



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

USO DE UN GENERADOR DE RAYOS X DE ORTOVOLTAJE COMO
SISTEMA DE IRRADIACIÓN
EN MODELOS TUMORALES EN ROEDORES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

F Í S I C O

P R E S E N T A :

MARIO ALBERTO CASTRO MORALES

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ALBERTO MEDINA VELÁZQUEZ



FACULTAD DE CIENCIAS

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de Datos del Jurado

1. Datos del alumno.

Castro
Morales
Mario Alberto
5513811142
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Ciencias
Física
091335070

2. Datos del tutor

Dr.
Luis Alberto
Medina
Velázquez

3. Datos del sinodal 1

Dra.
María Ester
Brandan
Síques

4. Datos del sinodal 2

Dra.
María Isabel
Gamboa
De Buen

5. Datos del sinodal 3

M. en C.
Santiago Oscar
Ángeles
Zaragoza

6. Datos del sinodal 4

M. en C.
Patricia Raquel
Aviles
Mandujano

7. Datos del trabajo escrito.

USO DE UN GENERADOR DE RAYOS X DE ORTOVOLTAJE COMO SISTEMA DE
IRRADIACIÓN EN MODELOS TUMORALES EN ROEDORES

52 p.
2011

A mi madre:

Quien da el aliento, da la vida.

Quien da la vida, da la luz.

Quien dio la luz reveló el camino que guió mi destino, mi alma y mi corazón.

Chivis ¿quién más que tú? que dio todo sin pedir nada, te agradezco por el aliento, la luz y la vida. Te entrego esto con todo mi amor, mi alma y mi corazón.

Croma

A mi padre:

Nunca pensé decir esto pero no habrá mejor momento. . . Gracias.

A mi JaDe:

Gracias; por estar conmigo.

Gracias; por enseñarme otro camino.

Gracias. . . eres mi destino.

Croma

No hay que demostrarle al mundo de lo que se es capaz,

No hay que demostrarle al ser humano ni al animal,

Cerebro y dedo opuesto, con eso, no necesitas más.

Croma

Quiero agradecer...

A la Universidad Nacional Autónoma de México – Facultad de Ciencias por la formación que me están dando, por los conocimientos que estoy adquiriendo, por ser mi Alma Máter Studiorum.

A mi tutor y sinodales por el tiempo dedicado a mi tesis.

A todo el grupo del edificio de investigación básica del INCan.

A todo el grupo del departamento de BioFísica del INCan.

A mis compañeros y amigos de la Facultad de Ciencias, sin la amistad recorrer el camino es más difícil.

A ti que lees esta tesis.

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
OBJETIVOS	3
CAPÍTULO 1	4
INTRODUCCIÓN	4
1.1 CÁNCER CÉRVICO UTERINO.....	4
1.2 RAYOS X	4
1.3 RADIOTERAPIA	5
1.3.1 TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA	6
1.3.2 EQUIPOS GENERADORES DE RAYOS X DE BAJA ENERGÍA UTILIZADOS EN RADIOTERAPIA	7
1.4 QUIMIOTERAPIA	7
1.4.1 CISPLATINO.....	8
1.4.2 GEMCITABINE	8
1.5 DOSIMETRIA UTILIZANDO PELICULA DE TINTE RADIOCRÓMICO.....	9
CAPÍTULO 2	11
CONCEPTOS DE FÍSICA DE RADIACIONES	11
2.1 RAYOS X	11
2.1.1 TERAPIA DE ORTOVOLTAJE	11
2.2 PRODUCCIÓN DE RAYOS X	11
2.2.1 CIRCUITO BÁSICO DE PRODUCCIÓN DE RAYOS X	13
2.3 PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE RAYOS X.....	14
2.3.1 RAYOS X DE FRENADO	14
2.3.2 RAYOS X CARACTERÍSTICOS	15
2.3.3 FILTROS.....	16
2.4 INTERACCIÓN DE FOTONES CON LA MATERIA.....	17
2.4.1 EFECTO FOTOELÉCTRICO	17
2.4.2 EFECTO COMPTON	18
2.4.3 PRODUCCION DE PARES	19
2.5 ATENUACIÓN DE FOTONES	20
2.5.1 CAPA HEMIRREDUCTORA	20

2.6	DOSIS ABSORBIDA	20
2.6.1	EXPOSICIÓN	21
2.7	EQUILIBRIO DE PARTICULA CARGADA.....	21
CAPÍTULO 3		22
MATERIALES Y MÉTODOS		22
3.1	SISTEMA DE IRRADIACIÓN	22
3.2	COLIMADORES DE Pb	24
3.3	DOSIMETRÍA CON PELÍCULA DE TINTE RADIOCRÓMICO	24
3.3.1	CARACTERIZACIÓN DE LA PELÍCULA DE TINTE RADIOCRÓMICO (tipo HS).....	25
3.3.2	RESPUESTA DE LA PTR.....	26
3.3.3	ESTIMACIÓN DE LA DOSIS AL UTILIZAR LOS COLIMADORES DE Pb.....	27
3.4	MODELO TUMORAL DE CaCu EN RATONES ATÓMICOS.....	27
3.4.1	RATÓN ATÓMICO	28
3.4.2	VOLUMEN TUMORAL	29
3.4.3	VOLUMEN RELATIVO	29
3.5	PROTOCOLO DE QUIMIO-RADIACIÓN	30
3.6	CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN	32
CAPÍTULO 4		33
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....		33
4.1	RENDIMIENTO DEL EQUIPO DE ORTOVOLTAJE GULMAY	33
4.2	RESPUESTA DE LA PTR A TRES FUENTES DE IRRADIACIÓN.....	34
4.3	EVALUACIÓN DE LA DOSIS DE ENTRADA UTILIZANDO LOS COLIMADORES	35
4.4	DESEMPEÑO DEL EQUIPO DE ORTOVOLTAJE GULMAY 225 CON Y SIN PRECALENTAMIENTO (WARMUP).....	36
4.5	MODELO TUMORAL	37
4.5.1	RESPUESTA TUMORAL A LOS TRATAMIENTOS	39
4.6	DOSIS DE ENTRADA DEPOSITADA EN EL TUMOR AL FINAL DEL TRATAMIENTO	40
4.7	PESO DEL RATÓN.....	41
CONCLUSIÓN		42
PRODUCTOS GENERADOS DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO		43
LITERATURA CITADA.....		44
LITERATURA CONSULTADA.....		45

RESUMEN

En este trabajo se describe el uso de una unidad clínica generadora de rayos X de ortovoltaje marca Gulmay (Medical LTD) modelo D3225 como sistema de irradiación para modelos tumorales en animales de experimentación. La unidad de ortovoltaje se caracteriza por operar en un rango entre 20 a 220 kV y una corriente de 10 a 20 mA, cuenta con 3 conos aplicadores. Se construyeron colimadores de plomo de diversas formas para irradiar el tumor, los cuales fueron situados en el cono de 20 mm de diámetro utilizado como aplicador, minimizando con ello la irradiación a tejido sano en la aplicación del tratamiento.

Se evaluó la dosis depositada mediante el uso de película de tinte radiocrómico (PTR) tipo HS, para los siguientes equipos de irradiación: unidad de ^{60}Co (INCan), Gammacell 200 (ICN) y unidad de ortovoltaje Gulmay D3225 (INCan), con el fin de observar si existía dependencia con la energía de la PTR tipo HS.

Se empleó un modelo tumoral de cáncer cérvico uterino (CaCu) dispuesto en extremidades inferiores de ratones atímicos. Se evaluó la respuesta tumoral al tratamiento combinado de quimio-radiación que utiliza los antineoplásicos Cisplatino y/o Gemcitabine, aplicados vía intraperitoneal en ciclos semanales (cuatro aplicaciones c/u) además la irradiación con rayos X de 150 kV, con una dosis total entre 45-50 Gy, fraccionada en 22 sesiones (2.16 Gy c/u).

En el primer capítulo de esta tesis se presenta el marco teórico; en el segundo capítulo se exponen los conceptos básicos de física de radiaciones, producción de rayos X, interacción de la radiación con la materia, dosis y los efectos biológicos implícitos en la aplicación de radiación ionizante; en el tercer capítulo se presenta el método experimental, describiendo tanto el equipo utilizado para la administración del tratamiento (sistema de irradiación) como el modelo tumoral en el ratón atímico y el protocolo de irradiación del tumor; en el capítulo 4 se expondrán los resultados obtenidos y su discusión. Al final se exponen las conclusiones de este trabajo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Evaluar el uso de un generador de rayos X de ortovoltaje como sistema de irradiación en modelos tumorales.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Implementar un protocolo de radioterapia con un generador de rayos X de ortovoltaje realizando pruebas de planeación de la irradiación y mediciones dosimétricas con película de tinte radiocrómico.
- Implementar un tratamiento de quimio-radiación, equivalente al tratamiento utilizado clínicamente, en un modelo tumoral.
- Evaluar y comparar la respuesta terapéutica en el modelo tumoral de CaCu después del tratamiento de quimio-radiación.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 CÁNCER CÉRVICO UTERINO

El cáncer es una enfermedad crónica y silenciosa, el cual puede ser controlado al ser detectado a tiempo. El cáncer en su forma más simple es la proliferación incontrolada de células, una de sus manifestaciones (existen más de doscientas) es el cáncer cérvico uterino (CaCu) que en México ha alcanzado en la población femenina una tasa de mortandad del 12.1% del total de pacientes con cáncer¹. El tratamiento utilizado actualmente requiere el uso combinado de quimioterapia (antineoplásicos) y radioterapia (radiación ionizante) con el fin principal de eliminar las células cancerosas. Evidencias clínicas recientes han demostrado un beneficio en el uso combinado de quimioterapia y radiación en el tratamiento de este tipo de cáncer [1].

1.2 RAYOS X

En el año 1895, en Alemania, el físico Wilhem Conrad Röntgen (1845-1923), profesor de la universidad de Würzburg, descubrió los rayos X cuando estudiaba los rayos catódicos (corriente de electrones). Röntgen observó que se producía otro tipo de radiación, la cual podía atravesar sustancias opacas, producir fluorescencia, velar una placa fotográfica e ionizar un gas. Röntgen en su primer reporte, titulado "Über eine neue Art von Strahlen" - "Sobre una nueva Clase de Rayos", el cual envió para su publicación a la sociedad de Física-Médica de Würzburg en 1895, sugiere la utilización de los rayos X en la medicina.

¹ En primer lugar, con un 13.8%, se encuentra el cáncer de mama - INEGI 2007.

La mano de su esposa, el 22 de diciembre de 1895 se instaure como la primera radiografía realizada en un ser humano. El apellido Röntgen, o Roentgen como lo conocemos, queda plasmado en la historia de la física².

1.3 RADIOTERAPIA

Desde hace ya un siglo la radioterapia ha sido un estándar en el tratamiento contra el cáncer y ha evolucionado conforme ha evolucionado la ciencia, ya sea en el ámbito de la física, la medicina oncológica y desde luego en el ámbito de la tecnología. Ésta se ve reflejada en el uso de las computadoras, mejorando tanto los equipos en sí, como la precisión, calidad, indicación y aplicación de los tratamientos. La radioterapia sigue siendo en nuestros días, junto con la cirugía y la quimioterapia, uno de los tres pilares del tratamiento contra el cáncer. Se estima que más del 50% de los pacientes con cáncer precisarán tratamiento con radioterapia para el control tumoral o como terapia paliativa en algún momento de la evolución de su padecimiento³.

Clínicamente, la radioterapia es un tipo de tratamiento oncológico, el cual utiliza las radiaciones ionizantes como medio para eliminar las células tumorales (cancerosas) en la parte del organismo donde se aplique (tratamiento local). Sin embargo, la naturaleza de emisión y propagación de la radiación no es del todo controlable y no es posible asegurar que ésta actúe únicamente sobre el tumor, sino que esta acción también se ejerce sobre los tejidos normales (sanos). Es por ello que al utilizar este tipo de método en la lucha contra el cáncer es preciso minimizar el daño a tejido sano adyacente al canceroso.

² www.smf.mx/boletin/Oct-95/ray-med.html

³ (NCI-USA) Instituto Nacional de Cancerología - Estados Unidos de América.

1.3.1 TRATAMIENTOS DE RADIOTERAPIA

Se define el tratamiento de radioterapia según la distancia en la que se localice la fuente de irradiación:

- **Braquiterapia:** En este tipo de tratamiento una fuente radiactiva está cerca o situada en el área a tratar. Los dispositivos radiactivos son colocados estratégicamente alrededor del tumor, dependiendo de la actividad, la tasa de dosis que posea la fuente y la dosis que deba recibir el tumor, se determina el tiempo que permanecerá colocado el dispositivo.
- **Teleterapia o radioterapia externa:** En este tipo de tratamiento, como su etimología lo indica “Tele” – Lejos, la fuente de irradiación está localizada a cierta distancia del paciente. Algunos equipos utilizados son la unidad de ^{60}Co , equipos generadores de rayos X de baja energía y aceleradores lineales clínicos.

La radiación puede consistir de haces de rayos gamma, rayos X o electrones. Antiguamente se empleaban rayos X de baja energía (ortovoltaje, del orden de keV), los cuales poseían poca penetración en los tejidos. Más tarde se incorporó la unidad de ^{60}Co , núcleo que decae a ^{60}Ni emitiendo partículas β^- ($E=0.32$ MeV), El ^{60}Ni emite dos fotones con energías de 1.17 y 1.33 MeV, siendo estos fotones los utilizados en tratamientos con este tipo de irradiador. A partir de los años 70 surgieron los aceleradores lineales (LINAC, del inglés LINear ACcelerator) los cuales producen rayos X de altas energías (del orden de MeV), ello mediante el uso de guías de microondas (ondas electromagnéticas de alta frecuencia) como medio de aceleración para las partículas cargadas (PC), en este caso electrones. El LINAC es capaz de entregar haces de electrones con energías comprendidas entre 6 y 18 MeV y rayos X de hasta 10 MeV [2].

1.3.2 EQUIPOS GENERADORES DE RAYOS X DE BAJA ENERGÍA UTILIZADOS EN RADIOTERAPIA

La clasificación de los equipos generadores de rayos X de baja energía utilizados en radioterapia se basa en el rango de voltaje utilizado por el equipo y su uso. Son subdivididos de acuerdo al rango del voltaje empleado en:

- Terapia de contacto: menor que 50 kV,
- Terapia superficial: entre 50 kV y 150 kV
- Ortovoltaje: entre 150 kV y 500 kV. La mayoría de los generadores de rayos X de ortovoltaje trabaja en un rango entre 200-300 kV y de 10 – 20 mA [2,3].

En este trabajo se hace uso de una unidad de ortovoltaje Gulmay modelo D3225 con rango de voltaje entre 25 – 220 kV propiedad del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

1.4 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia es un tratamiento que emplea el uso de sustancias químicas denominadas antineoplásicos o quimiofármacos. De acuerdo a la dosis ministrada los antineoplásicos actúan de diferentes formas, por ejemplo, en el impedimento de la proliferación de las células cancerosas a niveles de ADN y/o ARN, y en la radiosensibilización celular. Los fármacos radiosensibilizantes son potenciadores, no tienen por si mismos un efecto notable en las células tumorales, pero intensifican (potencian) los efectos de la radiación [4].

Para el desarrollo de este proyecto se hace uso de dos antineoplásicos: cisplatino y gemcitabine.

1.4.1 CISPLATINO

El fármaco cisplatino (cis-diaminodicloroplatino-II) es un complejo de metal pesado que contiene un átomo central de platino rodeado por dos átomos de cloro y dos moléculas de amoniacio en posición Cis (Fig. 1). El cisplatino es un antineoplásico que se utiliza en la quimioterapia para el tratamiento de diversos tipos de cáncer, como lo es el CaCu.

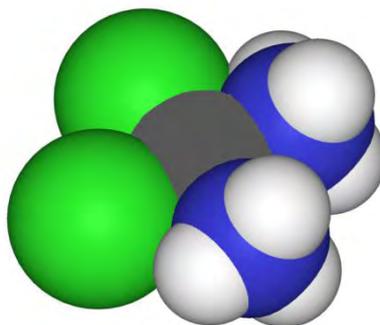


Fig. 1.- Esquema del cisplatino.

(● Platino; ● Cloro; ● Amoniacio)⁴

1.4.2 GEMCITABINE

El fármaco gemcitabine (Fig. 2) pertenece al grupo de fármacos antimetabólicos y se utiliza para el tratamiento de diversos tipos de cáncer debido a sus mecanismos de acción que, de acuerdo a la dosis administrada, le dan un uso como antineoplásico o como radiosensibilizante.



Fig. 2.- Gemzar Gemcitabina.⁵

⁴ Ilustración por Ben Mills, www.en.wikipedia.org/wiki/Image:Cisplatin-3D-vdW.png

⁵ www.lilly.com/products/index.html

1.5 DOSIMETRIA UTILIZANDO PELICULA DE TINTE RADIOCRÓMICO

La dosimetría se refiere a la cuantificación de la energía depositada por la radiación ionizante en el medio de interés [5]. Un dosímetro es un dispositivo que permite estimar la dosis absorbida en un volumen de interés. La respuesta del dosímetro a la radiación debe ser proporcional a la dosis en un amplio intervalo, independiente de la rapidez de la dosis, además de la energía de la radiación y de factores ambientales. En este trabajo se utilizó la PTR como dosímetro debido a su estabilidad, además de fácil manejo y preparación. La PTR cuenta con una precisión alrededor del 15%, presenta una resolución espacial alta y no requiere procesos de revelado [6].

Las películas de tinte radiocrómico (PTR) son dispositivos que tienen la capacidad de exhibir un cambio visible y permanente en su color (Fig. 4) debido a la interacción con la radiación. La PTR fue utilizada por primera vez como método dosimétrico en 1965 por McLaughlin y Chalkley [6]. El uso y utilidad de este tipo de dosímetro se ha acrecentado en los últimos 10 años, debido principalmente al avance tecnológico en la actualidad, bien en la manufactura de la PTR como en sus características (sensibilidad, resistencia, flexibilidad entre otras) y en los equipos utilizados para su digitalización y lectura (escáner de alta definición y computadoras), las características antes mencionadas corresponden a PTR tipo HS.

La PTR tipo HS está dispuesta en forma de emparedado, como se muestra en la Fig. 3. Este diseño permite a la PTR tipo HS poseer un medio dosimétrico más flexible comparado con los tipos de PTR anteriores [7]. La estructura física de la PTR tipo HS es la siguiente.

En sus partes superior e inferior tiene una cubierta de poliéster transparente (plástico) con un grosor aproximado de 97 μm y entre ellas un precursor de tinte radiocrómico (componente activo) de 40 μm de espesor (Fig. 3). El componente activo reacciona a la radiación ionizante de manera que adquiere un oscurecimiento en función de la dosis absorbida (Fig. 4), exhibiendo un cambio cuantificable en términos de su densidad óptica (DO), presentando un pico de absorción máxima entre los 615 nm y los 675 nm. El oscurecimiento puede ser causado por el rompimiento de las moléculas que conforman el componente activo, formación de radicales libres o iones y sus subsecuentes reacciones⁶. Por tanto, la luz se ve atenuada al atravesar la PTR y el cambio en la densidad óptica de la PTR se puede cuantificar en términos de la siguiente expresión:

$$DO = \text{Log}_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) \quad (i)$$

donde I_0 es la intensidad de la luz que atraviesa una PTR no irradiada e I es la intensidad de la luz después de pasar a través de la PTR irradiada [9].



Fig. 3.- Estructura física de la PTR tipo HS.

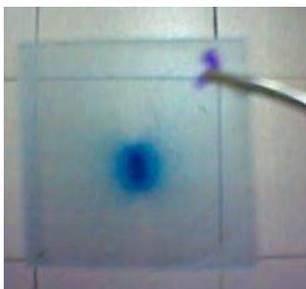


Fig. 4.- En la figura se observan como la película GafChromic tipo HS se torna de un color azul claro a uno más oscuro dependiendo de la dosis depositada en ella⁷.

⁶ McLaughlin 1970

⁷ McLaughlin et al 1995

CAPÍTULO 2

CONCEPTOS DE FÍSICA DE RADIACIONES

2.1 RAYOS X

La denominación de rayos X se designa a un tipo de radiación electromagnética ionizante, que se propaga a través del espacio transportando energía de un lugar a otro. Los rayos X se producen por dos procesos físicos de interacción de partículas cargadas (i.e. electrones) con los átomos del medio en el que interaccionan. Los rayos X característicos son producidos por transiciones electrónicas orbitales que se obtienen cuando los electrones incidentes ionizan el átomo. Los rayos X de frenado (Bremsstrahlung) se producen por interacciones con el campo Coulombiano nuclear del átomo.

2.1.1 TERAPIA DE ORTOVOLTAJE

El término terapia de ortovoltaje o terapia profunda es usado para describir tratamientos con rayos X producidos con diferencia de potencial en el rango de 150 a 500 kV. Un equipo de ortovoltaje clínico opera en un intervalo de 200 a 300 kV y una corriente de 10 a 20 mA. En este tipo de terapia el máximo de dosis ocurre en la superficie de la piel, a lo más dos centímetros de profundidad [3].

2.2 PRODUCCIÓN DE RAYOS X

Convencionalmente el tubo de rayos X (Fig. 5) consiste en una capsula de vidrio herméticamente sellada; en el tubo debe existir un alto vacío, necesario para evitar ionizaciones en gas.

En su interior se encuentran colocados los electrodos, llamados; ánodo (electrodo positivo) y cátodo (electrodo negativo). El cátodo consiste de un filamento de tungsteno ($Z=74$) que, al aplicarle un voltaje, comienza a calentarse y emite electrones extraídos de los átomos del material, formando una nube de electrones; este fenómeno es conocido como emisión termoiónica o efecto Edison-Richardson [2]. El ánodo consiste en un soporte de cobre ($Z=29$) en el cual se coloca un blanco de tungsteno. Una vez que se aplica una diferencia de potencial entre el cátodo y el ánodo, los electrones producidos en el cátodo son acelerados hacia el ánodo. Los electrones acelerados se impactan en el blanco [2] y los rayos X son producidos como resultado de las interacciones de los electrones con los electrones orbitales (i.e. rayos X característicos) y con el campo Coulombiano del núcleo atómico (rayos X de frenado). El hecho de escoger al tungsteno como material del blanco en el tubo de rayos X radica en que posee un número atómico alto y un punto alto de fusión ($3370\text{ }^{\circ}\text{C}$), por lo que es altamente resistente al calor producido por el bombardeo electrónico, además de poca tendencia a vaporizarse, vida larga, material muy resistente y maleable. El cátodo consiste principalmente de un alambre (filamento) con aproximadamente 0.2 mm de diámetro, además de un circuito que le brinde corriente al filamento y una cavidad cargada negativamente, cuya función es direccionar los electrones hacia el ánodo.

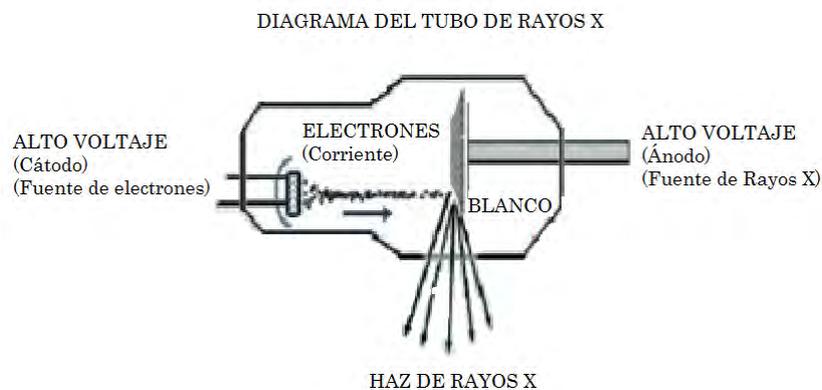


Fig. 5.- Representación esquemática de un tubo de rayos X con sus componentes.

2.2.1 CIRCUITO BÁSICO DE PRODUCCIÓN DE RAYOS X

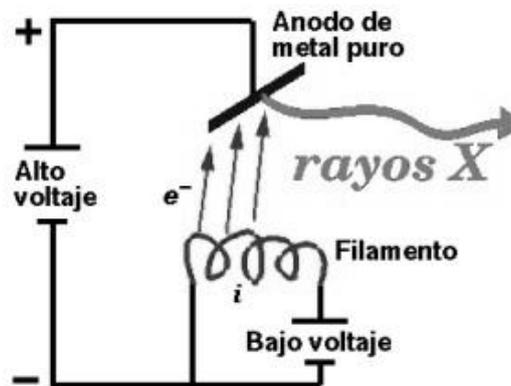


Fig. 6.- Circuito básico de producción de rayos X.

El circuito básico de producción de rayos X (Fig. 6) para una unidad de terapia consta de dos partes:

- 1) El circuito de alto voltaje que provee la diferencia de potencial que acelera los electrones producidos en el cátodo.
- 2) El circuito de bajo voltaje que provee la corriente de electrones en el filamento [2].

En la parte de alto voltaje se tiene un transformador, en su parte primaria está conectado a un autotransformador y a un reóstato (resistencia variable). La función del autotransformador es proporcionar ajustes adecuados al voltaje. Básicamente, consiste de un alambre enrollado en una barra de hierro y trabaja bajo el principio de inductancia. De acuerdo a la colocación de un interruptor se permite que diversos puntos en el reóstato sean seleccionados, es decir diversas resistencias y con ello diversos voltajes entregados [2].

2.3 PROCESOS DE PRODUCCIÓN DE RAYOS X

Hay dos mecanismos con los cuales se producen rayos X; los llamados rayos X producidos por frenado (Bremsstrahlung) y los rayos X característicos.

2.3.1 RAYOS X DE FRENADO

La radiación de frenado (bremsstrahlung), es un mecanismo que se caracteriza por producir rayos X que son resultado de la interacción entre electrones de alta velocidad y el núcleo atómico del material donde inciden. El electrón al pasar cerca de los núcleos del material es desviado por la acción de las fuerzas Coulombianas de atracción (Fig. 7), como consecuencia el electrón presenta una pérdida de energía en forma de radiación de frenado (rayos X). Un electrón puede presentar más de una interacción de este tipo, ya que una interacción es capaz de ocasionar la pérdida parcial o total de la energía del electrón [2].

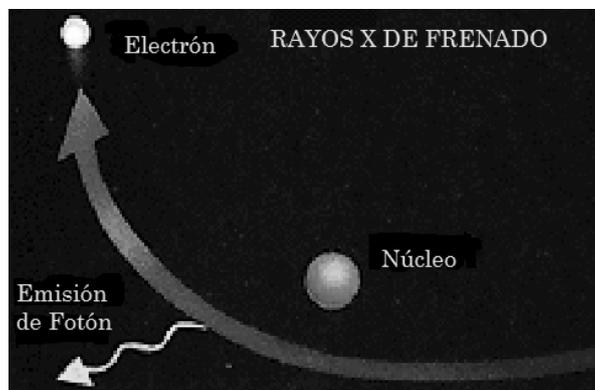


Fig. 7.- Producción de Rayos X de frenado.

La energía perdida por electrón depende del cuadrado del número atómico (Z^2) del material utilizado como blanco, es por ello que la probabilidad de producción de rayos X de frenado depende de la Z del material, del voltaje aplicado en el tubo generador de rayos X y de la energía de los electrones incidentes [2].

2.3.2 RAYOS X CARACTERÍSTICOS

Los electrones al incidir en el ánodo interactúan con los átomos que constituyen el blanco y en particular con los electrones de las capas electrónicas del átomo, produciendo los denominados rayos X característicos (Fig. 8).

El mecanismo de producción consiste en que el electrón incidente con energía cinética E_0 interactúa con los electrones orbitales de los átomos del blanco, expulsando uno o varios electrones de alguna capa, dejando al átomo ionizado con vacancias en las capas electrónicas. El electrón original reduce su energía después de la colisión en ΔE , siendo $\Delta E = E_0 - EB$ (1) con EB la energía de ligadura del electrón orbital. La vacancia es ocupada por un electrón ya sea libre o procedente de una órbita superior, al hacerlo libera energía en forma de radiación electromagnética. Esta es la llamada radiación característica, es decir característica del átomo usado como blanco y de la capa orbital donde se alojaba. A diferencia de la radiación de frenado la radiación característica o rayos X característicos, es emitida como energía discreta. Como un ejemplo, la radiación característica producida en un ánodo de tungsteno ($Z=74$) tiene energías discretas de 58 keV y 69 keV (Fig. 9).

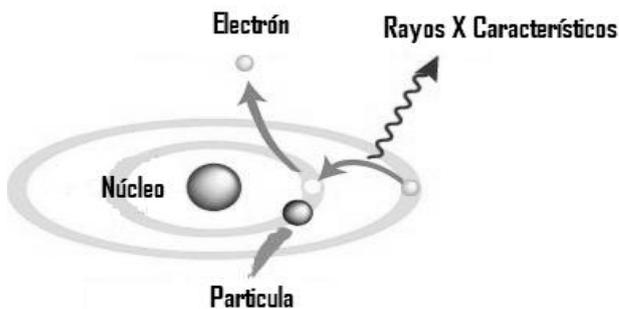


Fig. 8.- Esquema de producción de rayos X característicos⁸.

Los fotones de rayos X producidos por un generador de rayos X son heterogéneos en energía. El espectro de energía muestra una distribución continua de energías para fotones de frenado superpuesto por radiación característica de energías discretas (Fig. 9).

⁸ Basada en la imagen de www.ra-phy2.comyr.com

El espectro de rayos X puede ser modificado como resultado de la absorción en el blanco; en las paredes del tubo y por filtros atenuadores colocados externamente al tubo.

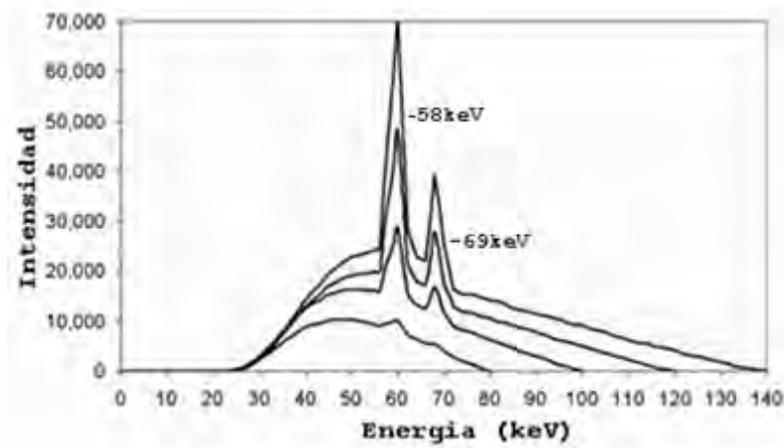


Fig. 9.- Espectro de rayos X, se muestran los rayos X característicos del W ($Z=74$) a energías discretas de 58 y 69 keV.

2.3.3 FILTROS

Para optimizar el espectro de energías de los rayos X es necesario hacer uso de filtros, sean inherentes o de compensación. La envoltura de vidrio del tubo de rayos X, el aceite en el que esta sumergido y la ventana de salida de los rayos X son filtros inherentes. Si los filtros son colocados en el exterior del tubo y a una cierta distancia de éste, se les denomina filtros de compensación. El atributo primordial del filtro es optimizar el haz de rayos X con fotones de energías mayores, absorbiendo los fotones con energías menores. Existen diferentes tipos de filtros, contruidos a base de diversos tipos de materiales como el estaño, el cobre y el aluminio. El paso de los fotones a través de estos filtros depende también del espesor del filtro y de la combinación de materiales que lo constituyen [2]. La combinación de éstos debe hacerse en el orden correcto, colocando primero el material de mayor número atómico y al último el de menor número atómico.

2.4 INTERACCIÓN DE FOTONES CON LA MATERIA

Los mecanismos de interacción de fotones con la materia son:

- a) Efecto fotoeléctrico,
- b) Efecto Compton,
- c) Producción de pares.

2.4.1 EFECTO FOTOELÉCTRICO

El efecto fotoeléctrico es la interacción más importante que presentan los fotones de baja energía al interactuar con la materia (Fig. 10). En el efecto fotoeléctrico, el fotón incidente desaparece, ya que cede toda su energía al interactuar con algún electrón de las capas internas de un átomo del medio en el que incide; esto provoca que el electrón sea liberado del átomo, creando una vacancia la cual es ocupada por algún otro electrón (de niveles de energía superiores) y al hacerlo liberan energía electromagnética en forma de rayos X, característicos del nivel de energía [2].

La energía cinética del electrón expulsado es: $T = hv - EB$ (2) donde hv es la energía inicial del fotón, EB energía de amarre del electrón y $T = \frac{mv^2}{2}$ es la máxima energía cinética del electrón expulsado [2,5]. La probabilidad de que este efecto ocurra depende del número atómico del átomo del material del medio en el que inciden los fotones bajo la siguiente relación, Z^3/E^3 es decir que un material con un número atómico alto absorbe con más fuerza a los fotones, particularmente ocurre con fotones de baja energía [2].

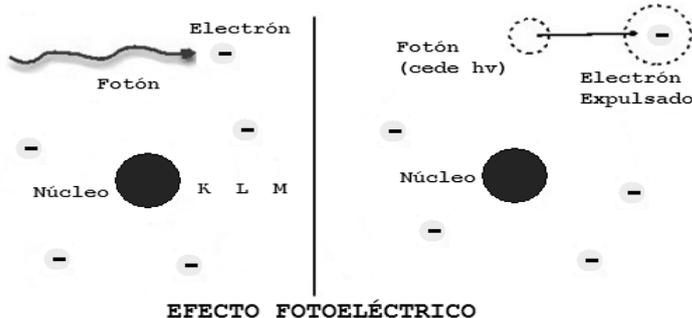


Fig. 10.- Esquema del efecto fotoeléctrico⁹.

⁹ Basada en la imagen de www.didactika.com/fisica/fisica_moderna/fisica_moderna_efecto_fotoelectrico.html

2.4.2 EFECTO COMPTON

En el efecto Compton, un fotón colisiona con un electrón considerado “libre” cuya energía de amarre es menor que la energía del fotón incidente. Éste fotón es desviado de su trayectoria inicial un ángulo θ , cediendo parte de su energía ($h\nu$) al electrón, por lo tanto su energía es ahora menor comparada con la energía de incidencia; el electrón es emitido en un ángulo ϕ (Fig. 11) [2]. La probabilidad de interacción por efecto Compton es inversamente proporcional a la energía de la radiación i.e. su probabilidad disminuye conforme aumenta la energía del fotón incidente. Al tratarse esencialmente de interacciones con electrones el efecto Compton es independiente del número atómico Z del material, no obstante a mayor Z , mayor firmeza de agarre de los electrones por lo tanto menor número de electrones “libres”. El proceso Compton se puede analizar en términos de una colisión entre dos partículas, un fotón y un electrón. Las siguientes relaciones son derivadas de la ley de conservación de la energía y del

$$\text{momento: } E = h\nu_0 \frac{\alpha(1-\cos\theta)}{1+\alpha(1-\cos\theta)} \quad (3)$$

$$h\nu = h\nu_0 \frac{1}{1+\alpha(1-\cos\theta)}$$

$$\cos\theta = (1 + \alpha)\tan\theta/2$$

donde $h\nu_0$, $h\nu$ y E son las energías del fotón incidente, del fotón dispersado y del electrón, respectivamente. Además $\alpha = h\nu_0/m_0c^2$; con m_0c^2 la energía del electrón en reposo [2].

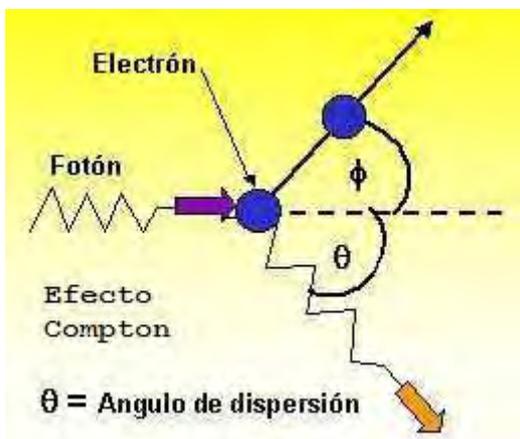


Fig. 11.- Esquema del efecto Compton.

2.4.3 PRODUCCIÓN DE PARES

Este tipo de efecto se observa cuando un fotón con energía $h\nu \geq 1.022 \text{ MeV}$ interacciona con el campo electromagnético de los núcleos atómicos del material. Cuando el fotón de alta energía penetra en la capa electrónica cercana al núcleo puede crear un par de electrones, uno con carga negativa (e^-) y otro con carga positiva (e^+), a este último se le conoce como positrón. La producción de pares es un ejemplo de la conversión de energía en masa. El fotón necesita al menos 1.022 MeV de energía para proporcionar la masa del par de electrones, siendo 0.511 MeV la energía de masa en reposo tanto del electrón como del positrón (Fig. 12). El fotón incidente cede toda su energía $h\nu$ en la creación del par (e^-, e^+) los cuales adquieren una energía cinética T^-, T^+ , respectivamente. A mayor energía del fotón, mayor la energía cinética adquirida por el par (e^-, e^+) [2]. Por lo tanto la conservación de la energía, ignorando la energía cinética cedida al núcleo es: $h\nu = 1.022 \text{ MeV} + T^- + T^+$

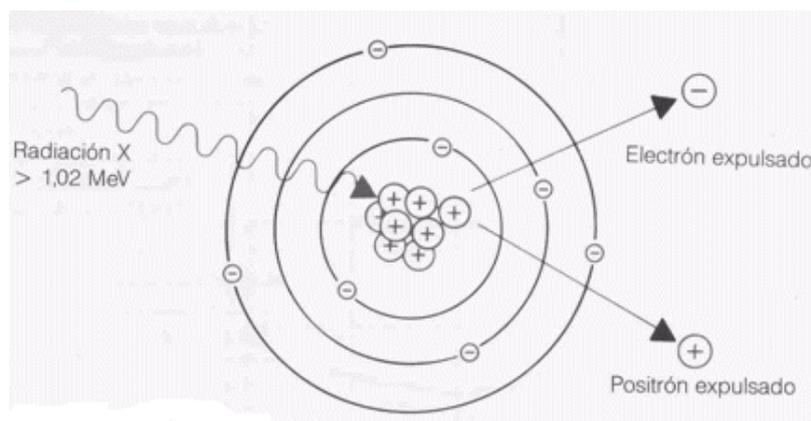


Fig. 12.- El esquema ilustra el proceso de producción de pares.

Debido a que este proceso interactúa con el campo electromagnético del núcleo, la probabilidad de que ocurra se incrementa con el número atómico del material.

2.5 ATENUACIÓN DE FOTONES

La interacción de los fotones con el medio se aprecia mediante la reducción en el número de fotones incidentes que atraviesan el medio. La atenuación depende del número de fotones incidentes, del espesor en el medio atravesado y de los procesos de absorción y dispersión de los fotones. El proceso de atenuación se describe con la siguiente expresión:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (4)$$

donde μ es una constante llamada coeficiente de atenuación, el signo negativo nos indica que se presenta un decremento en el número de fotones que atraviesan el medio absorbente. Si el espesor x es expresado como una longitud, entonces μ es llamado coeficiente lineal de atenuación (μ tiene unidades de 1/m).

2.5.1 CAPA HEMIRREDUCTORA

Se define la capa hemirreductora como el grosor necesario de cualquier material para atenuar al 50% la intensidad de un haz monoenergético de fotones incidente en él, esto es $\frac{I}{I_0} = \frac{1}{2}$

La capa hemirreductora se expresa en unidades de longitud (cm, mm), es inversamente proporcional al coeficiente de atenuación (μ) ahora entonces si $x =$ capa hemirreductora en (4) y

$$\frac{I}{I_0} = \frac{1}{2} \text{ tenemos que: } x = \frac{0.693}{\mu} \quad (5).$$

2.6 DOSIS ABSORBIDA

Definimos la dosis absorbida como el valor esperado de la energía impartida a la materia por unidad de masa en un punto dado. $D = d\varepsilon/dm$ (6)

donde $d\varepsilon$, es la proporción infinitesimal que relaciona el valor esperado de la energía impartida en un volumen finito V . La unidad de dosis absorbida en el sistema internacional es el joule sobre kilogramo (J/kg), cuyo nombre específico es el Gray (Gy). Entonces $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

La tasa de dosis absorbida se define como la dosis por unidad de tiempo, la unidad para la tasa de dosis absorbida es el Gy/s.

2.6.1 EXPOSICIÓN

La exposición es una magnitud que relaciona la ionización producida en aire por radiación gamma o rayos X.

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (7)$$

donde dQ es el valor absoluto de la carga total de iones de un signo producidos en aire cuando todos los electrones (negatrones y positrones) liberados por los fotones en aire de masa dm son detenidos completamente en el aire. Su unidad es C/kg, la unidad antigua de medida de la exposición era el Roentgen (R) correspondiente a la producción de iones de un sólo signo que lleva una carga igual a 2.58×10^{-4} C/kg de aire [2].

2.7 EQUILIBRIO DE PARTICULA CARGADA

Existe equilibrio de partícula cargada (EPC) en un volumen determinado si cada partícula cargada de cierto tipo y energía que abandona dicho volumen es remplazada por otra partícula idéntica que entra [7]. Expresado como sigue:

$$(\overline{R_{en}})_c = (\overline{R_{sal}})_c$$

donde R_{en} y R_{sal} representa valores esperados de la energía radiante de entrada y salida de partículas cargadas (c).

CAPÍTULO 3

MATERIALES Y MÉTODOS

En este capítulo se describe el método experimental utilizado para el desarrollo del proyecto. Se hará mención de la preparación y/o elaboración, de los materiales necesarios, equipo utilizado y metodología implementada.

3.1 SISTEMA DE IRRADIACIÓN

Como sistema de irradiación se empleó la unidad de ortovoltaje marca Gulmay modelo D3225 (Fig.13a), tiene las especificaciones técnicas siguientes: voltaje de operación entre 20 y 220 kV (para la realización de este trabajo se trabajó a 150 kV) y una corriente de 10 a 20 mA.

La unidad de ortovoltaje cuenta con 3 conos aplicadores; para la realización de este trabajo se utilizó el cono de 20 mm de diámetro (Fig. 13b). Además 10 filtros, de los cuales uno está dedicado para el periodo de precalentamiento (warmup, Fig. 13c (R)) y los 9 restantes para configurar aplicaciones a diversos tratamientos. Para la elaboración de este proyecto se utilizó el filtro número 7 (Fig. 13c), su estructura es de 0.15 mm Cu y 2.50 mm Al, la capa hemirreductora para esa energía es de 0.47 mm Cu.

Se realizó una caracterización del equipo de ortovoltaje Gulmay 225 para evaluar su desempeño al comparar su funcionamiento antes y después del periodo de pre-calentamiento. Todo ello previo a la irradiación del ratón. El manual de procedimientos de la unidad Gulmay [11] recomienda que ésta sea precalentada después de ser encendida y antes de ser utilizada, así que se realizó un seguimiento del desempeño del equipo con y sin precalentamiento, midiendo la dosis suministrada. El manual indica también que el periodo de precalentamiento debe realizarse utilizando el filtro R (Fig. 13c) y ejecutarlo en 17.5 min de tiempo, con ello se consigue una estabilidad en su funcionamiento. El pre-calentamiento se realiza dependiendo del tiempo de inactividad del equipo, entre más amplio sea mayor es la recomendación.



Fig. 13a.- Equipo de ortovoltaje.



Fig. 13b.- Conos aplicadores.



Fig. 13c.- Filtro R, utilizado para el precalentamiento y el filtro 7 utilizado en el proyecto.

3.2 COLIMADORES DE Pb

Se construyeron un total de 6 colimadores de Pb de diferentes aperturas internas y un grosor de 2 mm y circunferencia de 20 mm (Fig. 14). Los colimadores fueron diseñados para reducir el área transversal del haz de fotones y cubrir únicamente el área del tumor. De acuerdo al tamaño del tumor se elegía el colimador apropiado y se situaron en el cono aplicador de 20 mm.



Fig. 14.- Colimadores de Pb utilizados en el tratamiento de radioterapia.

Para identificar los colimadores se les asignó una nomenclatura, la cual se muestra en la tabla 1.

COLIMADOR	NOMENCLATURA
OVALADO GRANDE	OG
OVALADO CHICO	OC
CIRCULAR CHICO	C
CIRCULAR MEDIANO	M
CIRCULAR GRANDE	G
CIRCULAR + GRANDE	+G

Tabla 1.- Representación de los colimadores de Pb.

3.3 DOSIMETRÍA CON PELÍCULA DE TINTE RADIOCRÓMICO

Se utilizó PTR para estimar la dosis depositada por los rayos X producidos en el tubo del equipo de ortovoltaje. La PTR utilizada fue de la marca GafChromic ISP, del tipo HS y con número de lote: O0802HS55 (Fig. 15). El procedimiento que se siguió para irradiar la PTR fue el siguiente: cortar la PTR con dimensiones iguales al cono que se empleaba i.e. de 20 mm x 20 mm. Al manipular la PTR debe hacerse con la mínima cantidad de luz posible debido a la sensibilidad de la película a la luz ultravioleta [6].

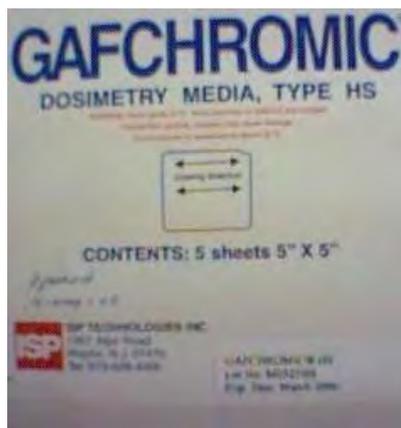


Fig. 15.- PTR utilizada marca GafChromic tipo HS.

3.3.1 CARACTERIZACIÓN DE LA PELÍCULA DE TINTE RADIOCRÓMICO (tipo HS)

La PTR se cortó en una cuadrícula de 8 piezas con un tamaño de 50 mm x 50 mm cada una (Fig. 16). Para obtener la curva de respuesta¹⁰ las PTR se irradiaron en condiciones de equilibrio de partícula cargada, en la unidad de ⁶⁰Co Theratron Phoenix 780 del INCan en un rango comprendido entre 0 – 5 Gy, con campos de igual tamaño y técnica distancia fuente piel (DFP, 80 cm, datos proporcionados por el personal del INCan). La tasa de dosis en agua con esta técnica fue de 153.24 cGy/min ± 1% (Oct/2005).

También se realizó una curva de calibración efectuando el mismo procedimiento descrito con anterioridad, pero ahora utilizando el irradiador autoblandado Gammacell 200¹¹ del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM, que posee como material radioactivo ⁶⁰Co (Fig. 17a). Se utilizó un medio de lucita para irradiar la PTR con el fin de asegurar las condiciones de equilibrio de partícula cargada (Fig. 17b) y descender la PTR por la compuerta del irradiador. Las curvas obtenidas sirvieron para hacer la comparativa con la PTR tipo HS (del mismo lote) irradiada en la unidad de ortovoltaje Gulmay 225.

¹⁰ Curva de referencia construida con un conjunto de valores conocidos que se utiliza para determinar un valor presente en una muestra incógnita, con ello trazar la "recta" más probable que une una serie de puntos.

¹¹ www.nucleares.unam.mx/home/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=39

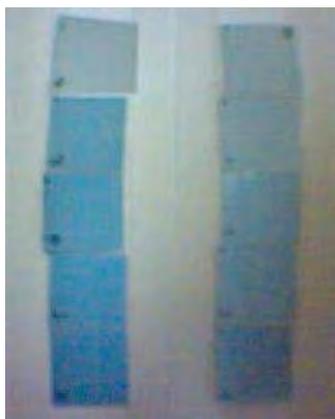


Fig. 16.- PTR: cuadrícula de 50 mm x 50 mm.



Fig. 17a.- Gammacell 200.



Fig. 17b.- Medio implementado para irradiar las PTR.

3.3.2 RESPUESTA DE LA PTR

Para leer la respuesta (densidad óptica) de la PTR ésta se digitalizó utilizando un escáner marca ScanMaker 8700 MICROTEK. El modo utilizado fue de transmisión en escala de colores, separando en sus tres componentes RGB (del inglés: rojo-verde-azul) de las cuales se utilizó la componente roja para analizar las imágenes a una resolución de 300 dpi. El análisis se efectuó con el software Image J (1.36b); de la imagen obtenida se selecciona la zona de mayor interés (ROI del inglés: región de interés) de la parte irradiada de la PTR de tamaño 35 x 35 píxeles c/u, tomando de 3 a 5 muestras [9,10].

Además realizamos lecturas de las partes no irradiadas de las PTR de igual tamaño a las irradiadas para poder así emplear la siguiente relación derivada de (i):

$$R = \text{Log}_{10} \left(\frac{C_{ni}}{C_i} \right) \quad (11)$$

donde C_{ni} es la señal de la ROI no irradiada y C_i la señal de la ROI irradiada.

Cabe mencionar que este protocolo de dosimetría no permite estimar la dosis depositada en el interior del tumor, solo en las zonas donde puede ser colocada la PTR i.e. en puntos externos; parte superior e inferior del tumor.

3.3.3 ESTIMACIÓN DE LA DOSIS AL UTILIZAR LOS COLIMADORES DE Pb

Se colocaron los colimadores de Pb en el cono aplicador (20 mm) del equipo Gulmay, a continuación se efectuaron mediciones dosimétricas, utilizando PTR, con disparos de un minuto de duración. Se observó que la dosis depositada en las PTR cambiaba debido a la presencia de los colimadores de Pb, por lo tanto hubo la necesidad de variar los tiempos en los disparos del equipo y obtener la dosis especificada para el tratamiento. Los tiempos que más se acercaron a la dosis requerida de 2.16 Gy comprenden 1.10 min y 1.17 min según el reloj interno del equipo Gulmay.

3.4 MODELO TUMORAL DE CaCu EN RATONES ATÓMICOS

El manejo de los animales en esta tesis se realizó de acuerdo a los procedimientos establecidos por el NIH (National Institute of Health, USA) para la experimentación con animales y aprobado por el comité ético del Instituto Nacional de Cancerología (INCan). El modelo tumoral de CaCu fue dispuesto en extremidades inferiores de ratones atómicos.

Se evaluó la respuesta tumoral al tratamiento combinado de quimio-radiación que utiliza los antineoplásicos Cisplatino y/o Gemcitabine, aplicados vía intraperitoneal en ciclos semanales (cuatro aplicaciones c/u) además rayos X de 150 kV, con una dosis total entre 45-50 Gy, fraccionada en 22 sesiones (2.16 Gy c/u).

3.4.1 RATÓN ATÍMICO¹²

El ratón atímico (o inmunodeprimido, Fig. 20), es un ratón carente del órgano timo, ya sea por defecto congénito o por timentomía. El órgano timo es el encargado de producir las células T del sistema inmunológico, al no poseerlo se minimiza la posibilidad de rechazo de las células humanas de CaCu por el organismo del ratón. Los ratones utilizados comprenden una edad entre 6-8 semanas (hembras), proporcionados por el Instituto Nacional de Nutrición (INNNZ).



Fig. 20.- Ratón atímico Balb C nu/un o desnudo (por su ausencia de pelo).

Debido a su estado inmunodeprimido los ratones se mantuvieron en un ambiente con agua, comida, cama y cajas estériles, además de otros cuidados como la asignación de un ciclo de luz-obscuridad, temperatura ambiente regulada, aseos y observaciones recurrentes. Las células tumorales inoculadas en el ratón fueron de CaCu obtenidas de ATCC (Rockville, Maryland, USA) la cepa utilizada fue del tipo HeLa¹³. Se inyectaron 5×10^6 células por vía subdérmica en las extremidades inferiores del ratón atímico.

¹² www.cancer.gov/templates/db_alpha.aspx?lang=spanish&CdrID=44579, para fines de este trabajo se tomó por igual ratón y roedor.

¹³ Henrietta_Lacks donadora involuntaria 1951, obtenidas del ATCC (American Type Cell Collection, Maryland, USA).

3.4.2 VOLUMEN TUMORAL

Una vez inoculadas las células de CaCu, se dio seguimiento al crecimiento del tumor midiendo su tamaño, tanto longitudinal como transversalmente, con un vernier. Se efectuaron mediciones del tumor 2 veces por semana con las que se realizó una curva de crecimiento en función del tiempo.

El volumen se calculó a partir de la siguiente relación [8]:

$$V = D \times \frac{d^2}{6} \times \pi \quad (12)$$

donde D es el diámetro mayor del tumor y d es el diámetro menor.

3.4.3 VOLUMEN RELATIVO

Dos semanas después de su inoculación los tumores alcanzaron un volumen $\geq 200 \text{ mm}^3$. En estas dos semanas el crecimiento del tumor se midió en términos de su volumen relativo, comparando las medidas del tumor en su inicio con las medidas hechas en las semanas siguientes, utilizando la siguiente fórmula: $VTR = V_i/V_0$ (13)

donde V_0 es el volumen del tumor en su inicio y V_i es el volumen de tumor medido semanalmente. Se hizo un seguimiento del peso del ratón utilizando una balanza digital Compact Scale (mod. CS2000 Ohaus Corp).

$$\text{El peso relativo se calculó utilizando la fórmula } PR = P_i/P_0 \quad (14)$$

donde P_0 es el peso al inicio de tratamiento y P_i el peso medido semanalmente durante el periodo evolutivo.

3.5 PROTOCOLO DE QUIMIO-RADIACIÓN

La administración de este tratamiento consiste en la aplicación simultánea de dos fármacos, gemcitabine y cisplatino con un tratamiento de radioterapia. La administración de la radioterapia se realizó en las instalaciones del INCAN, en el departamento de física. Con la unidad de ortovoltaje Gulmay se realizaron un total de 22 sesiones de irradiación con un aproximado de 2.16 Gy c/u en ciclos semanales de lunes a viernes.

La anestesia se aplicó vía inhalatoria, se implementó un sistema utilizando una mezcladora Vapomatic Mod2 (Bickford Inc. USA), una mascarilla y una caja de acrílico. En la mezcladora se colocaron tanto el anestésico isoflurano (Fig. 18) como el oxígeno, el isoflurano de 1 a 3% y el oxígeno al 100%. Se colocó el ratón en la caja de acrílico donde se administró la anestesia, una vez anestesiado el ratón era colocado en la plancha para recibir el tratamiento correspondiente de radioterapia y con el uso de una “mascarilla” continuar sobre la plancha la ministración de la anestesia (Fig. 19).



Fig. 18.- Anestésico Isoflurano (Lisorane ®: Baxter Corp. USA).



Fig. 19.- Equipo de anestesia

Para la quimioterapia los fármacos fueron administrados al ratón vía intraperitoneal (IP, Fig. 20), con el uso de jeringas para insulina. La administración de la quimioterapia fue realizada bajo condiciones de esterilidad en una campana de flujo laminar, por el personal de la unidad de investigación biomédica en cáncer.



Fig. 20.- Ministración vía intraperitoneal.

El esquema de tratamiento con los fármacos fue el siguiente:

Ambos fármacos se inyectaron una vez por semana durante 4 semanas, dos horas antes de la aplicación de radioterapia. La dosis administrada al ratón fue proporcional a su peso y área corporal, ajustado al equivalente humano y con base en un estudio piloto que se realizó previamente. Para ratones con un peso aproximado de 0.025 kg y con área corporal de 0.0066 m², la dosis administrada de gemcitabine¹⁴ fue de 6.25 mg/kg. Para el cisplatino¹⁵, CisDDP (cis-dinamino dicloroplatino), la dosis fue de 2 mg/kg.

¹⁴ Eli Lilly and Co., USA.

¹⁵ Sigma-Aldrich Co., St Louis MO, USA.

3.6 CARACTERIZACIÓN DE LA RESPUESTA TUMORAL AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL VOLUMEN

Al comienzo de este trabajo se desconocía el tamaño adecuado que debía poseer el tumor para evaluar la respuesta al tratamiento. Por tal motivo se formaron grupos experimentales que comprendían diversos tamaños tumorales: A) $\geq 200 \text{ mm}^3$ y $\leq 500 \text{ mm}^3$, B) $> 500 \text{ mm}^3$ y $\leq 1000 \text{ mm}^3$, y C) $> 1000 \text{ mm}^3$ y $\leq 1500 \text{ mm}^3$; a los que se les aplicó el tratamiento de quimio-radiación para evaluar la respuesta al tratamiento como función del cambio en el volumen. Una vez que se determinó el tamaño idóneo para realizar la evaluación del tratamiento, se formaron tres grupos de experimentación: a) Grupo tratado únicamente con radiación, b) Grupo tratado con la quimioterapia (Cisplatino y/o Gemcitabine, c) Grupo tratado con la combinación de quimo-radioterapia. En todos los casos se evaluó y comparó la respuesta al tratamiento.

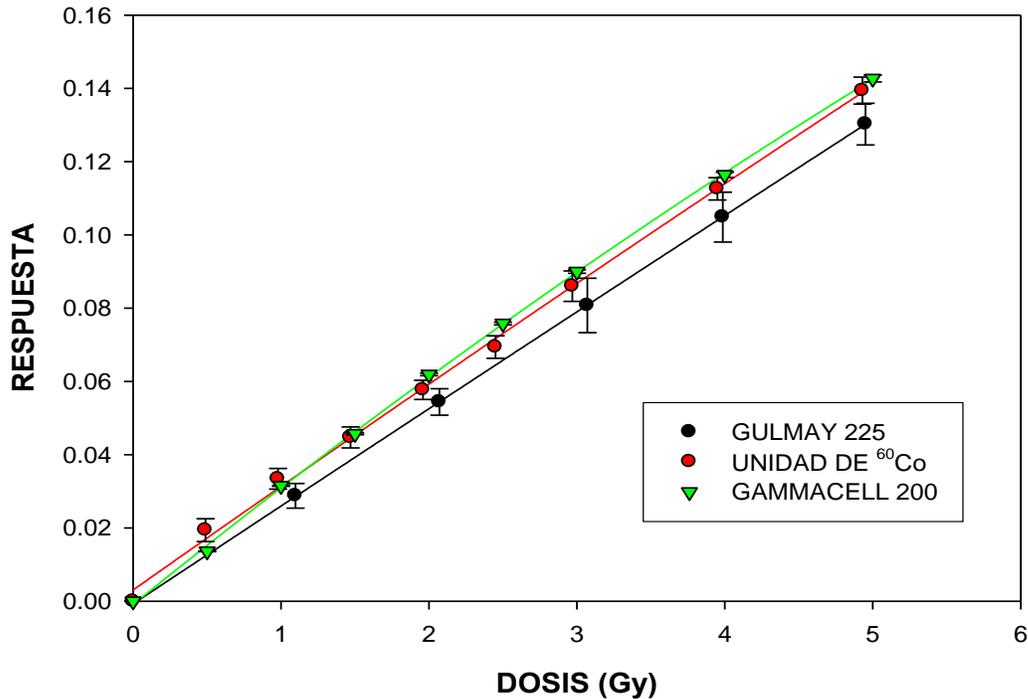
CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se presentan los resultados obtenidos en el trabajo; la evaluación de la PTR tipo HS irradiada con la unidad de ortovoltaje Gulmay modelo D3225 y con la unidad de ^{60}Co Theratron Phoenix 780, ambas del INCan, además del irradiador Gammacell-200 del ICN-UNAM. Asimismo los resultados del modelo tumoral, del protocolo de irradiación y de la respuesta tumoral.

4.1 RENDIMIENTO DEL EQUIPO DE ORTOVOLTAJE GULMAY

La tabla 1 muestra los datos proporcionados por el personal de Física Médica del INCan, quienes previamente midieron y calcularon los rendimientos (cGy/min) del equipo de ortovoltaje Gulmay 225 con los distintos filtros y conos de irradiación. Las mediciones se realizaron utilizando una cámara de ionización plano-paralela (Marcus Advance, PTW, Alemania) previamente calibrada en el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ).



Gráfica 1.- Respuesta de la PTR tipo HS para tres fuentes de irradiación: Gulmay 225, Gammacell 200, Unidad de ⁶⁰Co Theratronic.

En la gráfica 1 se aprecia que las curvas de respuesta de las 2 fuentes de irradiación (rayos gamma y rayos X) son diferentes. Se concluye que existe una dependencia de la energía en la PTR tipo HS, por lo que se recomienda utilizar un tipo de PTR que sea independiente de la energía para futuros trabajos.

4.3 EVALUACIÓN DE LA DOSIS DE ENTRADA UTILIZANDO LOS COLIMADORES

La Tabla 2 muestra la dosis de entrada obtenida con la PTR tipo HS al montar los colimadores de Pb en el cono de 20 mm. Se observa que la presencia de los colimadores afecta la dosis depositada en las PTR, ya que para un tiempo de irradiación de un minuto no se obtiene la dosis calculada de acuerdo con el rendimiento del equipo (2.16 Gy). Por lo tanto se decidió que al utilizar los colimadores para el tratamiento se asignara un tiempo de aplicación de 1.17 minutos en el equipo de ortovoltaje Gulmay.

COLIMADOR	t= 1.0 min		t= 1.10 min		t=1.17 min	
	<i>D (Gy)</i>		<i>D (Gy)</i>		<i>D (Gy)</i>	
OG	1.95	± 0.05	2.21	± 0.05	2.34	± 0.09
OC	1.87	± 0.04	2.16	± 0.06	2.28	± 0.07
+ G	1.83	± 0.06	2.18	± 0.03	2.32	± 0.08
G	1.74	± 0.03	2.18	± 0.03	2.32	± 0.08
M	1.71	± 0.01	2.26	± 0.07	2.39	± 0.01
C	1.78	± 0.08	2.14	± 0.07	2.28	± 0.07

Tabla 2.- Dosis medida con PTR tipo HS, utilizando los Colimadores de Pb - tiempo en el equipo Gulmay de [1.0; 1.10; 1.17] min. Para los tiempos correspondientes a 1.10 min y 1.17 min si se aproximan al rendimiento esperado.

4.4 DESEMPEÑO DEL EQUIPO DE ORTOVOLTAJE GULMAY 225 CON Y SIN PRECALENTAMIENTO (WARMUP)

La tabla 3 muestra un comparativo en el desempeño del equipo Gulmay con y sin precalentamiento. La medición con la PTR se realizó bajo las mismas condiciones utilizadas en la aplicación del tratamiento a los ratones (i.e. filtro No. 7, cono de 20 mm e irradiando a 60.89 keV de energía efectiva sin colimadores) y se efectuaron en tres momentos: al principio, a la mitad y al final de la sesión de irradiación con ratones.

SIN PRECALENTAMIENTO

Tiempo de irradiación: 1.10 min

	D (Gy)	
INICIO	1.82	± 0.13
MITAD	1.88	± 0.14
FINAL	1.77	± 0.16

CON PRECALENTAMIENTO

Tiempo de irradiación: 1.10 min

	D (Gy)	
INICIO	2.07	± 0.08
MITAD	2.10	± 0.05
FINAL	2.13	± 0.06

Tabla 3.- Dosis utilizando el cono de 20 mm SIN precalentamiento y CON precalentamiento con n=10 muestras de c/u.

En la tabla 3 se observa que existe una diferencia en la dosis depositada en la PTR con y sin precalentamiento del equipo Gulmay. Por consiguiente se recomienda ampliamente el proceso de precalentamiento del equipo antes de administrar las irradiaciones.

4.5 MODELO TUMORAL

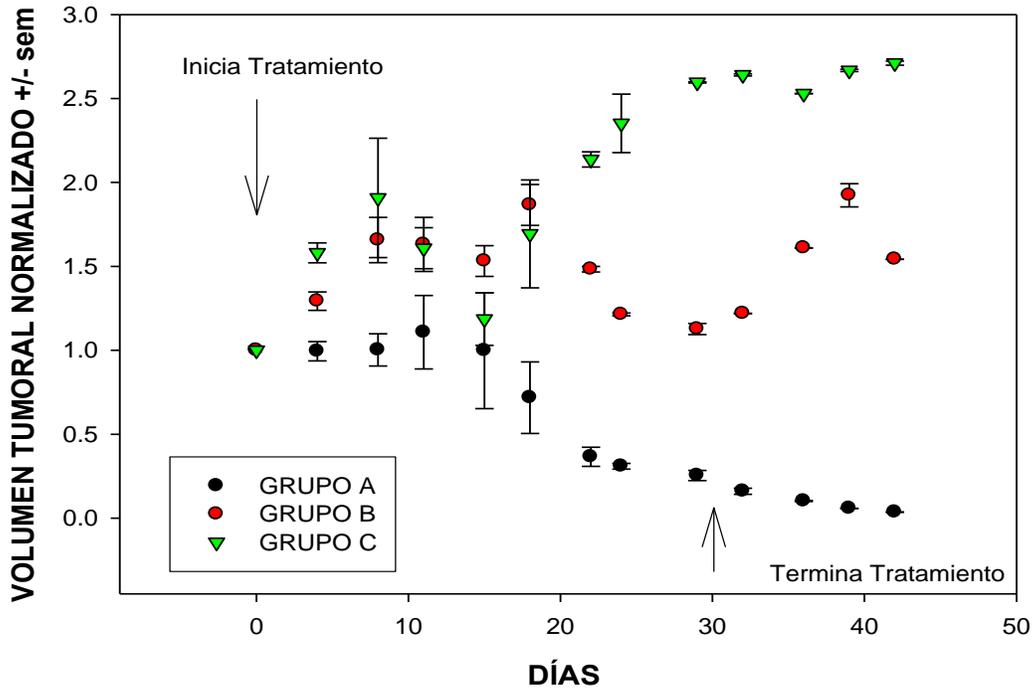
La Tabla 4 muestra los volúmenes promedio de los tumores iniciales, ordenados por grupos de acuerdo al tamaño, utilizados en el estudio piloto de respuesta terapéutica.

GRUPO	VOLUMEN PROMEDIO (mm ³)	
A	494.6	± 27.78
B	1056.9	± 65.00
C	1527.1	± 24.07

Tabla 4.- Volumen promedio de los tumores en el estudio piloto, con n=12.

En la Gráfica 2 se presenta la curva de respuesta tumoral obtenida para el estudio piloto de tratamiento. Se observa que los volúmenes tumorales en el orden de los 1500 mm³ no presentan respuesta al tratamiento y continúan su crecimiento en forma incontrolada. En los tumores con volúmenes aproximados a 1000 mm³ tampoco se observa una respuesta al tratamiento durante los primeros 10 días, seguido de un periodo de no crecimiento durante los siguientes 10 días, una caída en el volumen y un recrecimiento después de los 30 días, i.e. 10 días después del término del tratamiento. Por otra parte los volúmenes ≤ 500 mm³ presentan una respuesta óptima al tratamiento.

ESTUDIO PRELIMINAR RESPUESTA TUMORAL

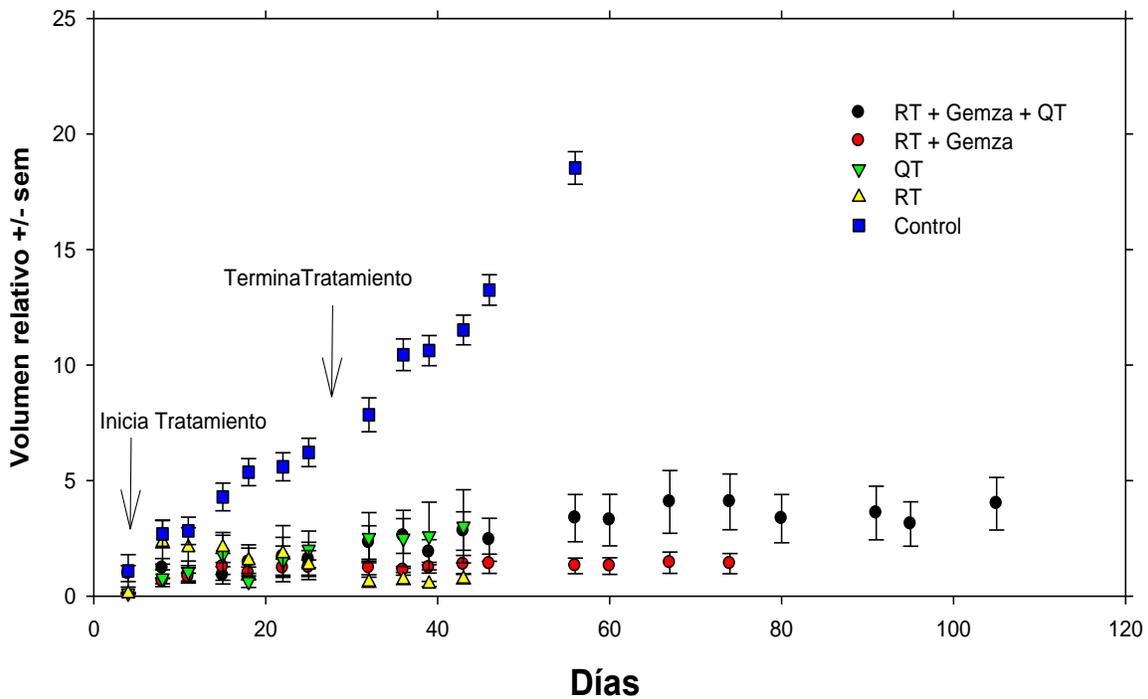


Gráfica 2.- Volumen tumoral como función del tiempo; estudio preliminar normalizado. Donde sem es el cociente de la desviación estandar por la raíz del número de mediciones.

Los resultados muestran la dependencia de la respuesta al tratamiento con el volumen inicial del tumor, resaltando que el volumen tumoral al inicio del tratamiento no debe superar los 500 mm^3 para poder realizar un estudio de respuesta y evaluación terapéutica de los tratamientos de quimio-radiación. Los resultados que se muestran en las siguientes secciones se obtuvieron utilizando tumores $< 500 \text{ mm}^3$.

4.5.1 RESPUESTA TUMORAL A LOS TRATAMIENTOS

En la Gráfica 3 se muestra la respuesta terapéutica de los diversos grupos de tratamiento estudiados en función del cambio en el volumen relativo. En la gráfica se aprecia una respuesta terapéutica equiparable para todos los grupos de estudio durante los primeros treinta días donde es notablemente diferente el comportamiento del grupo control. No se observó una diferencia significativa entre los tratamientos individuales (RT o QT) con aquellos combinados de quimio-radiación (RT+Gemza+Cis).



Gráfica 3.- Respuesta tumoral a los tratamientos aplicados a TODOS los grupos estudiados.

Este resultado indica que las dosis propuestas de RT ($D_{\text{Total}} = 45.0 \pm 0.5$ Gy) y de cisplatino (2 mg/kg) son muy elevadas, ya que por sí mismas son capaces de brindar una respuesta terapéutica suficiente en el modelo tumoral.

Los resultados aquí obtenidos indican que será necesario realizar un estudio de Dosis Inhibitoria-50 (ID_{50}), es decir determinar la dosis, ya sea de RT o de QT, en la que se observa que un 50% de los sujetos del estudio (los tumores) presentan una respuesta satisfactoria a los tratamientos. Posteriormente se tendrá que repetir el estudio de quimio-radiación para evaluar un posible sinergismo entre los tratamientos.

4.6 DOSIS DE ENTRADA DEPOSITADA EN EL TUMOR AL FINAL DEL TRATAMIENTO

La Tabla 6 muestra la dosis de entrada depositada en los tumores, repartida en 22 fracciones, aplicada de lunes a viernes. La dosis proyectada al final de la radioterapia fue suficiente en lo referente al tratamiento del tumor, alcanzar los 50 Gy dependerá en gran medida de un eficiente uso de los colimadores de Pb en la aplicación del tratamiento y del rendimiento del equipo Gulmay 225.

DOSIS DE ENTRADA				
TUMOR	IZQUIERDO		DERECHO	
	D (Gy)		D (Gy)	
TOTAL	44.9	± 0.5	45.4	± 0.5

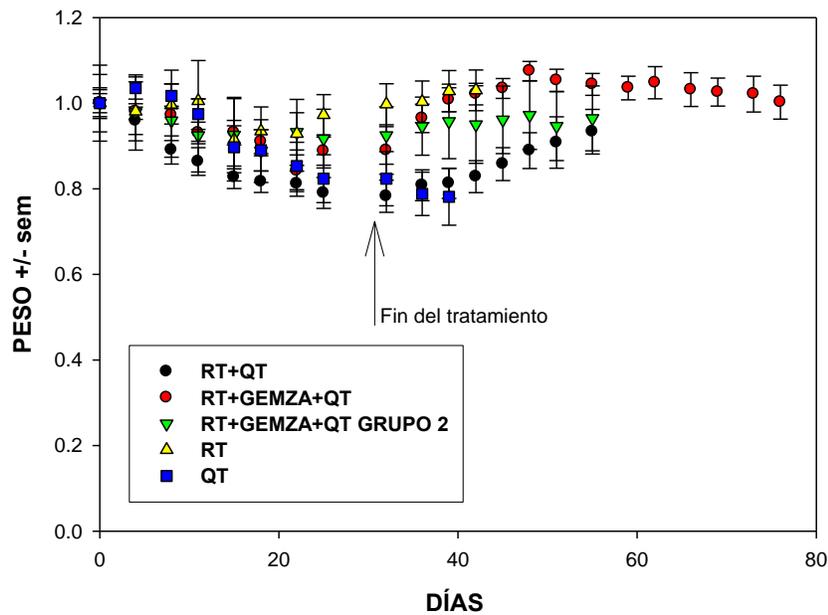
Tabla 6.- Dosis de entrada depositada en el tumor, aproximada de acuerdo a los colimadores empleados.

El procedimiento de medición mencionado con anterioridad solo nos indica la dosis de entrada en el tumor, debido a que las mediciones se realizaron sobre el tumor. La dosis (de entrada) promedio para el tumor izquierdo fue de 44.9 Gy y para el derecho 45.4 Gy.

La radiación al atravesar el tumor presenta atenuación y dispersión por lo tanto colocar dosímetros in situ sería lo ideal, pero debido a que se trata de seres vivos la tarea se torna compleja.

4.7 PESO DEL RATÓN

La gráfica 4 muestra el seguimiento del peso de los ratones, iniciando el primer día de la aplicación del tratamiento de quimio-radiación. Se observa una pérdida de peso en el ratón, inducido por la toxicidad del tratamiento de quimio-radiación, que es mayor para los tratamientos con quimioterapia comparada con el tratamiento de radioterapia sola. Sin embargo, se observa que los ratones recuperan su peso al transcurso de los días subsecuentes al término del tratamiento.



Gráfica 4.- Seguimiento del peso de los ratones para los diferentes grupos estudiados.

CONCLUSIÓN

Al término del trabajo de tesis fue posible mostrar que el equipo de ortovoltaje Gulmay D3225 puede utilizarse como sistema de irradiación para modelos tumorales en ratones. Con el uso del equipo de ortovoltaje se implementó un protocolo de quimio-radioterapia en un modelo tumoral de CaCu en ratones atómicos donde se observó que las dosis utilizadas en los tratamientos individuales de quimioterapia y radioterapia, fueron demasiado altas y por sí mismas muestran un efecto terapéutico equivalente a los tratamientos combinados de quimio-radioterapia realizados en el estudio. En lo correspondiente a la dosimetría, la PTR tipo HS se desempeñó adecuadamente como dosímetro, sin embargo se recomienda el uso de una PTR cuya respuesta sea independiente de la energía. De acuerdo a los avances en la tecnología se recomienda implementar algún otro tipo de medición para la dosis depositada en el tumor ya que la dosis medida en la PTR no es necesariamente la dosis depositada en el tumor (in situ). El trabajo permitió establecer una metodología de irradiación que será utilizada en los estudios posteriores por el grupo de investigación del Laboratorio de Física Médica de la Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCan-UNAM.

PRODUCTOS GENERADOS DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO

- ❖ *Mario Alberto Castro-Morales¹, Patricia García López², Ricardo Sánchez-Castro², Alfonso Dueñas-Gonzalez^{2,3}, Luis Alberto Medina.^{1,3}* "Evaluation of the therapeutic response of concomitant cisplatin based chemo-radiation treatment in human cervical carcinoma xenografts". Presentación de cartel expuesto en el IX Simposio Mexicano de Física Médica, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México 19-21 marzo 2006.

¹Instituto de Física, UNAM, Mexico City; ²Instituto Nacional de Cancerología, Mexico City; ³Unidad de investigación Biomedica en Cancer INCan-UNAM Mexico City

- ❖ *Luis-Alberto Medina,^{1,3} Blanca-Ivone Herrera-Penilla,^{1,3} Mario-Alberto Castro-Morales,^{1,3} Patricia García-López,^{2,3} Rafael Jurado,² Enrique Pérez-Cárdenas,^{2,3} José Chanona-Vilchis,⁴ and María-Ester Brandan¹* . "Use of an orthovoltage X-ray treatment unit as a radiation research system in a small-animal cancer model". Publicado en el Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. Octubre 2008.

Enlace: www.jeccr.com/content/27/1/57

¹ Instituto de Física, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México D.F. 04510, Mexico

² División de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología (INCan), San Fernando 22, México D.F., 14080, Mexico

³ Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer INCan-UNAM, San Fernando 22, México D.F, 14080, Mexico

⁴ Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. San Fernando 22, 14080, México D.F, 14080, Mexico

LITERATURA CITADA

- [1] Rose P. G., 2001, Chemoradiotherapy for cervical cáncer, *European Journal of Cancer*, 38:270-278.
- [2] Khan F. M., 1984, *The physics of radiation therapy*, William M. Possano III, 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore Maryland USA.
- [3] Biggs P., Chang-Ming Ma, et al., 1999, *Modern technology of radiation oncology: Kilovoltage X-rays*, Jacob Van Dyk, Medical Physics Publishing, Madison, USA, Ch9:287-312.
- [4] Latorre T. E., 1979, *Radiobiología médica*, Zaragoza Juan R, 1^{era} ed, Editorial AC, Madrid, España, 263 p.
- [5] Attix F. H., 1986, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*, John Wiley & Sons, New York, USA.
- [6] Chair A. N. R., Blackwell C. R., et al., 1998, Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55, *Med. Phys.*, 25(11):2093-2115.
- [7] International-Specialty-Products (IPS), *Gafchromic[®] HS Radiochromic Dosimetry Films for High Energy Photons Configuration, Specifications and Performance Data*, June 2007.
- [8] Kjonniksen I., Storeng R., Pihl A., McLemore T. L., Fodstad O., 1989., A human tumor lung metastasis model in athymic nude rats, *Cancer Reserch*, 49: 5148-5152.
- [9] Butson M. J., 2003, Radiochromic film for medical radiation dosimetry, *Material Science and Engineering*, 41:61-120.
- [10] Alva H., 2002, The use of a reflective scanner to study radiochromic film response, *Phys. Med. Biol.*, 47:2925-2933.
- [11] Gulmay Medical Products, 2000, *Operations Manual: D3225 Orthovoltage Radiotherapy System*, Gulmay Medical Ltd., USA.

LITERATURA CONSULTADA

- Chair C. M. Ma., Coffey C.W., et al, 2001, AAPM protocol for 40-300kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology, *Medical Physics*, 28(6):868-893.
- Chandra Ramesh., 1992, *Nuclear Medicine Physics: The basics*, Charles W. Mitchell, 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins Baltimore Maryland USA.
- Cetina Lucely., Alfonso Dueñas-González., et al., 2006, Routine management of locally advanced cervical cancer with concurrent radiation and cisplatin. Five-year results, *BMC Women`s Health*.
- Cortinas C., 1991, *Cáncer: Herencia y ambiente*, 1^{era} ed., Fondo de Cultura Económica S.A. de C.V., D.F., México, 98 p.
- Greening J. R., 1986, *Fundamentals of radiation dosimetry*, Springer Science+Business Media, New York USA, 176 p.
- Iturbe F., 1977, *Radiation protection design guidelines for 0.1-100 MeV particle accelerator facilities*, NCRP, Washington DC, USA.
- Lodeiro S. C., de Donato M, J. Monge-Najera, 2002, *Manual práctico de redacción y crítica de artículos científicos*, ed. Universidad de Oriente Venezuela, 88 p.
- Moulder J. E., Dutreix J., et al., 1987, Applicability of animal tumor data to cancer therapy in humans, *Journal Radiation Oncology Biology Physics*, 14:913-927.
- Rasband W.S., 1997-2008, *ImageJ, versión 1.36b*, Windows all version., U. S. National Institutes of Health, Bethesda Maryland USA. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>.
- Small L., Da Silva D., et al., 2001, A murine for the effects of pelvic radiation and cisplatin chemotherapy on human papillomavirus vaccine efficacy, *Clinical Cancer Research*, 7:876s-881s.

- Serkies K., Jassem J., 2004, Concurrent weekly cisplatin and radiotherapy in routine management of cervical cancer: A report on patient compliance and acute toxicity, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 60(3):814-821.
- Taylor J. R., 1982, *An introduction to Error Analysis: The study of uncertainties in physical measurements*, McGuire Ann 2nd ed., University Science Books, Sausalito California USA.
- Tonkin K. S., et al., 1988, Chemotherapy-radiation interactions in human cervix carcinoma xenografts, *Int. J. Cancer Res.*, London UK, 738-741.
- Umanzor J., Aguiluz M., et al., 2005, Concurrent cisplatin/gemcitabine chemotherapy along with radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma: A phase II trial *Gynecologic Oncology*, 100:70-75.
- Von Hoff D. D., Green M. R., et al., 1996, *Seminars in Oncology Gemcitabine HCl: Combined Efficacy and Tolerability in Managing the solid tumor patient*, Vol. 23, No 5, Suppl 10.