Dose em Tratamentos com Feixes de Prótons

Fundamentals of Transport and Dose Calculation in Proton Beam Therapy

Hélio Yoriyaz¹ , Isabela S. L. Branco¹ , Isabel P. Almeida² , Gabriel P. Fonseca² 

¹Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brasil

²Department of Radiation Oncology, School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Holanda.

Resumo

Este artigo de revisão apresenta um breve histórico, com os principais fatos da evolução da terapia com feixe de prótons, seguido de uma descrição das principais características dosimétricas apresentadas em faixas de energia utilizadas em terapia. É feita uma breve comparação entre a protonterapia e as demais modalidades de radioterapia com feixe de fótons. Também estão descritos alguns códigos de Monte Carlo atualmente utilizados na simulação do transporte de prótons no meio e suas peculiaridades.

Palavras-chave: protonterapia; radiologia; Monte Carlo; dosimetria.

Abstract

This review article presents a brief history, with the main facts, of the proton beam therapy evolution, followed by a description of the main dosimetric characteristics presented in the energy range used for therapy. A brief comparison is made between proton therapy and the other radiotherapy modalities with photon beam. Some Monte Carlo codes and their peculiarities, currently used in simulating the transport of protons in the medium, are described.

Keywords: proton therapy; radiology; Monte Carlo; dosimetry.

1. Introdução

A terapia com feixe de prótons é a modalidade de hadronterapia com maior crescimento nas últimas décadas, representando um significativo avanço tecnológico no tratamento de tumores cancerígenos. Essa modalidade terapêutica foi proposta por Robert Wilson em 1946¹, e já em meados de 1950 ocorreu o primeiro tratamento de um paciente cujo alvo era a glândula pituitária, no qual foi utilizado um ciclotron do Laboratório Lawrence Berkeley da Universidade da Califórnia¹. Essas lesões podiam ser visualizadas por raios X, aplicando material de contraste para análise da vascularidade e, portanto, sem o auxílio de imagens tomográficas. No fim da década de 1950, Larsson e colaboradores desenvolveram uma técnica de radiocirurgia com feixe de prótons de um ciclotron no Instituto Upsala na Suécia². Em 1961, Kjellberg e colaboradores também utilizaram técnicas radiocirúrgicas de pequenos alvos intracraniais no ciclotron do laboratório de Harvard³.

Durante as décadas de 1960 e 70 ocorreram outras iniciativas de pesquisas clínicas com prótons, principalmente na Rússia e depois no Japão. Nas décadas de 1980 e 1990 houve um aumento considerável dessas pesquisas ao redor do mundo, sendo realizadas em países como Inglaterra, França, Suíça, Alemanha, Rússia e Japão. Em 1996, na Suíça, foi realizada a primeira terapia com prótons com intensidade modulada⁴.

Até 2015 havia 56 instalações de protonterapia em operação no mundo, e mais de 36 em fase de construção, num total de mais de 100 mil pacientes tratados⁵. Atualmente, mais de 40 novos centros de tratamento estão em fase final de construção e devem entrar em operação até 2020, em sua maioria nos Estados Unidos, Japão e China⁶.

Concomitantemente a esse crescimento, observa-se que o número de publicações científicas envolvendo prótons na área médica tem aumentado exponencialmente. Uma breve pesquisa no PubMed (um banco de dados livre que contém

citações de trabalhos na área), em janeiro de 2019, acusou um total de 46.229 artigos publicados.

As características físicas de um feixe de prótons permitem maior conformidade da distribuição de dose e vantagens significativas para os órgãos de risco, apresentando, em diversos casos, conformidade superior a tratamentos modernos feitos com feixes de fótons, tais como *volumetric modulated arc therapy (VMAT)* e *intensity modulated radiotherapy (IMRT)*⁷⁻¹⁰.

As vantagens clínicas são especialmente relevantes no tratamento de pacientes pediátricos, em razão da possibilidade de diminuir a dose depositada em tecidos saudáveis, e da consequente redução da probabilidade de complicações, indução de tumores secundários e morte precoce¹¹⁻¹³. Apesar dessas potenciais vantagens, devido aos níveis superiores de dose em relação à radioterapia com feixe de fótons, avaliações clínicas mais aprofundadas, que levam em conta as limitações no planejamento, controle de qualidade, monitoração da radiação e efeitos biológicos, tornam-se ainda necessárias. O uso inadequado de feixes de prótons em terapia e/ou a falta de otimização do tratamento podem levar a uma não conformidade da dose no alvo ou uma maior irradiação de órgãos de risco. Particularmente, as incertezas na determinação do alcance dos prótons levam à necessidade de técnicas mais robustas de segmentação dos tecidos, dado que sua densidade e composição terão um impacto direto e relevante na distribuição da dose de um feixe de prótons¹⁴.

Recentemente, esses fatores impulsionaram pesquisas no desenvolvimento de técnicas avançadas para aquisição de imagens médicas com alta resolução — tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), ultrassom (US) —, permitindo um aumento na acurácia das informações extraídas das imagens, tais como geometria dos pacientes e densidade dos tecidos requeridos na avaliação de dose¹⁵ e, portanto, controlando ainda mais a área irradiada. Uma das técnicas que têm sido propostas nesse sentido é a tomografia computadorizada de dupla energia (DECT)¹⁶⁻¹⁹. Esses avanços tecnológicos permitem o tratamento de tumores muito próximos de regiões críticas e pequenas, onde uma dose excedente poderia provocar sérias complicações.

Na Figura 1 são apresentados perfis de dose em profundidade para diferentes tipos de radiação. Feixes de elétrons apresentam deposição superficial de dose e têm seu uso restrito ao tratamento de tumores na pele. Isso se deve à elevada probabilidade de interação dos elétrons e à sua reduzida massa, o que faz com que toda a energia do feixe seja absorvida num curto alcance. No processo de interação com a matéria, feixes de fótons liberam elétrons atômicos, que por sua vez depositam energias significativas ao longo de toda a trajetória, apresentando uma queda pouco acentuada após a região de *build-up* (dose máxima).

No caso de feixe de prótons, a deposição de energia aumenta suavemente com a penetração na matéria até atingir um valor máximo, próximo ao alcance final da partícula, seguido de uma queda acentuada. O alcance de um feixe de prótons está diretamente relacionado à energia inicial do feixe e ao meio que atravessa. Essa característica

peculiar é resultado dos tipos de interação que o próton sofre com a matéria, a saber: interações eletromagnéticas (moderação e espalhamento) e nucleares. A Figura 2 ilustra uma comparação das distribuições de dose obtidas em um tratamento com feixe de prótons e com feixe de fótons.

Na faixa de energia terapêutica (50 a 250 MeV), a perda de energia dos prótons por interação eletromagnética com os elétrons orbitais é predominante e responsável pelo perfil de dose característico (pico de Bragg)¹⁵. Nesse caso, as interações nucleares são raras se comparadas com as interações eletromagnéticas. Por exemplo, num feixe de prótons de 160 MeV, aproximadamente 20% dos prótons sofrerão apenas uma interação nuclear, que geralmente provoca deflexões muito pequenas.

Este artigo de revisão aborda os principais fundamentos presentes no transporte de prótons e suas interações com a matéria, relevantes para aplicações clínicas no tratamento de câncer. Estão apresentadas também algumas ferramentas computacionais baseadas no método de Monte Carlo, que são usadas para estimativa de distribuições de dose absorvida, auxiliando no plano de tratamento.

2. Técnica de Tratamento

O feixe de prótons produzido num acelerador de partículas, do tipo ciclotron, possui uma única energia (monoenergético) e apresenta dimensões de fonte radioativa de apenas alguns milímetros. Num tratamento, para que esse feixe possa cobrir toda a extensão do volume-alvo a ser irradiado, precisa ser conformado de forma adequada tanto na lateral como em profundidade. Nesse sentido, a técnica da terapia com feixe de prótons consiste, em muitos aspectos, em manipular o pico de Bragg de forma adequada, com o intuito de tratar todo o volume tumoral e ao mesmo tempo poupar tecidos saudáveis.

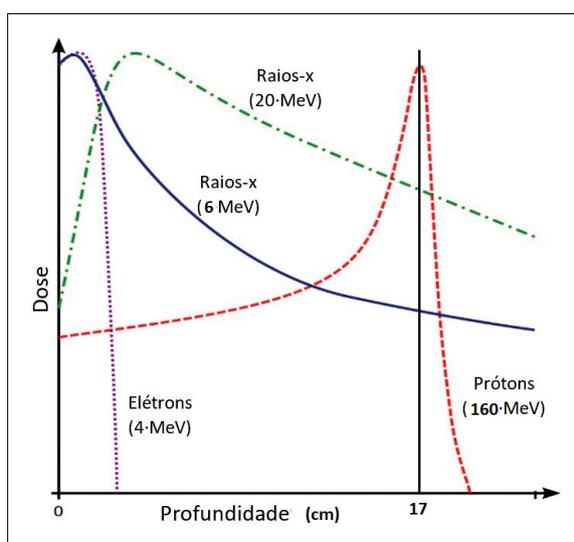


Figura 1. Energia depositada em função da profundidade para diferentes tipos de radiação.

Atualmente existem dois métodos disponíveis para entrega do feixe: o de escaneamento ativo e o espalhamento passivo, como ilustrado na Figura 3. Na técnica de espalhamento passivo, o feixe é disperso colocando materiais espalhadores em sua trajetória. Um único espalhador permite que o feixe seja ampliado de maneira a cobrir campos pequenos. Um segundo espalhador possibilita uma entrega uniforme de dose para campos maiores. Para cobertura do tumor em profundidade, utiliza-se o conceito de que a profundidade do pico de Bragg depende da energia inicial dos prótons, a qual pode ser modulada de forma que a combinação de diferentes energias (alcances), associada ao espalhamento lateral do feixe, seja utilizada ao longo de um mesmo tratamento para tratar regiões de diferentes extensões e profundidades. A curva de deposição de dose característica dessa técnica é denominada *spread-out-bragg peak* (SOBP). Na técnica de escaneamento ativo (que utiliza o *pencil beam scanning* — PBS), um feixe estreito de prótons, com dimensões de alguns milímetros, faz a varredura do tumor com energia e direção moduladas, cobrindo camada por camada para criar uma distribuição de dose em três dimensões (3D) acurada. Isso é alcançado através da introdução de moduladores e atenuadores que alteram o feixe original, similarmente ao IMRT¹⁵.

A Figura 4 mostra os diversos picos de Bragg que ocorrem, em suas respectivas profundidades, devido à variação da energia do feixe de prótons, o que permite a conformação do tratamento.

O alcance médio do feixe de prótons é definido como a profundidade no material em que a metade dos prótons que sofrem interações eletromagnéticas param. Essa grandeza pode ser estimada através da medida de fluência dos prótons e corresponde à profundidade onde a fluência cai pela metade. Em termos de dose, o alcance, R_{50} , corresponde à profundidade onde a dose assume 80% da dose máxima (d_{80})²⁰. A Figura 5 apresenta as fluências para

diferentes energias de feixe e a Tabela 1, os seus respectivos alcances na água. Uma vez que as interações da radiação com a matéria são de natureza estocástica, mesmo em caso de um feixe monoenergético, o alcance médio dos prótons sofrerá uma dispersão causada por flutuações estatísticas que estão associadas a uma dispersão de energia (*energy straggling*). Essa dispersão, no entanto, é geralmente menor do que 2,5% do alcance dos prótons.

Para que as técnicas de terapia sejam possíveis e aplicadas de forma acurada, é necessário um planejamento de

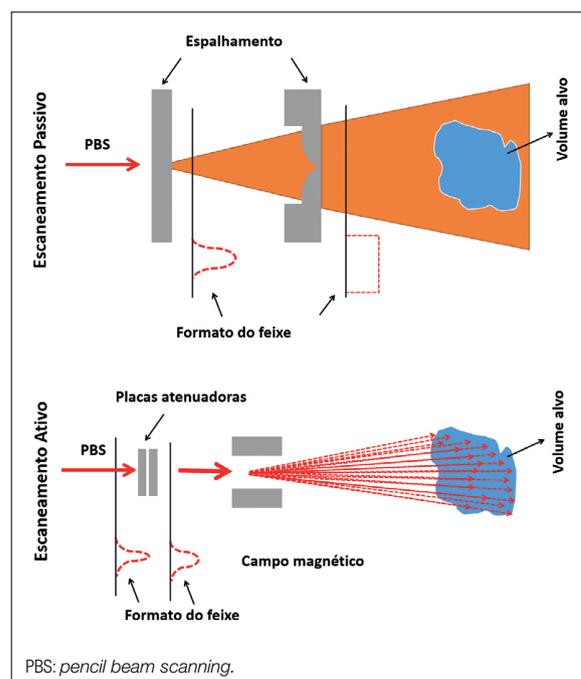


Figura 3. Técnicas de conformação do feixe de prótons: escaneamento ativo e passivo.

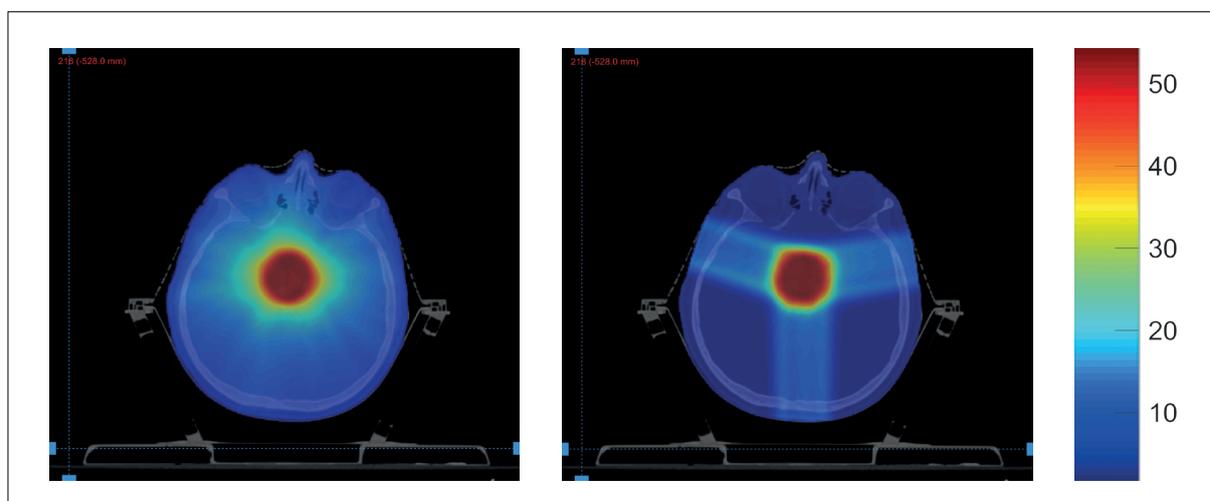


Figura 2. (A) Distribuição de dose com fótons (VMAT — ECLIPSE); (B) distribuição de dose obtida com um feixe de prótons (três campos de tratamento — RayStation). Ambos os planejamentos foram criados para uma dose prescrita de 54.

tratamento que considere todos esses aspectos na estimativa da distribuição de dose no paciente.

2.1. O Cálculo de Dose

A taxa de dose absorvida, \dot{D} , num meio está relacionada com a taxa de fluência de partículas ($\dot{\phi}$) e o poder de freamento mássico (S/ρ) conforme a Equação 1:

$$\dot{D} = \dot{\phi} \frac{S}{\rho} \quad (1)$$

Em que:

S/ρ é dado em $\text{MeV}\cdot\text{cm}^2/\text{g}$.

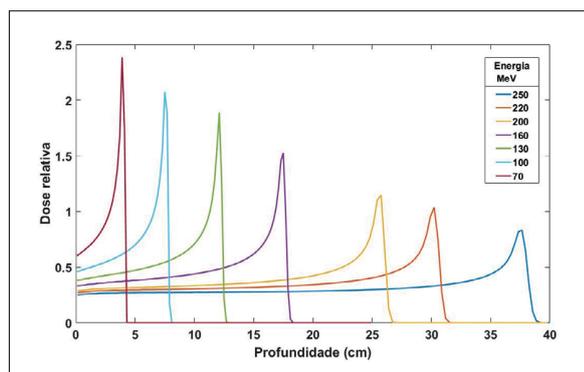


Figura 4. Perfil de dose na água em profundidade para diferentes energias de feixes de prótons.

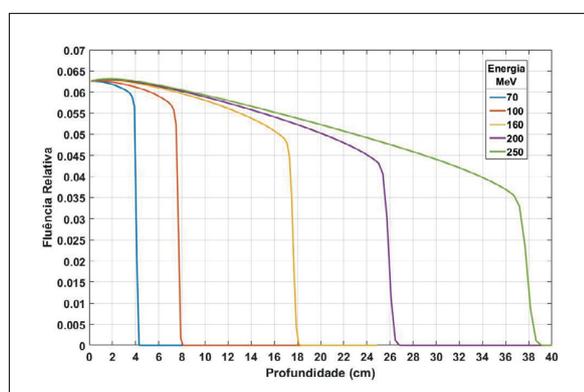


Figura 5. Fluência de prótons na água para diversas energias de feixe.

Tabela 1. Alcance dos prótons na água.

Energia (MeV)	Alcance (cm)
70	3,9
100	7,5
130	12,1
160	17,3
200	25,7
220	30,2
250	37,5

Expressando $\dot{\phi}$ (partículas/ $\text{cm}^2\cdot\text{s}$) em termos de corrente, I por unidade de área A , temos que a dose em Gy/s será (Equação 2):

$$\dot{D} = \frac{I}{A} \frac{S}{\rho} \quad (2)$$

Em que:

I/A é dado em $\text{nA}/\text{cm}^2\cdot\text{s}$.

Um valor típico de taxa de dose em radioterapia é da ordem de 1,0 Gy/minuto, assim, para um feixe de prótons de 250 MeV na água, teremos um poder de freamento, S/ρ , de aproximadamente $3,89 \text{ MeV}\cdot\text{cm}^2/\text{g}$, sendo que necessita-se de uma densidade de corrente I/A de $0,0043 \text{ nA}/\text{cm}^2\cdot\text{s}$.

A componente de dose devido a partículas secundárias é cerca de três ordens de grandeza menor. Assim, essas partículas tornam-se importantes para questões de radioproteção, mas não para fins terapêuticos²¹.

Como visto, a fluência de partículas é uma grandeza necessária para a estimativa de dose absorvida no(s) volume(s)-alvo(s) e, para tanto, é fundamental que seja determinada da forma mais confiável possível, através da simulação do transporte de prótons no meio em que se propaga. As informações necessárias para o cálculo de dose em pacientes, composição e densidade dos tecidos podem ser extraídas de imagens de tomografia com duas energias (*dual-energy computed tomography* — DECT). O processo requer a calibração da TC com materiais de densidade e composição conhecidas. Os materiais são irradiados com duas energias distintas (por exemplo 80 e 140 kVp) e os parâmetros de calibração da TC obtidos por um ajuste numérico. Uma vez realizada a calibração, imagens de DECT de pacientes podem ser convertidas em densidade, número atômico efetivo e potencial de excitação^{22,23}.

Nas seções a seguir estão descritos os mecanismos e as ferramentas computacionais utilizadas para essas simulações.

2.2. Códigos Computacionais de Simulação

A complexidade de cálculo envolvida no processo de estimativa de dose em simulações de tratamento paciente-específico, além de ser capaz de modelar corretamente o feixe de radiação, exige também a habilidade em processar informações de imagens médicas. A técnica de Monte Carlo é considerada uma das melhores candidatas para a realização dessa tarefa, incluindo a propagação de partículas secundárias²⁴. Essa técnica aplica processos estocásticos no transporte de partículas e de sua interação com a matéria passo a passo com o uso das seções de choque e amstragens das funções densidade de probabilidade, governadas pelo teorema do limite central. Ao contrário de partículas neutras como fótons e nêutrons, cujas interações podem ser simuladas individualmente, no caso de partículas carregadas como prótons, isso se torna computacionalmente inviável. Portanto, para esses casos foram desenvolvidos algoritmos de história condensada, nos quais as perdas de energia e ângulos de espalhamento de cada interação são

“condensados” (ou somados) num único evento chamado passo de energia (*energy step*).

As simulações são realizadas em geometrias obtidas de imagens médicas do paciente ou em modelos computacionais baseados em voxels. Partículas secundárias geradas nessas simulações podem ou não ser transportadas, dependendo da eficiência computacional requerida em uma simulação.

Dentre os códigos que utilizam a técnica de Monte Carlo, cita-se o código MCNP²⁵ versão 6.2, que incorpora diversos recursos geométricos e constantes avanços nos modelos físicos de transporte de partículas carregadas, principalmente no que se refere ao transporte de partículas carregadas pesadas em modelos geométricos baseados em malhas não estruturadas (UM). Esse código tem sido extensamente utilizado por grupos de pesquisa em física médica em todo o mundo, sendo que recentemente seus recursos computacionais têm sido avaliados em literatura para uso em protonterapia.

Uma nova interface baseada no Monte Carlo, dedicada a aplicações clínicas e de pesquisa, bastante utilizada para o transporte de prótons é o TOPAS²⁶. Ele é uma extensão do código de Monte Carlo GEANT4²⁷, específico para simulações em problemas de radioterapia, com recursos para modelagem de cabeçotes de aceleradores lineares (LINACs), geometria de pacientes baseadas em imagens de TC e também capaz de incorporar movimentos, tanto do feixe como da geometria do paciente, para realização de cálculos em 4D. Originalmente, o TOPAS foi concebido para uso em protonterapia, mas hoje sua aplicação estende-se a todas as terapias, com projeto de versões futuras para uso em radiobiologia. Embora o método de Monte Carlo seja uma das melhores técnicas de estimativa de dose, ainda não é amplamente utilizado devido à demanda de tempo computacional, tornando-se muitas vezes inviável na rotina clínica.

2.3. O Transporte de Prótons

O principal mecanismo de interação dos prótons com a matéria se dá por meio do espalhamento elástico com o campo elétrico dos átomos. O modelo de multiespalhamento coulombiano (MSC) que descreve esse processo foi desenvolvido por Molière em 1947²¹. Devido à natureza estocástica dos eventos, a distribuição de prótons sofre um alargamento espacial e angular ao longo de sua propagação, que pode ser descrito aproximadamente por uma Gaussiana, previsto pela teoria de Fermi-Eyges²⁴.

O efeito do espalhamento angular pode ser notado variando-se o tamanho do alvo considerado²¹. A Figura 6 apresenta as diferenças nos perfis de dose em profundidade para quatro diferentes tamanhos de alvo obtidos com o código MCNP6. Para um alvo de $20,0 \times 20,0 \times 0,2 \text{ cm}^3$, observa-se um perfil de dose característico esperado, entretanto, à medida que se reduz o tamanho do alvo, verifica-se mudança no comportamento desse perfil. Esse efeito é causado pelo efeito de multiespalhamento, que começa a ser visível na medida em que as dimensões do alvo se tornam da mesma ordem de grandeza dos desvios provocados por

esse multiespalhamento. Outro fator evidenciado pela variação do tamanho do alvo escolhido é a diferença no perfil de dose fornecida por diferentes modelos físicos. Por exemplo, os códigos MCNP e TOPAS possuem modelos físicos distintos, o que acarreta uma diferença nos resultados de distribuição de dose, como pode ser observado nessa mesma figura (Figura 6).

Além das aproximações dos modelos físicos utilizados, a qualidade de uma simulação também depende da escolha dos parâmetros de um modelo físico que é feita pelo usuário. Nesse caso, o conhecimento e a experiência com o código tornam-se cruciais para a obtenção de resultados confiáveis.

Por exemplo, no código MCNP6 existem três opções de modelos de multiespalhamento disponíveis: FNAL1, FNAL2 (*default* — padrão) e Gaussiana. O modelo padrão (FNAL2) fornece apenas o ângulo de espalhamento na rotina de transporte, enquanto a opção FNAL1 correlaciona a dispersão de energia com o ângulo de espalhamento. O terceiro modelo adota uma aproximação Gaussiana para o espalhamento angular. Outro parâmetro de simulação é o tamanho do incremento de energia na malha de cálculo do poder de freamento, usado para o transporte de prótons. O incremento padrão no código MCNP6 é definido com o valor $EFAC = 0,917$, que corresponde à fração de energia perdida em cada passo de interação. Assim, estabelece-se a relação $E_{n-1} = E_n * EFAC$, em que $E_{n-1} - E_n$ é o incremento de energia do próton definido na malha de cálculo. As diferentes combinações de opções desses parâmetros (multiespalhamento e incremento de energia) podem levar a resultados diferentes, dependendo do tamanho do alvo onde o cálculo é realizado, para o mesmo problema simulado. Alguns experimentos realizados com feixes de prótons de 98 e 180 MeV mostraram discrepâncias entre diferentes modelos de espalhamento, como os obtidos por Kimstrand e colaboradores²⁸. A Figura 7 apresenta os resultados obtidos com diferentes parâmetros de simulação para o caso no qual as dimensões do alvo são $0,4 \times 0,4 \times 0,2 \text{ cm}^3$. Essa figura mostra as diferentes curvas obtidas pelo código MCNP6 quando se utiliza diferentes opções de modelos de espalhamento conjugado com diferentes valores de EFAC.

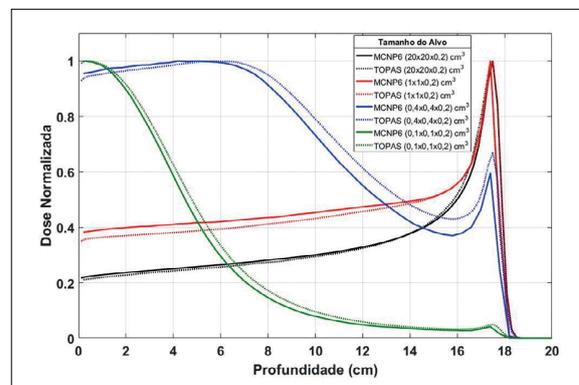


Figura 6. Perfil de dose em profundidade para um feixe de prótons de 160 MeV para diferentes tamanhos de alvo.

2.4. Sistemas de Planejamento

Para qualquer procedimento radioterápico, é necessário planejamento prévio de acordo com os recursos e as características dos equipamentos disponíveis. Esse planejamento tem como objetivo assegurar a máxima eficácia no tratamento e ao mesmo tempo a proteção dos órgãos de risco (OAR). Para alcançar esse objetivo, uma das etapas necessárias é a obtenção da distribuição de dose 3D no paciente, que por sua vez depende de informações clínicas providas das imagens médicas, através das quais o oncologista é capaz de delinear o contorno do(s) alvo(s) e do(s) órgão(s) de risco e realizar a prescrição de dose nesses volumes.

Comercialmente, existem diversos sistemas de planejamento (TPS) em protonterapia, e inclusive estudos comparativos entre eles, uma vez que utilizam algoritmos analíticos de cálculo de dose que possuem suas próprias limitações e aproximações²⁹⁻³². Algoritmos analíticos de cálculos de dose para feixes de partículas são incapazes de lidar com zonas de heterogeneidades, tais como fronteiras entre tecidos com um grande gradiente em densidade. Por esse motivo, os principais fabricantes de TPS começaram a integrar métodos de Monte Carlo para calcular a dose.

Em planejamentos que utilizam a técnica de espalhamento do feixe, o sistema é configurado para produzir uma distribuição de dose homogênea com a mesma penetração do feixe.

Planejamentos de tratamentos usando PBS normalmente utilizam três tipos de técnicas: escaneamento uniforme, dose uniforme em campo único (*single-field uniform dose* — SFUD) e dose uniforme com vários campos (*multifield uniform dose* — MFUD). A primeira consiste em produzir distribuições de dose semelhantes àquelas por espalhamento passivo. Nela, o feixe é especificado por sua profundidade e pela largura de modulação para a distribuição geral da dose, ao invés da energia e intensidade de cada pico individual de Bragg. Para as outras duas técnicas (SFUD e MFUD), o TPS considera explicitamente cada pico de Bragg do feixe, sendo deixado de lado o conceito

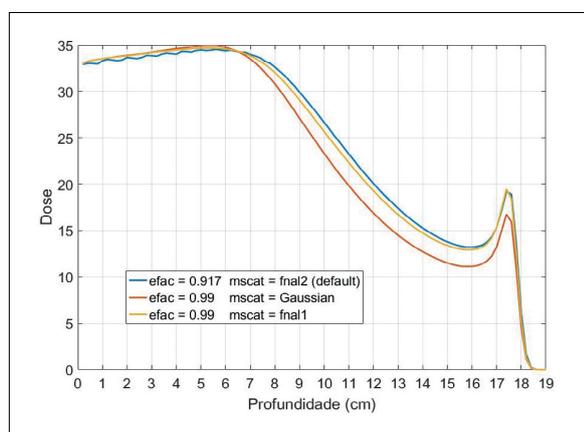


Figura 7. Perfis de dose em profundidade com diferentes combinações de modelos de multiespalhamento angular e incrementos de energia.

de largura de modulação. As especificações de um feixe de tratamento baseiam-se nos picos de Bragg, cada um com uma energia determinada, localizações espaciais de cada um dos picos e número de prótons. Dessa forma, a qualidade geral do feixe é determinada pela qualidade de cada um dos feixes (*pencil beams*) individuais.

3. Conclusão

Devido aos resultados clínicos promissores, existe uma tendência mundial para o surgimento de novas instalações em protonterapia e, com isso, um aumento nas pesquisas clínicas nessa modalidade de tratamento. Nesse sentido, é importante que sejam criados no Brasil, núcleos de estudos e de pesquisa juntamente com a cooperação entre institutos de pesquisas, universidades e hospitais onde existam serviços de radioterapia. Investigações de casos, onde a protonterapia não se mostra superior à radioterapia convencional, são objetos de estudo. Concomitantemente, estudos em culturas de células irradiadas com feixes de prótons para terapia ainda necessitam ser desenvolvidos para melhor compreensão dos efeitos biológicos causados por essas irradiações, com o intuito de otimizar a dose e com isso aumentar a eficiência de tratamento.

Referências

- Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, McCombs RK, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams a preliminary report. *Cancer Res.* 1958;18(2):121-34.
- Larsson B, Leksell L, Rexed B, Sourander P, Mair W, Andersson B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool. *Nature.* 1958;182(4644):1222-3. <https://doi.org/10.1038/1821222a0>
- Kjellberg RN, Sweet WH, Preston WM, Koehler AM. The Bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors. *Trans Am Neurol Assoc.* 1962;87:216-8.
- Smith AR. Proton therapy. *Phys Med Biol.* 2006;51(13):R491-504. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R26>
- The Particle Therapy Co-Operative Group. Particle Therapy Patient Statistics [Internet]. [acessado em 29 jan. 2019]. Disponível em: <https://www.ptcog.ch/index.php/ptcog-patient-statistics>
- The Particle Therapy Co-Operative Group. Particle therapy facilities in operation [Internet]. 2019 [acessado em 14 fev. 2019]. Disponível em: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- Kaviarasu K, Raj NAN, Hamid M, Babu AAG, Sreenivas L, Murthy KK. Verification of dosimetric commissioning accuracy of intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy delivery using task Group-119 guidelines. *J Med Phys.* 2017;42(4):258-65. https://doi.org/10.4103/jmp.JMP_16_17
- Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity-modulated radiotherapy treatment planning-a review of recent innovations. *Br J Radiol.* 2018;91(1092):20180270. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180270>
- Cozzolino M, Oliviero C, D'Andrea B, Guglielmi G, Califano G, Caivano R, et al. The Role of Adjuvant Radiotherapy for a Case of Primary Breast Sarcoma: A Plan Comparison between Three Modern Techniques and a Review of the Literature. *Case Rep Med.* 2018;2018:4137943. <https://doi.org/10.1155/2018/4137943>

10. Tamaki T, Hirai R, Igari M, Kumazaki Y, Noda S, Suzuki Y, et al. Dosimetric comparison of three-dimensional conformal radiotherapy versus volumetric-arc radiotherapy in cervical cancer treatment: applying the central-shielding principle to modern technology. *J Radiat Res.* 2018;59(5):639-48. <https://doi.org/10.1093/jrr/rry054>
11. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):824-9. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(02\)02982-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(02)02982-6)
12. Zhang R, Howell RM, Taddei PJ, Giebeler A, Mahajan A, Newhauser WD. A comparative study on the risks of radiogenic second cancers and cardiac mortality in a set of pediatric medulloblastoma patients treated with photon or proton craniospinal irradiation. *Radiother Oncol.* 2014;113(1):84-8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.07.003>
13. Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A, Kornguth D, Stovall M, Zheng Y, et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol.* 2009;54(8):2277-91. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/8/002>
14. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Med Biol.* 2012;57(11):R99-117. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/R99>
15. Paganetti H. Proton Beam Therapy. *Physics World Discovery.* IOP Publishing Ltd; 2017. 33 p.
16. Landry G, Seco J, Gaudreault M, Verhaegen F. Deriving effective atomic numbers from DECT based on a parameterization of the ratio of high and low linear attenuation coefficients. *Phys Med Biol.* 2013;58(19):6851-66. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/19/6851>
17. Hünemohr N, Paganetti H, Greilich S, Jäkel O, Seco J. Tissue decomposition from dual energy CT data for MC based dose calculation in particle therapy. *Med Phys.* 2014;41(6):61714. <https://doi.org/10.1118/1.4875976>
18. Landry G, Reniers B, Pignol J-P, Beaulieu L, Verhaegen F. The difference of scoring dose to water or tissues in Monte Carlo dose calculations for low energy brachytherapy photon sources. *Med Phys.* 2011;38(3):1526-33. <https://doi.org/10.1118/1.3549760>
19. Bazalova M, Carrier J-F, Beaulieu L, Verhaegen F. Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations. *Phys Med Biol.* 2008;53(9):2439-56. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/9/015>
20. Comissão Internacional de Unidades e Medidas de Radiação. ICRU Report 78: Prescribing, Recording, and Reporting Proton-Beam Therapy. Oxford: Oxford University Press; 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jrobp.2008.10.084>
21. Lee C-C, Lee Y-J, Chen S-K, Chiang B-H, Tung C-J, Chao T-C. MCNPX simulation of proton dose distributions in a water phantom. *Biomed J.* 2015;38(5):414-20. <https://doi.org/10.4103/2319-4170.167078>
22. Hünemohr N, Krauss B, Tremmel C, Ackermann B, Jäkel O, Greilich S. Experimental verification of ion stopping power prediction from dual energy CT data in tissue surrogates. *Phys Med Biol.* 2014;59(1):83-96. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/1/83>
23. Hudobivnik N, Schwarz F, Johnson T, Agolli L, Dedes G, Tessonier T, et al. Comparison of proton therapy treatment planning for head tumors with a pencil beam algorithm on dual and single energy CT images. *Med Phys.* 2016;43(1):495-50. <https://doi.org/10.1118/1.4939106>
24. Ardenfors O, Dasu A, Kopeć M, Gudowska I. Modelling of a proton spot scanning system using MCNP6. *J Phys.* 2017;860:12025.
25. Zieb K, Hughes HG, Xu XG, James MR. Review of heavy charged particle transport in MCNP6. 2. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip.* 2018;886:77-87. <https://doi.org/10.1016/j.nima.2018.01.002>
26. Testa M, Schumann J, Lu H-M, Shin J, Faddegon B, Perl J, et al. Experimental validation of the TOPAS Monte Carlo system for passive scattering proton therapy. *Med Phys.* 2013;40(12):121719. <https://doi.org/10.1118/1.4828781>
27. Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. GEANT4 — a simulation toolkit. *Nucl instruments methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip.* 2003;506(3):250-303. [https://doi.org/10.1016/S0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/S0168-9002(03)01368-8)
28. Kimstrand P, Tilly N, Ahnesjö A, Traneus E. Experimental test of Monte Carlo proton transport at grazing incidence in GEANT4, FLUKA and MCNPX. *Phys Med Biol.* 2008;53(4):1115-29. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/020>
29. Doolan PJ, Testa M, Sharp G, Bentefour EH, Royle G, Lu HM. Patient-specific stopping power calibration for proton therapy planning based on single-detector proton radiography. *Phys Med Biol.* 2015;60(5):1901-17. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/1901>
30. Langner UW, Eley JG, Dong L, Langen K. Comparison of multi-institutional Varian ProBeam pencil beam scanning proton beam commissioning data. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(3):96-107. <https://doi.org/10.1002/acm2.12078>
31. Lin Y, Clasio B, Lu H-M, Flanz J, Shen T, Jee K-W. Impacts of gantry angle dependent scanning beam properties on proton PBS treatment. *Phys Med Biol.* 2016;62(2):344-57. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa5084>
32. Sahoo N, Poenisch F, Zhang X, Li Y, Lii M, Li H, et al. 3D treatment planning system—Varian Eclipse for proton therapy planning. *Med Dosim.* 2018;43(2):184-94. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.03.006>