



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Posgrado en Ciencias Físicas
Maestría en Física (Física Médica)

CARACTERIZACIÓN DE UN EQUIPO DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

JAVIER ESPINO AGUILAR

Director de tesis:

Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte
Instituto de Física

Miembros del comité tutor:

Dr. Luis Alberto Medina Velázquez
Instituto de Física

Dra. Olivia Amanda García Garduño
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
M. en C. Miguel Rodríguez Ponce
Instituto Nacional de Cancerología

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., junio del 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradecimientos personales

A mi familia por su continuo apoyo en todas las etapas de mi vida.

A mi directora de tesis, la Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, por su dedicación y el tiempo brindados, su guía, sus enseñanzas, valiosas observaciones y conocimiento brindado durante la realización de este trabajo.

A los miembros de mi comité tutor, Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Dr. Luis Alberto Medina Velázquez, Dra. Olivia Amanda García Garduño y a mi asesor profesional el M. en C. Miguel Rodríguez Ponce, por su continua orientación e ideas aportadas al proyecto y a mi desarrollo profesional.

A mis sinodales: Dra. Mercedes Rodríguez Villafuerte, Dra. Paola Ballesteros Zebadúa, M. en C. Flor Peregrina Herrera Martínez, M. en C. César Gustavo Ruiz Trejo y a la M. en C. Mariana Hernández Bojórquez, por la cuidadosa revisión de esta tesis, sus observaciones y sugerencias que me ayudaron a mejorarla.

Agradecimientos institucionales

Al Instituto de Física de la UNAM, por todas las facilidades brindadas durante la realización de este proyecto.

Al Posgrado en Ciencias Físicas (PCF) y al Programa de Apoyo de Estudios de Posgrado, UNAM, por el apoyo otorgado para la adquisición de materiales y para la asistencia a diferentes congresos.

Al CONACyT por la beca recibida durante mis estudios de maestría a través del programa de becas para estudios de posgrado nacionales, en el periodo 2016-2018.

A la M. en I. Maira Pérez Vielma del Laboratorio de Electrónica, IFUNAM, por el diseño e impresión de piezas en 3D.

Al Departamento de Biofísica del Instituto Nacional de Cancerología y al Departamento de Radioterapia del Centro Médico ABC, ambos de la Ciudad de México, por permitirnos el acceso a sus instalaciones.

Investigación realizada gracias al programa UNAM-PAPIIT mediante los proyectos IN110616 e IA103418.

Resumen

En el presente trabajo se realizaron medidas dosimétricas de los campos de radiación generados por un equipo de radioterapia intraoperatoria INTRABEAM Carl Zeiss operado con un voltaje de 50 kV y una corriente de 40 μ A, al ser utilizado con aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro, mediante el uso película radiocrómica Gafchromic EBT3 calibrada con haces de fotones de distintas energías producidos por un tubo de rayos X Oxford Instruments modelo Jupiter 5000 (haces de energía efectiva menor que 30 keV) y usando un acelerador lineal Varian Clinac 6-X operando a 6 MV (energía promedio del haz de fotones 1.6 MeV). Se utilizó un maniquí de agua líquida y agua plástica (CIRS-PWLR) para simular las condiciones clínicas.

Si bien se encontró que la película EBT3 presenta una dependencia energética a bajas energías, el efecto de la dependencia energética no es significativa si se calibra la película con un haz cuyo espectro se semeje al generado por el INTRABEAM.

Usando la calibración que garantizara la menor influencia de la dependencia energética (calibración J22.3 keV) se encontró que las dosis medidas con el aplicador de 3.5 cm de diámetro siempre concordaron con el plan de tratamiento en un 10%, siempre que la calibración del INTRABEAM estuviera vigente. Mientras que para el aplicador de 1.5 cm de diámetro, todas las medidas realizadas mostraron importantes discrepancias con las planeaciones de tratamiento. Las dosis medidas siempre fueron muy superiores a las planeadas, encontrándose en el intervalo de 30% al 80%. El campo de radiación generado por ambos aplicadores parece ser isotrópico dentro de los criterios de tolerancia del propio INTRABEAM.

El hecho que los resultados sean consistentes con el aplicador de 3.5 cm de diámetro y no lo sean con el aplicador de 1.5 cm de diámetro podría ser un indicativo de que existe un problema con este último. Por otro lado, las discrepancias encontradas concuerdan con lo publicado por Watson et al (2018), quienes sugieren que no se modifique de alguna manera el protocolo de planeación del INTRABEAM, ya que los efectos terapéuticos hasta ahora son los esperados. Sin embargo, esto genera la duda de cómo se relaciona la dosis de la planeación del INTRABEAM con la dosis física. Es importante determinar cuáles son las dosis reales impartidas en agua para poder evaluar con certeza cuáles son los efectos biológicos de la radiación de bajas energías en radioterapia.

Contenido

INTRODUCCIÓN	1
Capítulo 1 Principios básicos	3
1.1 El cáncer	3
1.1.1 El cáncer de mama	3
1.2 Radiación ionizante	4
1.2.1 Rayos X	4
1.2.2 Efectos biológicos de la radiación	4
1.3 Radioterapia	6
1.3.1 Terapia de contacto.....	6
1.3.2 Terapia superficial	6
1.3.3 Terapia profunda	7
1.3.4 Terapia de supervoltaje.....	7
1.3.5 Terapia de megavoltaje	7
1.4 Radioterapia intraoperatoria y su uso en el tratamiento del cáncer de mama	8
1.4.1 INTRABEAM	8
1.4.2 Control de calidad en el INTRABEAM.....	10
1.5 Dosimetría de radiación	13
1.5.1 Cámaras de ionización.....	13
1.5.2 Películas radiocrómicas	14
1.5.2.1 Estructura de las películas radiocrómicas EBT3	15
1.5.2.2 Dependencia energética de las películas radiocrómicas EBT3.....	16
Capítulo 2 Materiales y métodos	21
2.1 Película radiocrómica Gafchromic EBT3	21
2.1.1 Lectura de las películas radiocrómicas EBT3.....	22
2.2 Cámaras de ionización	23
2.3 Calidades del haz del INTRABEAM	24
2.4 Tubo de rayos X Oxford Instruments Jupiter 5000	30
2.4.1 Calidad de haz del tubo Jupiter 5000	30

2.5	Calibración de las películas radiocrómicas EBT3	34
2.5.1	Calibración con el tubo de rayos X OI Jupiter 5000	34
2.5.2	Calibración con un acelerador lineal de 6 MV	36
2.6	Evaluación del INTRABEAM	36
2.6.1	Evaluación de isotropía	38
2.6.2	Evaluación de la distribución de dosis.....	39
Capítulo 3	Resultados y discusión	42
3.1	Calibración de la película radiocrómica EBT3	42
3.2	Distribuciones de dosis y evaluación de isotropía	43
3.2.1	Dosis impartida.....	43
3.2.1.1	Aplicador de 1.5 cm de diámetro	43
3.2.1.2	Aplicador de 3.5 cm de diámetro	49
3.2.1.3	Resumen: curvas de isodosis en profundidad (J22.3 keV)	56
3.3.3	Evaluación de isotropía	59
Capítulo 4	Conclusiones	66
Bibliografía	68
ANEXO 1	Datos de las calibraciones de la película Gafchromic EBT3	71
	Calibración J13.7 keV	71
	Calibración J22.3 keV	71
	Calibración J25.8 keV	72
	Calibración LINAC 6 MV	72

INTRODUCCIÓN

El ser humano está conformado por varios tipos de células especializadas y coordinadas fisiológicamente. A pesar de que cada célula, con algunas excepciones, posee la información genética completa del individuo del que forman parte, sólo se expresa aquella parte del genoma necesaria para que la célula lleve a cabo sus funciones. En algunos casos una célula puede expresar genes que no son los adecuados para su función, o su material genético puede ser dañado y sufren mutaciones, lo que provoca que la célula adquiera comportamientos anómalos e inapropiados, provocando que sean incapaces de llevar a cabo sus funciones correctamente. En ocasiones las células con comportamientos anómalos conservan su capacidad reproductiva y se vuelven inmortales, es decir no senescen, lo que trae como consecuencia que la población de dichas células anómalas, conocidas como células cancerosas, aumente y se forme una masa tumoral que afecte el correcto funcionamiento de los tejidos y órganos, produciendo síntomas de enfermedad y finalmente la muerte. A la proliferación de células cancerosas en tejidos u órganos se le conoce como cáncer (Weinberg 2014).

El cáncer es actualmente un problema grave de salud, siendo una de las primeras causas de muerte a nivel mundial, atribuyéndosele 8.2 millones de muertes en el 2012 (Stewart y Wild 2014). Actualmente, las técnicas más usadas para tratar el cáncer son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia. La cirugía consiste en extirpar el tumor y parte del tejido del lecho tumoral; en la quimioterapia se utilizan fármacos para atacar las células cancerosas y evitar que proliferen; en el caso de la radioterapia se usan radiaciones ionizantes para irradiar el tumor o el lecho tumoral con la finalidad de afectar la capacidad de reproducción de las células cancerosas, lo que favorece la remisión y disminuye la probabilidad de reaparición.

Una de las modalidades de aplicación de radioterapia es la radioterapia intraoperatoria. La radioterapia intraoperatoria consiste en impartir una dosis alta de radiación ionizante de baja energía directamente sobre el lecho tumoral en una sola sesión, inmediatamente después de una intervención quirúrgica para extirpar el tumor. Este procedimiento tiene como objetivo mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad en los tejidos sanos (Williams et al 2011).

Para que un tratamiento con radioterapia sea efectivo, es necesario garantizar que se imparta la cantidad adecuada de radiación en el tumor o el lecho tumoral y lo menos posible en los tejidos circundantes, ya que a dosis muy bajas la probabilidad de controlar el tumor o de eliminar totalmente las células cancerosas remanentes sería también baja y a dosis muy altas habría la probabilidad de complicaciones en el tejido sano. Por ello, a

todo equipo de radioterapia se le deben de realizar pruebas de control de calidad periódicamente. Sin embargo, para estos equipos de radioterapia intraoperatoria no hay estándares formales de dosimetría para corroborar, de forma independiente al protocolo de dosimetría proporcionado por el fabricante, las distribuciones de dosis que se imparten durante un tratamiento (Watson et al 2018).

El objetivo de esta tesis es verificar, con películas radiocrómicas, la isotropía del haz y la distribución de dosis impartida con un equipo especialmente diseñado para la aplicación de radioterapia intraoperatoria (INTRABEAM Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Germany) al ser utilizado con los aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro en el tratamiento de cáncer de mama. El interés de verificar las dosis impartidas con estos aplicadores radica en el hecho de que sus estructuras internas difieren radicalmente tanto en los materiales usados como en el espesor de los mismos. Los aspectos para evaluar serán la isotropía del campo de radiación generado, la tasa de dosis y el porcentaje de dosis con la profundidad.

El presente trabajo esta estructurado en cuatro capítulos. El Capítulo 1 aborda el uso de radioterapia con fotones en el tratamiento de tumores cancerosos y en particular la radioterapia intraoperatoria impartida con un equipo INTRABEAM para el tratamiento del cáncer de mama. En el Capítulo 2 se describen los medidores dosimétricos, así como las técnicas y métodos usados en la evaluación de la tasa de dosis e isotropía del campo de radiación del INTRABEAM. Mientras que en los Capítulos 3 y 4 se presentan respectivamente los resultados y discusión, y las conclusiones de los resultados obtenidos, así como las recomendaciones para futuros proyectos de control de calidad del INTRABEAM con películas radiocrómicas.

Capítulo 1 Principios básicos

1.1 El cáncer

El ser humano, como todo organismo pluricelular, está conformado por varios tipos de células que están diferenciadas para realizar funciones especializadas. Las células de un mismo tipo o poco diferenciadas se organizan en estructuras llamadas tejidos, donde están distribuidas regularmente, con un comportamiento fisiológico coordinado.

El material genético es dañado frecuentemente y las células poseen mecanismos para repararlo, aunque eventualmente aparecerán daños irreparables (mutaciones) que conllevan a un fenotipo anormal. Las mutaciones pueden provocar que el sistema inmunológico las ataque o que pierdan su capacidad reproductiva y finalmente mueran, desapareciendo sus mutaciones con ellas. En dichos casos, las células mutadas son reemplazadas por células normales y el evento no pasa a más. No obstante, hay ocasiones en que las células mutadas sobreviven y conservan su capacidad de reproducción, creando nuevas células a las que heredarán sus mutaciones. Estas células anómalas son incapaces de llevar a cabo sus funciones correctamente y al continuar con su reproducción dan lugar al crecimiento de una masa tumoral, interfiriendo con el correcto funcionamiento de los tejidos donde proliferan, produciendo síntomas de enfermedad y la muerte del organismo. A dichas células anómalas se les conoce como células cancerosas y a su proliferación en tejidos u órganos como cáncer (Weinberg 2014).

1.1.1 El cáncer de mama

Las mamas son órganos encargados de la producción de leche en los mamíferos. Los seres humanos desarrollan un par que se localizan en la parte anterior de los músculos pectorales, extendiéndose desde el esternón hasta la línea axilar media y desde la clavícula hasta el sexto u octavo arcos costales y son irrigados por vasos sanguíneos provenientes del tórax y del brazo. Los vasos linfáticos recorren toda la mama y desembocan a ganglios linfáticos localizados en las axilas, arriba de la clavícula y detrás del esternón

La mama consta de 15 a 20 secciones llamadas lóbulos, cada una de las cuales a su vez se subdivide en grupos de glándulas que producen leche durante la lactancia; a dichos grupos de glándulas se les conoce como lobulillos. La leche producida por las glándulas fluye a través del sistema ductal hasta llegar al pezón (García-Porrero 1995).

A la proliferación maligna de las células cancerosas en los tejidos de la mama se le conoce como cáncer de mama. Su clasificación se da de acuerdo con la estructura del tejido glandular que le da origen y con el compromiso del tejido circundante al tumor. Si se

origina en los conductos mamarios se las llama cáncer ductal, si se origina en los lobulillos se le llama cáncer lobulillar. Se le denomina cáncer *in situ* si el tumor crece sólo localmente, es decir, si no presenta propagación de células malignas a otros tejidos o estructuras adyacentes o distantes. Mientras que, en el cáncer infiltrante o invasor, las células tumorales crecen entre las células normales de tejidos adyacentes, haciendo que el tumor pueda extenderse a otros tejidos u órganos (Markey 2013).

1.2 Radiación ionizante

La radiación es la propagación de la energía a través de un medio ya sea por ondas o por partículas. Si la radiación posee la suficiente energía para ionizar la materia se le conoce como radiación ionizante, esta radiación puede cambiar la estructura molecular del medio que atraviesa, en particular, puede ionizar el ácido desoxirribonucleico (ADN), el cual es una molécula en la que se encuentran almacenadas las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de los seres vivos.

1.2.1 Rayos X

Los rayos X son radiación electromagnética que posee frecuencias superiores que 3×10^{16} Hz, no pueden ser vistas por el ojo humano ya que éste sólo puede detectar la radiación electromagnética comprendida en el intervalo de 750 nm a 400 nm. Los rayos X pueden atravesar espesores apreciables de materia que es opaca a la luz visible, por lo que pueden ser usados para obtener imágenes de la estructura interna del cuerpo humano y poseen la suficiente energía como para ionizar la materia, por lo que se trata de radiación ionizante, estas dos últimas propiedades las han hecho de una gran utilidad en el campo de la medicina en las áreas de radioterapia y radiodiagnóstico (Álvarez Luquin 2015).

1.2.2 Efectos biológicos de la radiación

Las radiaciones ionizantes son capaces de ionizar átomos y moléculas, en particular pueden ionizar las moléculas de las células y causar daños a los tejidos de los organismos vivos, provocando su enfermedad o incluso la muerte (Weinberg 2014). La radiación ionizante puede provocar daños al ADN por dos vías, la vía directa y la indirecta. En la vía directa la radiación incide directamente sobre el ADN ionizándolo y produciendo cambios estructurales. En la vía indirecta los cambios en el ADN son provocados por radicales libres que se forman por la ionización de las moléculas de agua (hidrólisis). Estos daños al ADN pueden inducir la muerte celular tanto en tejidos sanos como en tejidos cancerosos.

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP por sus siglas en inglés) ha introducido una clasificación de los efectos, basado en la probabilidad de ocurrencia: los efectos estocásticos y los deterministas.

Los efectos estocásticos son aquellos cuya probabilidad de ocurrencia se incrementa con la dosis recibida, así como con el tiempo de exposición. No tienen una dosis umbral para manifestarse. Pueden ocurrir o no; no hay un estado intermedio.

En los efectos deterministas la severidad aumenta con la dosis de radiación, y se produce a partir de una dosis umbral (Tabla 1.1). Para dosis pequeñas no habrá efectos clínicamente detectables, pero al incrementar la dosis se alcanzan niveles que evidencian situaciones de gravedad (Rickards 2015). En estos efectos, la radiación produce la muerte de la célula o afectan su capacidad de reproducción (mitosis). La mayoría de los tejidos vivos regularmente pierden células y poseen, debido a la mitosis, la capacidad de reemplazar las células muertas. Así que, a menos que la cantidad de células perdidas o afectadas sea muy grande, es decir, a menos que la dosis sea muy alta (alrededor de 1 Sv o superior) no habrá repercusiones significativas debido a estos procesos.

Tabla 1.1. Efectos biológicos deterministas de la radiación en irradiación de cuerpo completo (Rickards 2015).

Dosis (mSv)	Efecto
0 – 250	Ninguna lesión evidente.
250 – 500	Posibles alteraciones en la sangre, pero ninguna lesión grave.
500 – 1000	Alteraciones de las células sanguíneas. Alguna lesión. Ninguna incapacitación.
1000 – 2000	Lesión. Posible incapacitación.
2000 – 4000	Certeza de lesión e incapacitación. Probabilidad de defunción.
4000	Cincuenta por ciento de mortalidad.
6000	Dosis mortal.

Por otro lado, en los efectos estocásticos, los daños irreparables en el ADN no conducen a la muerte de la célula o la pérdida de su capacidad reproductiva, en dichos casos las células se dividirán por mitosis en nuevas células a las que heredarán sus mutaciones. Estas células anómalas son incapaces de llevar a cabo sus funciones correctamente y al continuar con su reproducción alteran el equilibrio fisiológico, es decir, se convierten en células cancerosas. La probabilidad de carcinogénesis o de generación de afecciones congénitas aumenta linealmente con la exposición, de esta forma, un aumento en la radiación recibida incrementa el riesgo de enfermedad, aún cuando la dosis sea baja, es decir, menor que 500 mSv.

1.3 Radioterapia

La Radioterapia es un tratamiento basado en el uso de radiaciones ionizantes. En ésta, se aprovechan sus propiedades de poder atravesar tejidos y la capacidad de ionizar la materia de dichas radiaciones para inducir la muerte celular en tejidos que representen un riesgo a la salud, en tumores o agentes patógenos. Las células cancerosas tienden a presentar una alta tasa de reproducción y son, en muchos casos, radiosensibles; por esta razón la radioterapia es que la radioterapia es una de las técnicas más comúnmente utilizadas para el tratamiento del cáncer. La radioterapia en el tratamiento del cáncer, puede ser aplicado como complemento terapéutico para controlar el crecimiento tumoral o elimina las células cancerosas remanentes después de la extirpación de un tumor canceroso. La radioterapia con rayos X se puede subdividir en: terapia de contacto, terapia superficial, terapia profunda, terapia de supervoltaje y terapia de megavoltaje (Tabla 1.2). En esta tesis solo nos referiremos a radioterapias con rayos X, pues es el tipo de radiación ionizante utilizado en el protocolo de tesis.

La radiación ionizante induce efectos biológicos tanto en células cancerosas como sanas, es por ello por lo que la radioterapia en el tratamiento del cáncer está dirigida a depositar altas dosis en tejidos portadores de cáncer para tener altas probabilidades de controlar el crecimiento tumoral, a la vez que se mantiene lo más bajo posible la dosis impartida a tejidos sanos que se consideren libres de células cancerosas para que éstos conserven su funcionalidad.

1.3.1 Terapia de contacto

Un equipo de terapia de contacto o endocavitaria opera con potenciales en el rango de 40 a 50 kV, corrientes de 2 mA y filtros de aluminio con espesores de 0.5 mm a 1.0 mm. Los rayos X producidos con estos voltajes son muy poco penetrantes y, en consecuencia, la dosis disminuye rápidamente con la profundidad en el tejido, depositándose la mayor parte de la energía de los fotones cerca de la superficie, protegiendo de esta forma a los tejidos subyacentes. Estos dispositivos se usan en el tratamiento de lesiones cercanas a la superficie (1 o 2 mm de profundidad).

1.3.2 Terapia superficial

En la terapia superficial se usan potenciales en el rango de 50 a 150 kV, con corrientes entre 5 mA y 8 mA; usualmente utiliza filtros de aluminio de 1 a 6 mm para endurecer el haz. Típicamente se usan capas hemirreductoras (CHR)¹ de 1.0 a 8.0 mm de Al. Esta

¹ Una capa hemirreductora es el grosor necesario de cierto material para disminuir a la mitad la exposición generada por un haz de rayos X.

terapia se aplica para tratar tumores a profundidades de 5 mm, más allá de esta profundidad la dosis decae rápidamente (Khan 2003).

1.3.3 Terapia profunda

Los equipos de terapia profunda o de ortovoltaje producen rayos X con potenciales en el rango de 150 kV a 500 kV. Aunque la mayoría son operados en el rango de 200 kV a 300 kV y corrientes de 10 mA a 20 mA. Para estos equipos, se han diseñado filtros para endurecer el haz y alcanzar CHR entre 1 y 4 mm Cu (Khan 2003). En esta técnica, el máximo de la dosis ocurre cerca de la superficie con el 90 % del valor máximo en una profundidad de aproximadamente 2 cm, pero aumentando la dureza del haz y usando más de un haz e incidiendo sobre el tumor desde distintas direcciones, se puede depositar una dosis en tumores a una profundidad mayor, a la vez que se protegen los tejidos sanos (Khan 2003).

1.3.4 Terapia de supervoltaje

Para la terapia de supervoltaje se usan rayos X generados con electrones acelerados con potenciales en el intervalo de 500 kV a 1 MV. Los transformadores convencionales no son adecuados para producir potenciales mayores a 300 kV, pero se han diseñado dispositivos para generar electrones con energías superiores a los 300 keV, como el transformador resonante (Khan 2003).

1.3.5 Terapia de megavoltaje

Los rayos X de megavoltaje son aquellos con fotones de energía de 1 MeV o superiores. Estos haces se pueden obtener con aceleradores Van de Graaff, aceleradores lineales (LINAC), entre otros. También pueden usarse fuentes radiactivas como el ^{60}Co , que emite rayos gamma con energía promedio de 1.25 MeV (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Resumen de los tipos de radioterapia clasificados por el voltaje usado (Khan 2003) (Glasser 1938).

Técnica de radioterapia	Voltaje (kV)	Filtros	Profundidad de tratamiento
Contacto	40-50	0.5-1.0 mm Al	1.0 a 2.0 mm
Superficial	50-150	1.0-6.0 mm Al	Varios mm
Profunda	150-500	Cu y Al	<3cm
Supervoltaje	500-1000	Pb, Cu, latón y Sn	Varios cm
Megavoltaje	>1000	Al, Pb, W, acero	Útil para tratar blancos a toda profundidad

1.4 Radioterapia intraoperatoria y su uso en el tratamiento del cáncer de mama

El tratamiento del cáncer de mama en estadios tempranos, puede involucrar la mastectomía parcial con biopsia de un ganglio linfático centinela y radioterapia, la cual reduce el riesgo de recurrencia local en un 75% y es comúnmente administrada a toda la mama con un refuerzo al lecho tumoral (Bitterman et al 2012). Sin embargo, otros métodos, como la radioterapia intraoperatoria (IORT por sus siglas en inglés), se han desarrollado para administrar la radioterapia adyuvante.

La radioterapia intraoperatoria es un tipo de terapia de contacto y consiste en impartir, en una única sesión, una dosis alta de radiación ionizante de baja energía directamente sobre el lecho tumoral, inmediatamente después de extirpar el tumor quirúrgicamente. Este procedimiento tiene como objetivo mejorar el control local de la enfermedad y disminuir la toxicidad en los tejidos sanos (Williams N. et al 2011).

1.4.1 INTRABEAM

El INTRABEAM (Carl Zeiss Surgical, Oberkochen, Germany), es un generador de rayos X portátil y pequeño que fue diseñado para radioterapia intraoperatoria. En el INTRABEAM se aceleran electrones adquiriendo energías cinéticas de hasta 50 keV hacia un blanco de oro de 0.5 μm de espesor (Yanch y Harte 1996), que yace en el extremo de una sonda de diez centímetros de largo con un diámetro de 3 mm (Figura 1.1). Al incidir los electrones en el blanco de oro se emiten rayos X de baja energía con una distribución isotrópica.

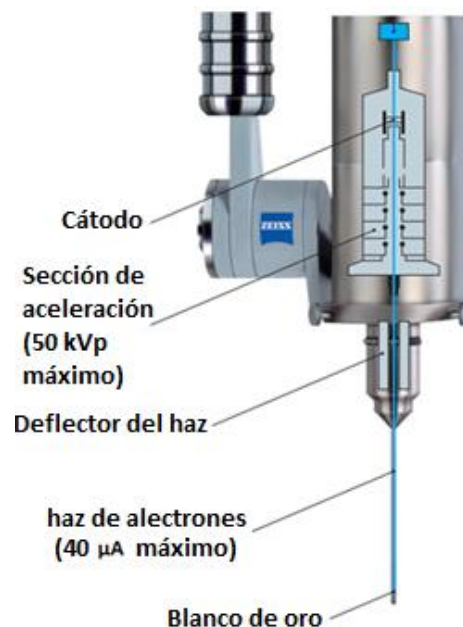


Figura 1.1. Generador de rayos X del equipo de radioterapia INTRABEAM (Zeiss, INTRABEAM Technical Specifications).

Para el tratamiento del cáncer de mama, el blanco de oro es colocado en el centro de aplicadores. Estos aplicadores tienen forma esférica y están contruidos de termoplástico polieterimida (PEI) y en algunos casos aluminio, los cuales establecen la calidad del haz y una distancia fija entre el tejido irradiado y la fuente de radiación. Existen varios diámetros de aplicador en el intervalo de 1.5 cm a 5.0 cm; el diámetro a usar se elige de acuerdo con la cavidad generada al extirpar el tumor (Figura 1.2). Una vez colocado el aplicador dentro del lecho tumoral se hace funcionar el tubo de rayos X con un voltaje de 40 o 50 kV y una corriente de 40 μ A, para impartir típicamente una dosis de 20 Gy al tejido en contacto con el aplicador, la cual es aproximadamente biológicamente equivalente a 60 Gy suministrados en 5 semanas (Bitterman et al 2012). Debido a la baja energía de los fotones emitidos, el gradiente de dosis cerca de la superficie es muy grande. Por ejemplo, para el aplicador de 3.5, la dosis disminuye a un 50% de la dosis en la superficie del aplicador a una profundidad en agua de aproximadamente 5mm, lo que evita que se impartan dosis altas a tejidos sanos.



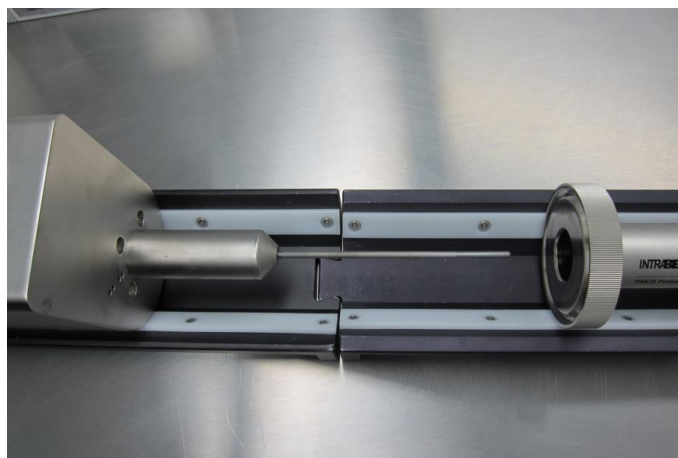
Figura 1.2. Arriba: imágenes CT sagitales de los aplicadores de 1.5, 3.0, 3.5 y 5 cm de diámetro. Abajo: aplicador antes y después de ser colocado dentro del lecho tumoral durante un tratamiento (Eaton y Duck 2010).

A la variante de IORT impartida por el INTRABEAM para el tratamiento del cáncer de mama, en el que el aplicador se introduce directamente a la cavidad del lecho tumoral, también se le conoce como radioterapia intraoperatoria dirigida (TARGIT por sus siglas en inglés).

1.4.2 Control de calidad en el INTRABEAM

Para garantizar la efectividad y seguridad de un equipo de radioterapia, éste debe pasar pruebas periódicas de control de calidad. Carl Zeiss provee un protocolo y el equipo para realizar pruebas de control de calidad (Figura 1.3).

a)



b)



c)



Figura 1.3. a) Ajustador de la sonda, b) Arreglo experimental para evaluar la isotropía del campo de radiación con un arreglo de fotodiodos (PDA), c) montaje del contenedor de la cámara de ionización (PAICH) para evaluación de la tasa de dosis.

Las pruebas de control de calidad de Carl Zeiss deben ejecutarse en el INTRABEAM antes de utilizarlo para realizar algún tratamiento. El equipo para el control de calidad consiste en dos accesorios de geometría fija, dentro de los cuales se inserta la sonda del aplicador. Dichos accesorios son:

- Un arreglo de fotodiodos (Photodiode Array, PDA) para verificar la isotropía del haz.
- Contenedor de una cámara de ionización y un ajustador de la sonda (Probe adjuster/ionization chamber holder, PAICH) para corroborar la tasa de dosis.

El PDA cuenta en su interior con cinco diodos en posición ortogonal, cuatro de ellos sobre un plano perpendicular al eje principal formando una cruz y el quinto colineal con el eje de la sonda. Para que el equipo pase la prueba, los cuatro diodos situados en los laterales deben mostrar una variación en su respuesta menor al 12% de la respuesta del diodo alineado con el eje de la sonda.

El accesorio PAICH cuenta con una cavidad en la cual se debe colocar una cámara de ionización PTW modelo 23342 con un volumen sensible de 0.02 cm³. La cámara registra la tasa de corriente promedio generada por el campo de radiación. Este valor se corrige por temperatura y presión y se convierte a tasa de dosis en agua (D_w), de acuerdo con el propio protocolo de Carl Zeiss con la fórmula:

$$\dot{D}_w \left[\frac{Gy}{min} \right] = I_{T,P} [A] \cdot N_k \left[\frac{Gy}{C} \right] \cdot k_Q \cdot 60 \left[\frac{s}{min} \right] \quad (1.1)$$

Donde:

- $I_{T,P}$ es la corriente corregida por temperatura y presión.
- N_k es el coeficiente de calibración de la cámara calibrada en un haz de referencia T30 (espectro mostrado en las Figuras 1.4 y 1.5).
- k_Q es el factor de corrección por las diferencias entre el haz T30 y el haz producido por el INTRABEAM (se asume que $k_Q = 1$).

La tasa de dosis resultante se compara con el valor de referencia que se obtuvo en la última calibración de la fábrica y no debe variar en más de un 2%. Es importante hacer notar que el espectro de energía de rayos X utilizado para la calibración corresponde a un haz de referencia T30 (ver Figuras 1.4 y 1.5), el cual se espera sea diferente al producido por el INTRABEAM de acuerdo con los parámetros de operación mencionados en la Sección 2.3.

La tasa de dosis obtenida con el PAICH no es una medida de la dosis impartida en agua, sin embargo, dado que todas las unidades de PAICH y diseño de las cámaras de ionización

usadas para esta prueba son idénticas, es posible comparar las salidas del generador de rayos X obtenidas por el fabricante y por el cliente.

Para determinar la curva de dosis de profundidad en agua generado por el INTRABEAM, Carl Zeiss utiliza un maniquí de agua junto a una cámara de ionización PTW modelo 23342. Este proceso se aplica durante la producción y recalibración del generador de rayos X. Luego, el sistema calibrado de fábrica se entrega con las curvas de dosis de profundidad específicas y una medición de referencia. La dosimetría del INTRABEAM para la obtención de dosis en profundidad en agua está basada en la metodología propuesta en el reporte 17 de la Comisión Internacional de Unidades y medidas Radiológicas (Abdullah 2017):

$$\dot{D}_w(z) \left[\frac{Gy}{min} \right] = I_{T,P} [A] \cdot N_s \left[\frac{R}{C} \right] \cdot k_Q \cdot f \left[\frac{Gy}{R} \right] \cdot 60 \left[\frac{s}{min} \right] \quad (1.2)$$

Donde:

- $I_{T,P}$ es la corriente corregida por temperatura y presión.
- N_s es el coeficiente de calibración de la cámara calibrada en un haz de referencia T30 (espectro mostrado en las Figuras 1.4 y 1.5).
- k_Q es el factor de corrección por las diferencias entre el haz T30 y el haz del INTRABEAM (se asume que $k_Q = 1$).
- f es el factor de conversión de R a Gy.

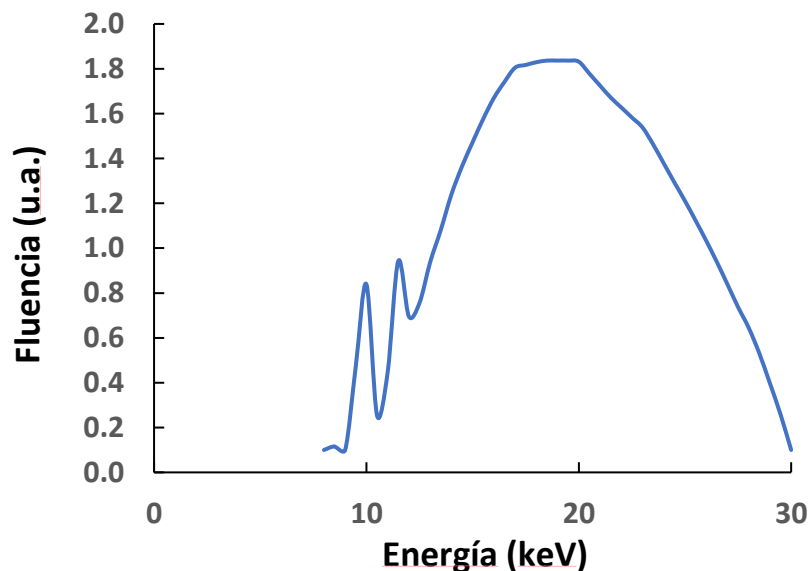


Figura 1.4. Espectro del haz de referencia T30 para la calibración de la cámara PTW modelo 23342 usada para los controles de calidad del INTRABEAM por Carl Zeiss.

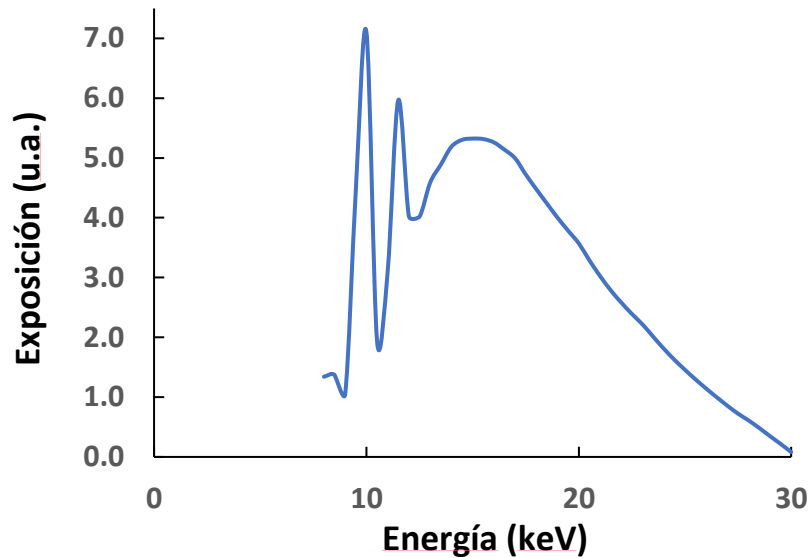


Figura 1.5. Exposición en función de la energía generada por el espectro de referencia T30.

1.5 Dosimetría de radiación

La dosimetría de radiación es la ciencia de la medición del efecto de la radiación ionizante en la materia. Contempla el desarrollo e implementación de instrumentos y métodos de medición, que se pueden utilizar para determinar cuantitativamente la energía depositada en un medio mediante radiación ionizante (Abdullah 2018). Existen varios dispositivos para hacer dosimetría, pero en este trabajo nos limitaremos a las cámaras de ionización y películas radiocrómicas por ser los instrumentos elegidos para caracterizar dosimétricamente al INTRABEAM.

1.5.1 Cámaras de ionización

Las cámaras de ionización son instrumentos estándar y de alta precisión diseñados para medir la carga eléctrica total de un signo por unidad de masa, producida en aire por radiación ionizante, una vez que todos los electrones liberados por los fotones son completamente frenados (exposición). Estos instrumentos cuentan con dos electrodos que se encargan de coleccionar los iones producidos en un volumen de aire por un haz de fotones (Figura 1.6).

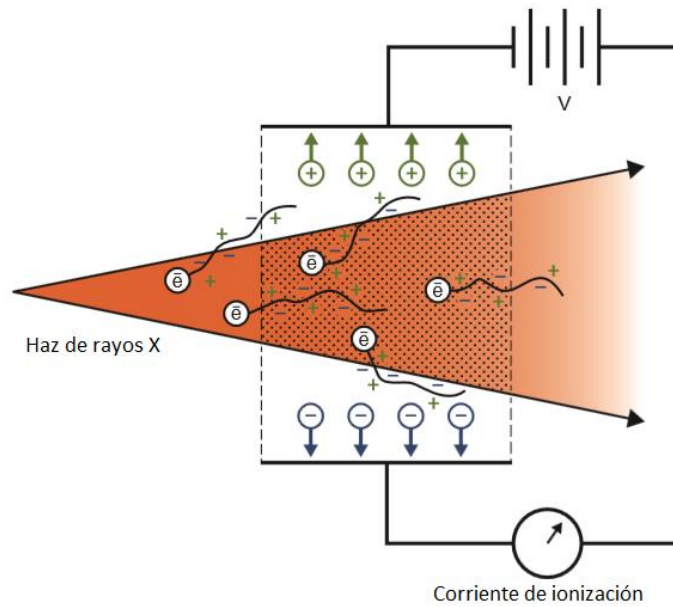


Figura 1.6. Diagrama del funcionamiento de una cámara de ionización (Khan 2003).

Los electrones liberados por los rayos X pueden emitir la energía que estos les transmitieron en forma de fotones (radiación de frenado) o pueden ionizar o excitar otras partículas cargadas en el volumen de aire. La energía emitida en forma de fotones es llamada kerma de radiación K_r y a la energía que se haya gastado en producir ionizaciones o excitaciones se le llama kerma de colisión K_c , siendo el kerma la suma del kerma de radiación y el de colisión.

Si en el volumen de aire existe equilibrio de partícula cargada, es decir, si para cada partícula cargada que sale del volumen de interés con una cierta energía cinética, existe otra partícula idéntica y con la misma energía cinética que entra en el volumen, entonces en dicho volumen la dosis absorbida es igual al kerma de colisión (Khan 2003).

1.5.2 Películas radiocrómicas

Las películas radiocrómicas son una herramienta disponible para realizar estudios dosimétricos en la práctica clínica de la física médica desde el siglo XX (Williams y Metcalfe 2011). Su capa sensible está compuesta de una emulsión en la que están suspendidos monómeros, que al ser ionizados por la radiación reaccionan químicamente entre ellos, formando cadenas de polímeros. Dicho cambio químico trae como consecuencia cambios en las propiedades ópticas de la emulsión, ésta se oscurece y cambia de color. Entre mayor sea la energía depositada en la película por la radiación, mayor será la concentración de polímeros y el cambio en el color será más pronunciado, de tal forma que es posible establecer una relación entre la dosis de radiación que ha recibido la película y el oscurecimiento que está presente.

Las películas radiocrómicas resultan ser un dosímetro con una alta resolución espacial (hasta del orden de micras), que no requiere tratamientos químicos, con sensibilidad espectral relativamente baja y de fácil manejo.

En casos de dosimetría donde se presentan regiones de alto gradiente en la dosis y se requiere obtener curvas de isodosis o de porcentaje de dosis en profundidad (PDD por sus siglas en inglés), otros sistemas de medición diferentes a la película radiocrómica, como la cámara de ionización, no proporcionan suficiente resolución espacial (Almond et al 1999). De modo que es común que se usen películas radiocrómicas cuando se requieren distribuciones de dosis relativas en una o dos dimensiones.

El INTRABEAM presenta una disminución pronunciada de la dosis con la profundidad, lo que implica que cualquier medida sea muy sensible al posicionamiento del detector. Las cualidades descritas para las películas radiocrómicas las hacen un candidato ideal para medidas dosimétricas en el INTRABEAM. Por ello se usó la película radiocrómica Gafchromic EBT3 para los estudios dosimétricos en el presente trabajo.

1.5.2.1 Estructura de las películas radiocrómicas EBT3

Las películas Gafchromic EBT3 constan de una capa activa de 25 μm de espesor entre dos películas de poliéster de 125 μm de espesor que le sirven como base (Figura 1.7). La composición de los materiales que forman las capas se muestra en la Tabla 1.3.

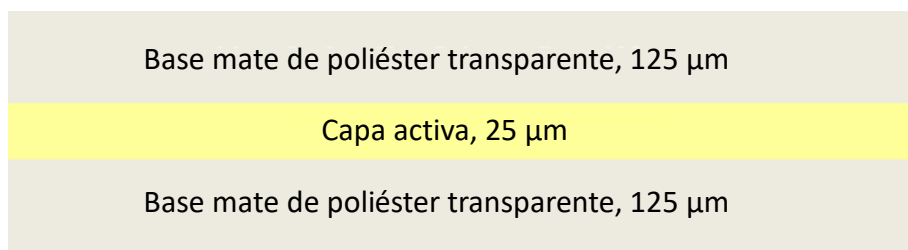


Figura 1.7. Estructura de la película radiocrómica Gafchromic EBT3 de acuerdo con el fabricante.

Tabla 1.3. Composición y estructura de las películas Gafchromic EBT3 (Palmer et al 2014).

Material	Espesor (μm)	Densidad (g/cm^3)	Porcentaje atómico (%)				
			H	Li	C	O	Al
Capa de poliéster	125	1.35	36.4	–	45.5	18.2	–
Capa activa	25	1.20	56.8	0.6	27.6	13.3	1.6

La radiación ionizante que incide en la capa activa cataliza la polimerización de sus moléculas, lo que modifica sus propiedades ópticas, aumentando su densidad óptica de forma que se puede establecer una relación entre la densidad óptica de la película y la dosis que se le impartió.

1.5.2.2 Dependencia energética de las películas radiocrómicas EBT3

El tubo de rayos X del INTRABEAM produce un haz de rayos X de baja energía (máximo potencial de aceleración de 50 kV) por lo que lo ideal sería que las películas usadas no sean dependientes de la energía para fotones con energías menores que 50 keV. En haces de baja energía los efectos de endurecimiento pueden dar lugar a grandes cambios en la energía efectiva. Se han publicado artículos donde fue probada la dependencia energética de la EBT3 con haces de fotones de energías menores que 100 keV (Brown et al 2012, Massillon et al 2012, Villarreal-Barajas y Khan 2013, Morrison et al 2014).

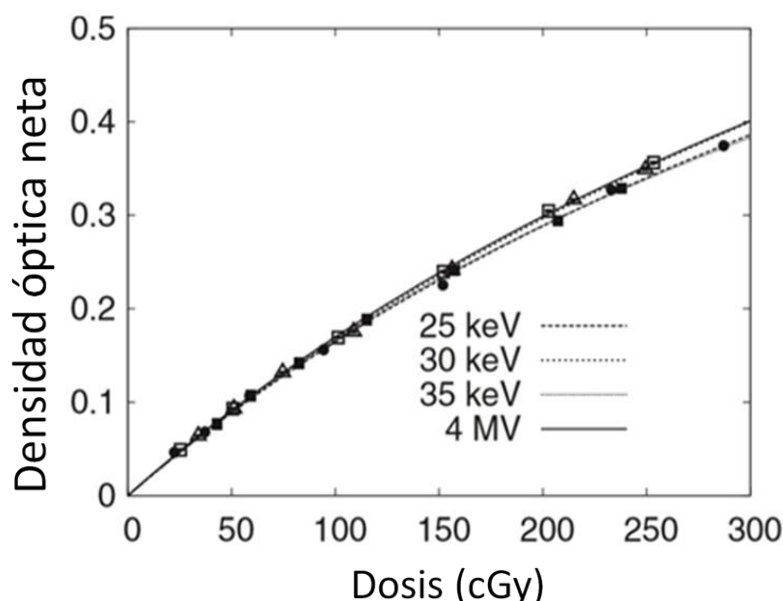
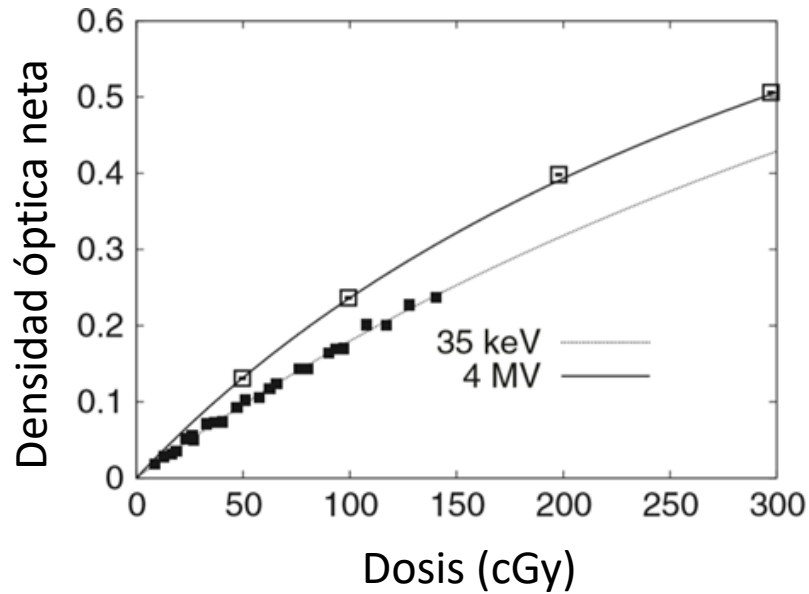


Figura 1.8. Densidad óptica neta en función de la dosis impartida a las películas Gafchromic EBT3 para haces de 25 keV (círculos), 30 keV (triángulos), 35 keV (cuadrados llenos) y 4 MV (cuadrados huecos) (Brown et al 2012).

Brown et al (2012) irradió películas Gafchromic EBT, EBT2 y EBT3, dentro de un maniquí de lucita con un haz de rayos X de 4 MV y con haces de fotones monoenergéticos de 25, 30 y 35 keV, en intervalos de dosis de 0 a 3 Gy. El autor encontró una fuerte dependencia de las películas EBT y EBT2 con la energía en un intervalo de 25 keV a 4 MV, mientras que la película EBT3 muestra una pequeña dependencia con la energía en el mismo intervalo (Figuras 1.8 y 1.9) Densidad óptica en función de la dosis impartida: a) modelo EBT para haces de 35 keV (cuadrados llenos) y 4 MV (cuadrados huecos), b) modelo EBT2 para haces de 25 keV (círculos), 30 keV (triángulos), 35 keV (cuadrados llenos) y 4 MV (cuadrados huecos) (Brown et al 2012).

a)



b)

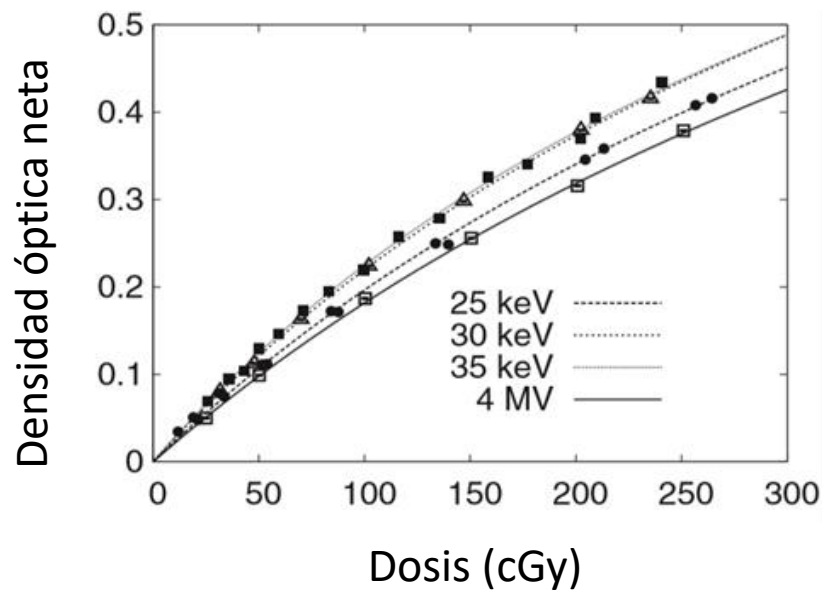


Figura 1.9. Densidad óptica en función de la dosis impartida: a) modelo EBT para haces de 35 keV (cuadrados llenos) y 4 MV (cuadrados huecos), b) modelo EBT2 para haces de 25 keV (círculos), 30 keV (triángulos), 35 keV (cuadrados llenos) y 4 MV (cuadrados huecos) (Brown et al 2012).

Massillon et al (2012) investigó la dependencia energética, en los tres canales de color de la película EBT3: rojo, verde y azul (RGB), irradiándola en aire con haces de rayos X

producidos con un tubo de rayos X funcionando a 50 kV y con un LINAC funcionando a 6 MV y 15 MV (Figura 1.10) en un intervalo de dosis entre 0.5 Gy y 32.0 Gy.

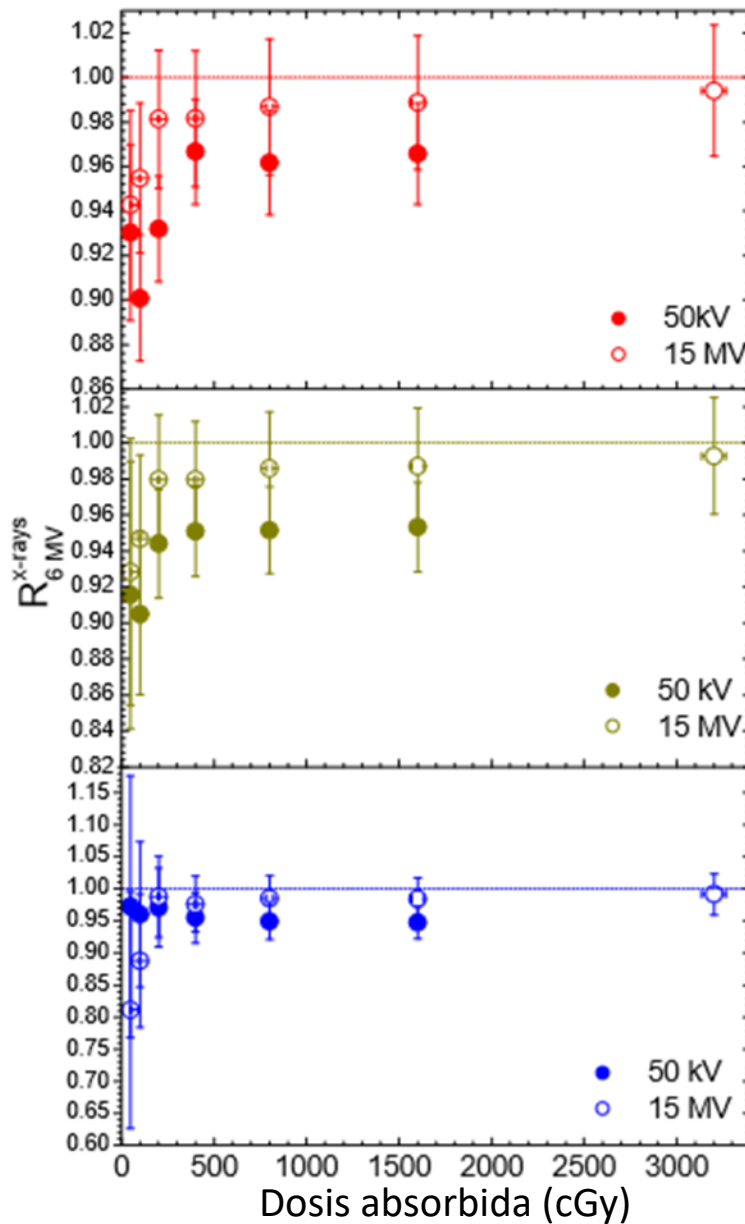


Figura 1.10. Respuesta relativa de la película EBT3 (comparada con el haz de 6 MV) en función de la dosis para haces de 50 kV y 15 MV en los tres canales de color (Masillon et al 2012).

Los autores encontraron que la respuesta depende débilmente de la energía para haces de 6 MV a 15 MV y una variación de más del 11% en la densidad óptica para el haz de rayos X de 50 kV respecto al haz de 6 MV. Los resultados encontrados por Masillon et al (2012) difieren, para haces de baja energía, con los encontrados por Brown et al (2012).

Por otro lado, Villarreal-Barajas y Khan (2013) pusieron a prueba la película EBT3, en la superficie de un maniquí de agua líquida, con haces de rayos X de energías en el intervalo de 70 a 300 kV, de 6 MV, 18 MV y para ^{60}Co usando un maniquí de agua plástica para dosis de 0.5 a 4.0 Gy, señalando que las diferencias entre las respuestas de las películas disminuyen entre mayor sea la energía del haz y conforme aumenta la dosis impartida (Figura 1.11). Según sus resultados, usando una calibración con ^{60}Co para el canal rojo puede dar como resultado hasta un 22% de subestimación de la dosis administrada para haz de 70 kV. Sin embargo, las respuestas relativas de las películas para una dosis de 1 Gy o menores son consistentes para energías del orden de keV. Esta diferencia de resultados respecto a Brown et al (2012) podría deberse a que el lote usado por Villarreal-Barajas y Khan (2013) es menos equivalente al agua que el usado por Brown et al (2012) (Villarreal-Barajas y Khan 2013).

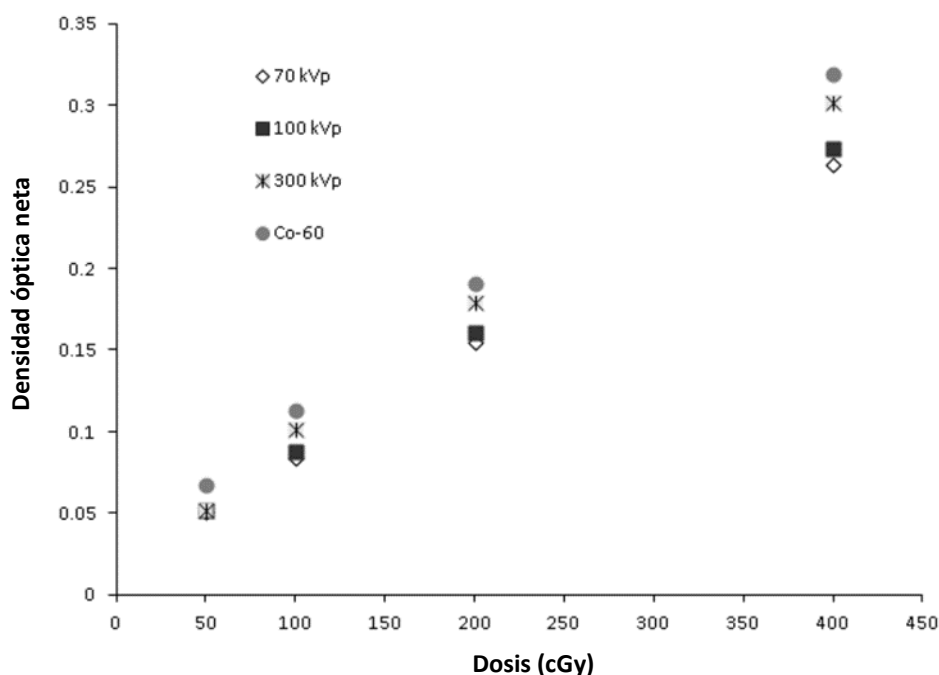


Figura 1.11. Densidad óptica neta en función de la dosis para el canal rojo de la película Gafchromic EBT3 (Villarreal-Barajas y Khan 2013).

En cambio, Morrison et al (2014) usaron la película EBT3 con un maniquí de agua plástica con haces de rayos X de 75 kV, 200 kV y con una fuente de ^{125}I (28 keV). Las irradiaciones se realizaron en intervalos de dosis entre 13.0 y 37.5 Gy. Encontraron que la dependencia energética es significativa para fuentes de ^{125}I si la película se calibra para 6 MV (Figura 1.12), y se recomienda que las calibraciones deben realizarse con una fuente de baja energía si se pretende usar las películas para medir dosis en braquiterapia.

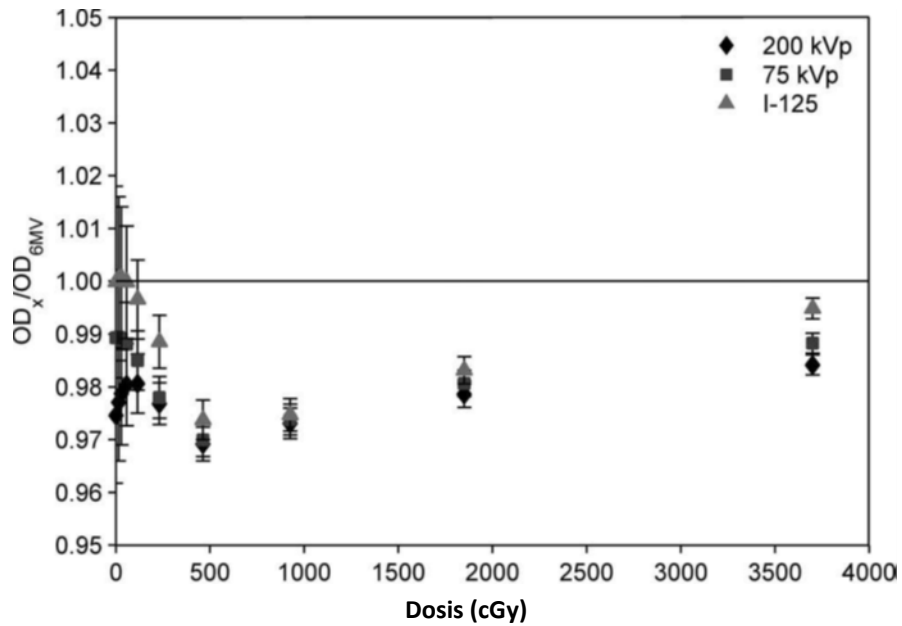


Figura 1.12. Densidad óptica relativa de la película EBT3 (6 MV) en función de la dosis (Morrison et al 2014).

Sus resultados muestran que, para dosis mayores a 2 Gy, hay una dependencia energética de a lo más 3% y que disminuye ligeramente conforme aumenta la dosis. La dependencia energética que encontraron es similar a la encontrada por Brown et al (2012) y menor a la encontrada en otros estudios. Se sugiere que la dependencia energética de la película depende para cada lote.

Capítulo 2 Materiales y métodos

Para garantizar la efectividad y seguridad de los equipos diseñados para impartir tratamientos de radioterapia, incluyendo a los equipos de radioterapia intraoperatoria, estos deben de pasar por estrictas pruebas de control de calidad. El INTRABEAM incluye un protocolo e infraestructura instrumental para realizar pruebas de control de calidad, donde se evalúa la salida de radiación, la alineación de la sonda e isotropía (Eaton 2012). Sin embargo, es aconsejable contar con métodos para evaluar el equipo que sean independientes a los provistos por el fabricante. Actualmente se cuenta con guías de garantía de calidad para equipos de radioterapia de kilovoltaje, pero el INTRABEAM posee una geometría diferente. En éste, los rayos X son emitidos desde el extremo de una sonda en una distribución isotrópica y se atenúan rápidamente al atravesar el tejido (Ebert y Carruthers 2003).

Debido a la rápida atenuación de los rayos X en la radioterapia intraoperatoria existe un gradiente de dosis muy pronunciado cerca de la superficie del aplicador (Ebert y Carruthers 2003). Por esta razón, es de gran importancia contar con técnicas dosimétricas que permitan medir dosis con una alta resolución espacial. Las ventajas de las películas radiocrómicas es que son capaces de proveer una alta resolución espacial, además de tener una composición cercana a tejido equivalente y poder adquirir lecturas casi continuas en dos dimensiones.

2.1 Película radiocrómica Gafchromic EBT3

La película seleccionada para medir la distribución de dosis fue la Gafchromic EBT3 Lote 05011702, fabricada por Ashland Specialty Ingredients (NJ 08807, USA). Las características técnicas de esta película se muestran en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1. Características técnicas de la película Gafchromic EBT3 de acuerdo al fabricante.

Rango dinámico	0.1 a 20.0 Gy
Rango óptimo	0.1 a 10.0 Gy
Dependencia energética	Mínima en el intervalo de 100 keV a MV
Densidad	Cercano a tejido equivalente
Resolución espacial	Hasta 25 μm
Sensibilidad térmica	Estable hasta 60 $^{\circ}\text{C}$

Estudios previos (sección 1.5.2.2) sugieren la necesidad de estudiar la dependencia en energía de la EBT3 para la calibración de las mismas; es decir, es importante considerar la calidad del haz de rayos X producido por el INTRABEAM.

2.1.1 Lectura de las películas radiocrómicas EBT3

Las películas se cortaron al menos 24 h antes de ser irradiadas para permitir que se corrigieran posibles deformaciones. Siguiendo el protocolo de medición de 24 horas (Cheung et al 2005), una vez irradiadas las películas se guardaron en un lugar a salvo de la luz y temperaturas superiores a los 60 °C, durante al menos 24 h antes de ser digitalizadas. Se marcaron las películas para preservar su orientación durante la digitalización y se usaron plantillas de cartulina negra mate para colocar las películas en el escáner de una manera reproducible.

La digitalización se llevó a cabo con un escáner Epson Perfection V600 (Tabla 2.2), usado en modo de transmisión, 48 bits RGB, resolución de 300 ppp y sin ninguna corrección post procesamiento.

Tabla 2.2. Especificaciones técnicas del escáner Epson Perfection V600.

Tipo de escáner	Plano en color
Dispositivo fotoeléctrico	Sensor de línea CCD en color
Píxeles efectivos	54400 × 74880 píxeles a 6400 ppp
Tamaño de documento	<ul style="list-style-type: none"> • Reflectante: 216 × 297 mm (8,5 × 11,7 pulg.) • Transparente: Tira de película de 35 mm: 12 fotogramas a la vez Diapositivas de 35 mm: hasta 4 diapositivas a la vez Formato multimedia de 6 cm: hasta 22 cm
Resolución del escaneo	6400 ppp (principal) 9600 ppp con Micro Step (sub)
Resolución de salida	de 50 a 6400, 9600 y 12800 ppp (de 50 a 6400 ppp en incrementos de 1 ppp)
Datos de imagen	16 bits por píxel por color: rojo, verde y azul (RGB por sus siglas en ingles)
Interfaz	Un puerto USB/USB de alta velocidad
Fuente de luz	LED blanco, LED infrarrojo

La densidad óptica neta (DON) y su incertidumbre asociada (σ_{DON}) se obtuvieron mediante las siguientes fórmulas:

- Densidad óptica neta

$$DON = \log_{10} \frac{I_{ne}}{I_e} \quad (2.1)$$

- Incertidumbre asociada

$$\sigma_{DON} = \frac{1}{\ln(10)} \sqrt{\frac{(\sigma_{I_{ne}})^2}{I_{ne}^2} + \frac{(\sigma_{I_e})^2}{I_e^2}} \quad (2.2)$$

Donde I_{ne} y $\sigma_{I_{ne}}$ son respectivamente los valores medios de pixel (VMP) y las desviaciones estándar de los valores de pixel (DTP) medidas en el canal rojo en la película testigo (0 Gy de dosis), mientras I_e y σ_{I_e} son sus equivalentes para las películas irradiadas. Los VMP y DTP se midieron con ayuda del software de análisis de imágenes ImageJ con una zona de interés (ROI) (ver sección 2.5.1) (ImageJ 1.50i).

En las definiciones anteriores es necesario tener en todo momento una película EBT3 de referencia o testigo, la cual se tuvo cuidado de cortar y mantener en el grupo de películas irradiadas para cada experimento.

2.2 Cámaras de ionización

Como ya se mencionó en la sección 1.4.2, el equipo de radioterapia INTRABEAM requiere que se realicen, antes de cada sesión de tratamientos, pruebas de control de calidad en las que se evalúa entre otros rubros la tasa de dosis de salida. Para medir la tasa de dosis el INTRABEAM es provisto con una cámara de ionización para bajas energías PTW 23342.

Las películas radiocrómicas ofrecen varias ventajas para realizar dosimetría, pero su respuesta no es lineal y puede variar entre películas de distintos lotes. Resulta por lo tanto indispensable su calibración. La calibración de las películas se realizó con ayuda de una cámara de ionización PTW 34069. Las características de las dos cámaras de ionización PTW 23342 y PTW 34069 se resumen en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Características técnicas de las cámaras de ionización usadas en este trabajo.

Cámara de ionización	Haz de referencia	Volumen sensible (cm ³)	Fecha de calibración	Temperatura de referencia (K)	Presión de referencia (hPa)	N _k (Gy/C)/ N _s (R/C)
PTW 34069	28 kV, Ánodo de W, Filtro 0.7 mm Al	6.00	25/08/2017	293.2	1013.25	4.323×10 ⁶ [Gy/C]
PTW 23342	30 kV, CHR 0.37 mm Al	0.02	20/02/2015*	295.2	1013.25	1.040×10 ⁹ [Gy/C]
			19/11/2018*	295.2	1013.25	1.038×10 ⁹ [Gy/C]
			07/02/2017**	295.2	1013.25	1.113×10 ¹¹ [R/C]

*Cámaras del equipo INTRABEAM del hospital A, con dos calibraciones distintas.

**Cámara del equipo INTRABEAM del hospital B.

2.3 Calidades del haz del INTRABEAM

Se ha reportado en la literatura los espectros de los rayos X producidos por la sonda del INTRABEAM a 50 kVp sin aplicador; entre estos reportes se encuentran las medidas experimentales de Eaton (2012) y el espectro calculado utilizando una simulación Monte Carlo (MC) de Nwankwo et al (2013). Estos espectros se muestran en la Figura 2.1. en los que se puede observar que el espectro medido de Eaton (2012) tiene una estructura muy diferente a la que se reporta usando MC y con baja resolución.

El interés de esta tesis se concentró en el uso de dos aplicadores, el más pequeño de 1.5 cm de diámetro y el de 3.5 cm de diámetro.

La estructura de los aplicadores del INTRABEAM es tal que, dependiendo del diámetro, cuentan con distintos espesores de aluminio y polieterimida (Tabla 2.4). Por lo que es de esperar que la energía efectiva del campo de radiación sea distinta a la superficie de cada aplicador.

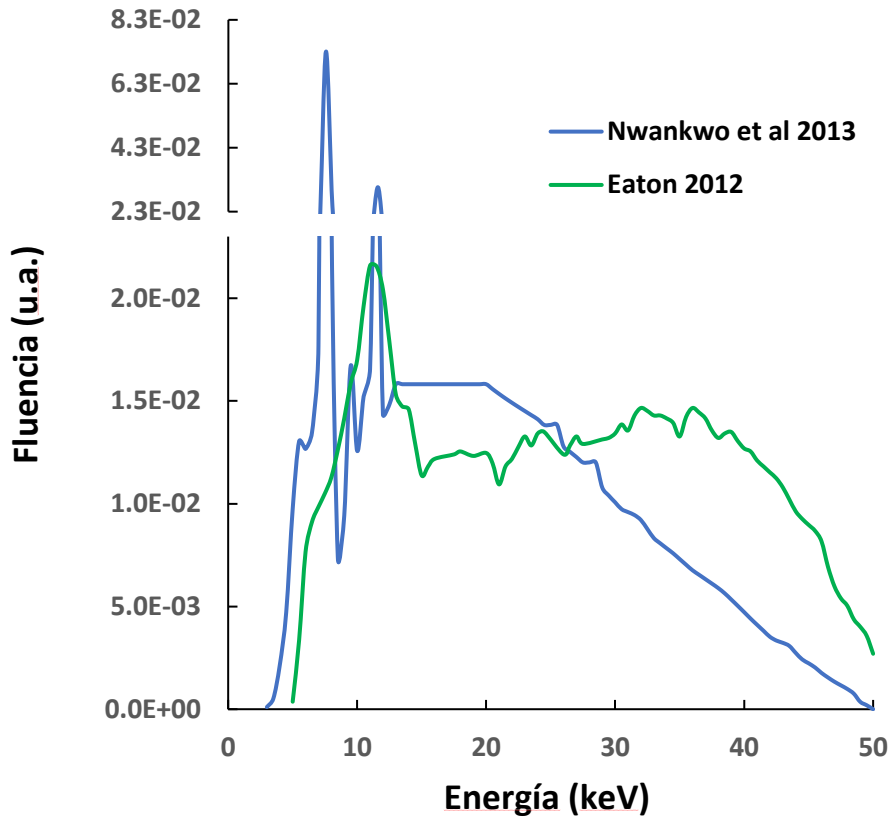


Figura 2.1. Espectro del INTRABEAM sin aplicador, medido (Eaton 2012) y simulado (Nwankwo et al 2013).

Eaton y Duck (2010) reportaron la estructura de aplicadores de diferentes diámetros a partir de tomografías computarizadas, las cuales se muestran en la Figura 2.2. (primera columna). Se puede observar que la resolución espacial de las imágenes no es suficiente para determinar con precisión el espesor de las diferentes capas que forman parte de su estructura, debido al efecto parcial de volumen. Con el propósito de determinar la estructura se procedió a realizar un estudio de microCT al aplicador de 1.5 cm de diámetro en el Laboratorio de Imágenes Biomédicas (LIBi) del Instituto de Física de la Universidad Nacional Autónoma de México (IFUNAM) y una radiografía al de 3.5 cm de diámetro¹. Estas imágenes se muestran en la Figura 2.2 (segunda columna). La resolución espacial de las imágenes tomográficas y planas es de 35 μm .

A partir de las estructuras mencionadas en los estudios del párrafo anterior, se presenta la Tabla 2.4.

¹ No fue posible hacer un estudio microCT de este aplicador debido a que el campo de vista no lo cubría.

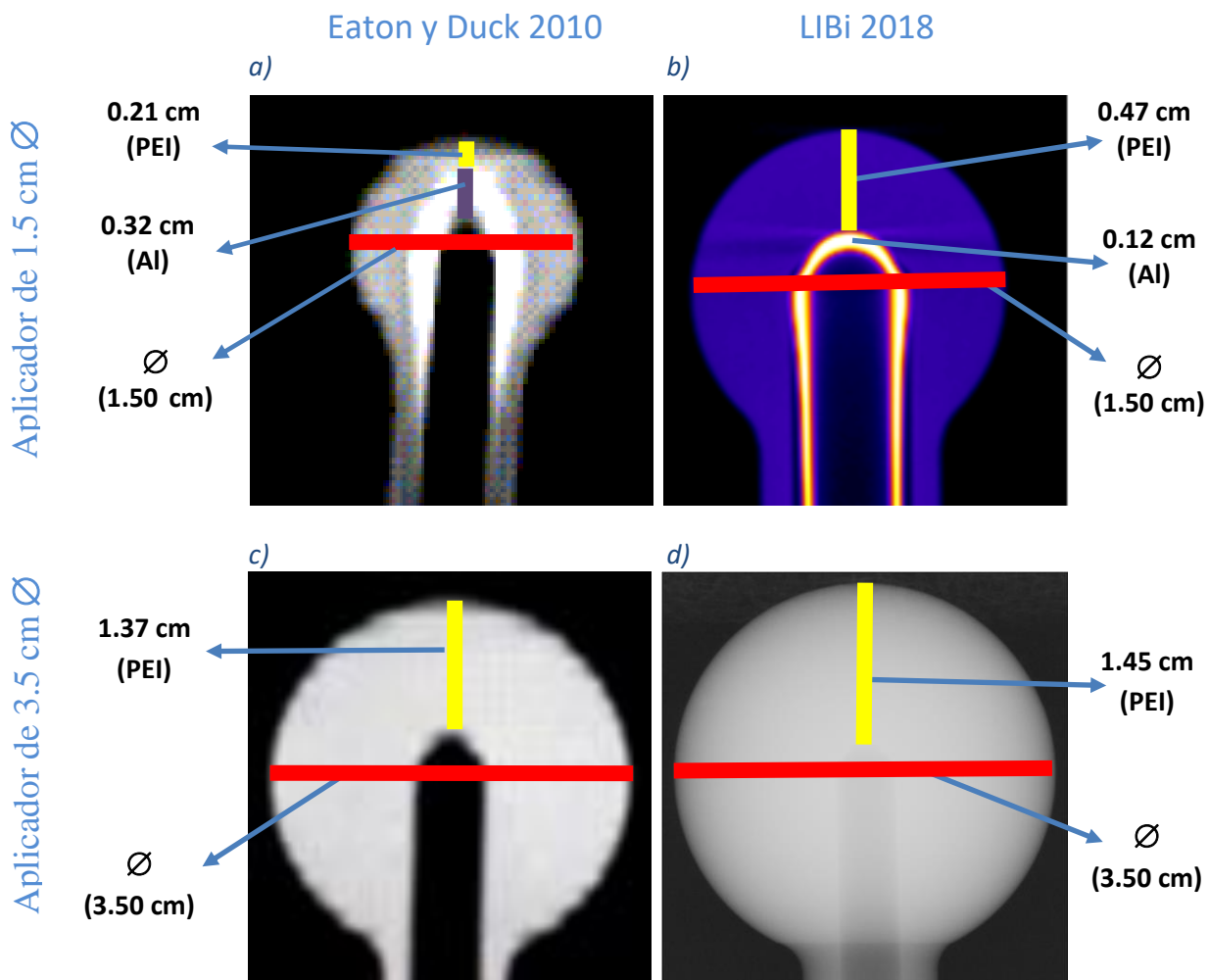


Figura 2.2. a) Tomografía del aplicador de 1.5 cm de diámetro publicada por Eaton y Duck 2010, b) Microtomografía del aplicador de 1.5 cm tomada en el LIBi, IFUNAM, c) Tomografía del aplicador de 3.5 cm de diámetro publicada por Eaton y Duck 2010, d) Radiografía del aplicador de 3.5 cm tomada en el LIBi, IFUNAM. En estas imágenes se pueden apreciar los espesores de aluminio y polieterimida.

Tabla 2.4. Espesores de PEI y Al en los aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro.

Diámetro aplicador (cm)	Fuente de los datos	Espesor de PEI (cm)	Espesor de Al (cm)
1.5	LIBi 2018	0.47	0.12
	Eaton y Duck 2010	0.21	0.32
3.5	LIBi 2018	1.45	0.00
	Eaton y Duck 2010	1.37	0.00

Es evidente de estos datos, que la estructura del aplicador de 1.5 cm de diámetro es diferente dependiendo de la fuente de los datos. También observamos la alta calidad del estudio microCT de este aplicador, debido a la alta resolución espacial que se consigue.

Sabiendo cuales son las dimensiones de las capas internas de los aplicadores y mediante los coeficientes lineales de atenuación obtenidos del Instituto Nacional de Patrones y Tecnología (NIST por sus siglas en inglés), se calculó la atenuación del campo de radiación hasta alcanzar la superficie del aplicador, es decir, se obtuvo una estimación del espectro de rayos X al salir de los aplicadores. La exposición que produciría los espectros en un volumen de aire, se obtuvo calculando por separado la exposición con la que contribuirían las fluencias de fotones con energías desde los 3.0 keV hasta los 50.0 keV en intervalos de 0.5 keV.

La exposición con la que contribuirían los fotones de una dada energía se calculó mediante las siguientes relaciones (Beutel et al 2000):

$$X(E) = Z(E) \quad (2.3)$$

$$Z(E) = a + \frac{c}{E^2} + b\sqrt{E}\ln(E) \quad (2.4)$$

Donde:

- E es la energía en keV.
- X(E) es la exposición en mR.
- Z(E) es la exposición por fluencia en unidades de (mR mm²) /fotones.
- a=-5.023290717769674x10⁻⁶.
- b=1.810595449064631x10⁻⁷.
- c = 0.008838658459816926.

Las gráficas resultantes de exposición en función de la energía se muestran en las Figuras 2.3 y 2.4. Los valores se normalizaron para que su área bajo la curva fuera la unidad.

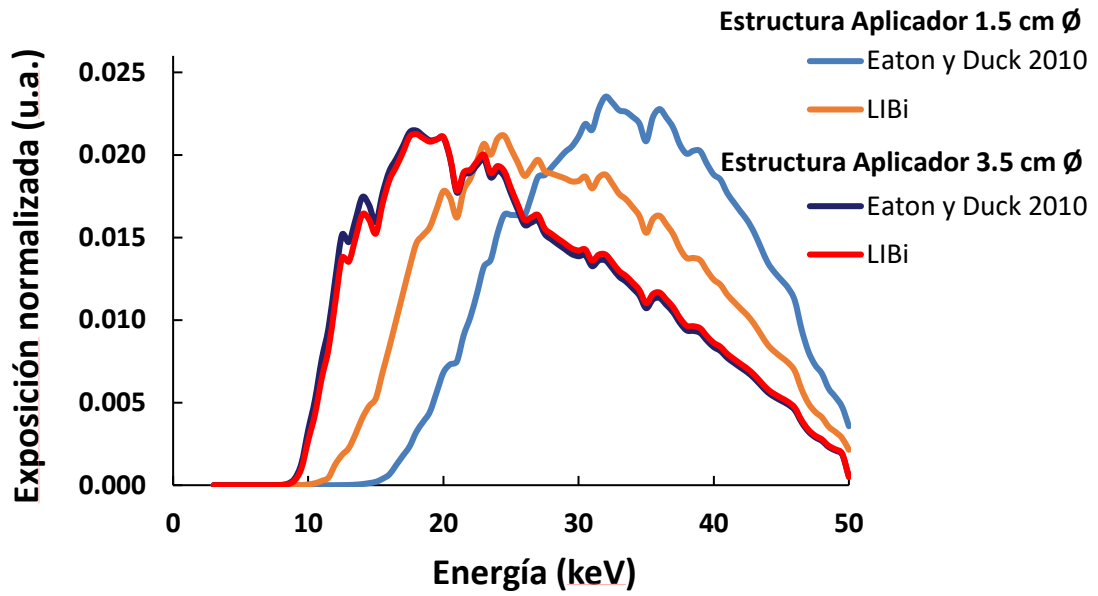


Figura 2.3. Exposición en función de la energía, derivada del espectro reportado por Eaton 2012 (Figura 2.8), al considerar la estructura interna de los aplicadores de 1.5 cm y 3.5 cm de diámetro de acuerdo con lo reportado por Eaton y Duck 2010 y las microtomografías obtenidas en el LIBi.

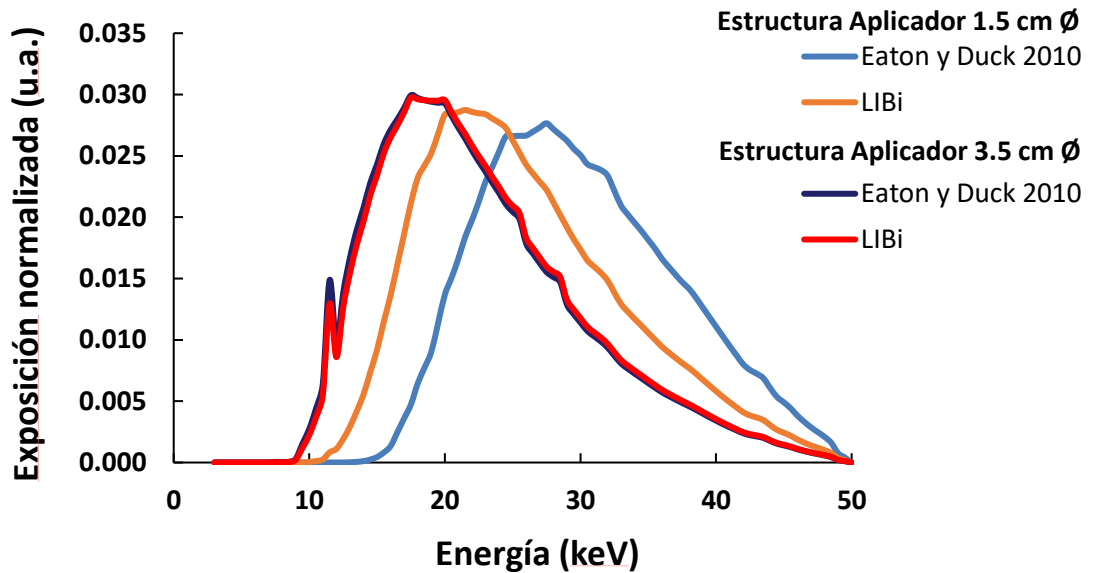


Figura 2.4. Exposición en función de la energía, derivada del espectro reportado por Nwankwo et al 2013, al considerar la estructura interna de los aplicadores de 1.5 cm y 3.5 cm de diámetro de acuerdo con lo reportado por Eaton y Duck 2010 y las microtomografías obtenidas en el LIBi.

Estas curvas de exposición se compararon con las curvas de exposición generadas por los espectros de rayos X con los que se calibraron las películas EBT3 (Sección 2.4.1).

A partir de los espectros mostrados obtenidos se aplicó un método iterativo para obtener sus capas hemirreductoras (CHR).

De las CHR es posible calcular el coeficiente lineal de atenuación que tendría un haz monoenergético que presente la misma CHR mediante la siguiente relación:

$$\mu = \frac{\ln(2)}{\text{CHR}} \quad (2.5)$$

Donde μ es el coeficiente lineal de atenuación de un haz monocromático para aluminio y la energía de éste es la energía efectiva del haz.

Las energías efectivas resultantes varían de acuerdo con qué espectro y aplicador se considere, siendo considerablemente distintos entre sí (Tabla 2.5). Estas diferencias deben de ser consideradas al momento de elegir el haz para realizar la calibración de las películas radiocrómicas.

Tabla 2.5. Energías efectivas de los espectros de los campos de radiación emitidos por el INTRABEAM a la superficie del aplicador.

Espectro de salida de la sonda	Aplicador		CHR (mm de Al)	E _{ef} (keV)
	∅ (cm)	Estructura		
Nwankwo et al 2013	1.5	Eaton y Duck 2010	2.15	29.0
	1.5	LIBi	1.30	24.3
	3.5	Eaton y Duck 2010	0.83	20.4
	3.5	LIBi	0.86	20.8
Eaton 2012	1.5	Eaton y Duck 2010	2.88	33.0
	1.5	LIBi	2.05	28.3
	3.5	Eaton y Duck 2010	1.23	23.8
	3.5	LIBi	1.27	24.0

Para el aplicador de 1.5 cm de diámetro, las energías efectivas a la superficie están en el intervalo de 24.3 a 33 keV, mientras que para el aplicador de 3.5 cm de diámetro están en el intervalo de 20.4 a 24.0 keV.

Dado que los espectros de rayos X calculados a partir de la publicación de Eaton 2012 fueron adquiridos con poca precisión y a que la estructura de los aplicadores reportados por Eaton y Duck 2010 presentan efectos parciales de volumen que imposibilitan medir los espesores de sus capas internas de manera confiable, se decidió utilizar de aquí en adelante los espectros de rayos X reportados por Nwankwo et al (2013) provenientes de la sonda y la estructura de los aplicadores determinada en el Laboratorio de Imágenes

Biomédicas. Por lo que, las energías efectivas a la superficie se considerarán de 24.3 y 20.8 keV para los aplicadores de 1.5 cm de diámetro y 3.5 cm de diámetro, respectivamente.

2.4 Tubo de rayos X Oxford Instruments Jupiter 5000

Para mitigar los efectos de la dependencia energética de la película EBT3 es necesario realizar la calibración con un haz lo más parecido posible al emitido por el INTRABEAM, por lo que se decidió realizar la calibración con un tubo de rayos X que opere con el mismo voltaje y con un ánodo de material lo mas cercano al material del blanco del INTRABEAM (oro).

El haz con el cual se calibraron las películas EBT3 fue producido por un tubo de rayos X Oxford Instruments, modelo Jupiter 5000 (Figura 2.5). Este tubo cuenta con un ánodo de tungsteno (tamaño de la mancha focal de 50 μm) y opera con un voltaje máximo de 50 kV con una corriente máxima de 1.5 mA.



Figura 2.5. Tubo de rayos X Oxford Instruments modelo Jupiter 5000.

2.4.1 Calidad de haz del tubo Jupiter 5000

Para determinar la calidad del haz emitido por el tubo de rayos X Jupiter 5000 se realizaron medidas de CHR, operando con el voltaje y corriente máximo. Durante esta prueba se interpusieron distintos espesores de aluminio ultra puro entre la salida del tubo de rayos X (TRX) y una cámara de ionización PTW 34069 (especificaciones técnicas descritas en la Tabla 2.3), la cual registró la tasa de kerma en aire como función del espesor de Al (Figura 2.6). Con base en base en los resultados obtenidos y considerando que el voltaje de operación era de 50 kV y el blanco de W, se calculó mediante un método iterativo (Martínez-Dávalos 2018) el espectro emitido por el tubo de rayos X (Figura 2.7).

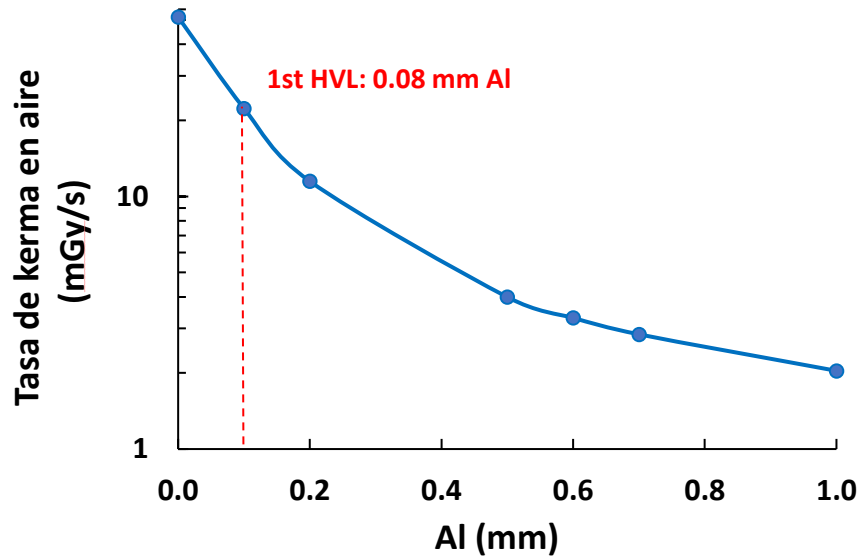


Figura 2.6. Tasa de kerma en aire en función del espesor de Al interpuesto en la trayectoria del haz del tubo Jupiter 5000.

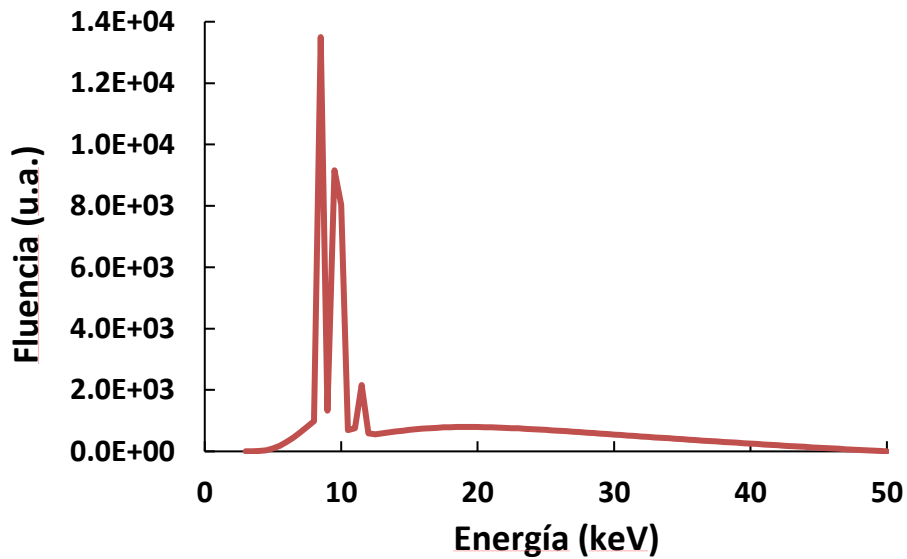


Figura 2.7. Espectro del tubo de rayos X Jupiter 5000 calculada a partir de los resultados del experimento de CHR.

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 2.5, a la salida del aplicador de 3.5 cm de diámetro los campos de radiación tienen una energía efectiva cercana a 21.0 keV y para el aplicador de 1.5 cm es del orden de 24.0 keV. Para lograr que la energía efectiva del haz emitido por el TRX Jupiter 5000 tuviera una energía efectiva del mismo orden a las del INTRABEAM se le añadieron filtros de Al ultra puro, con lo que se obtuvo un haz con

una energía efectiva de 22.3 keV con un filtro de 1.0 mm y de 25.8 keV con un filtro de 2.0 mm.

Los dos espectros considerados para predecir el comportamiento del INTRABEAM difieren entre sí. Lo mismo ocurre al considerar la estructura interna de los aplicadores. A estas energías, una diferencia en la energía efectiva del orden de 1 keV o menor podría tener influencia en la densidad óptica adquirida por la película y el contar con haces de 22.3 keV y 25.8 keV no garantizan que se pueda despreciar la dependencia energética.

Para identificar una posible dependencia en energía en las películas radiocrómicas se realizaron dos calibraciones adicionales:

- a) Utilizando un haz de muy baja energía efectiva, producido con el TRX Jupiter 5000 con los mismos valores de voltaje y corriente, pero usando un filtro añadido de 0.3 mm de Al ($E_{ef} = 13.7$ keV) (Tabla 2.6). Las gráficas de exposición en función de la energía, correspondientes a los haces generados por el TRX Jupiter al añadirle filtros de 0.3, 1.0 y 2.0 mm de Al se muestran en la Figura 2.15.

Tabla 2.6. Energías efectivas de los haces del TRX Jupiter 5000 usados para la calibración de las películas radiocrómicas EBT3.

TRX	Filtro añadido (mm de Al)	CHR (mm de Al)	Energía efectiva (keV)	Nomenclatura usada
Jupiter 5000	0.3	0.26	13.7	J13.7keV
	1.0	1.10	22.3	J22.3keV
	2.0	1.60	25.8	J25.8keV

- b) Utilizando un haz de rayos X producido con un linac Varian CLINAC 6-X a 6 MV (Figura 2.16). El espectro de rayos X en este caso es considerablemente diferente, tal como se muestra en la Figura 2.9, pero representa un excelente ejemplo para identificar el efecto de dependencia energética de las películas radiocrómicas EBT3. En este caso la energía promedio del haz a superficie es de 1.6 MeV (Konefał et al 2015).

En la misma Figura 2.8. se graficaron los espectros de los rayos X calculados a partir de los datos reportados por Nwankwo et al 2013 y la estructura de los aplicadores obtenidos en LIBI. Se puede observar que los tres espectros del TRX Jupiter 5000 abarcan los dos espectros a la salida de los aplicadores (1.5 y 3.5 cm de diámetro) por lo que se usaron estas tres calidades de haz para la calibración.

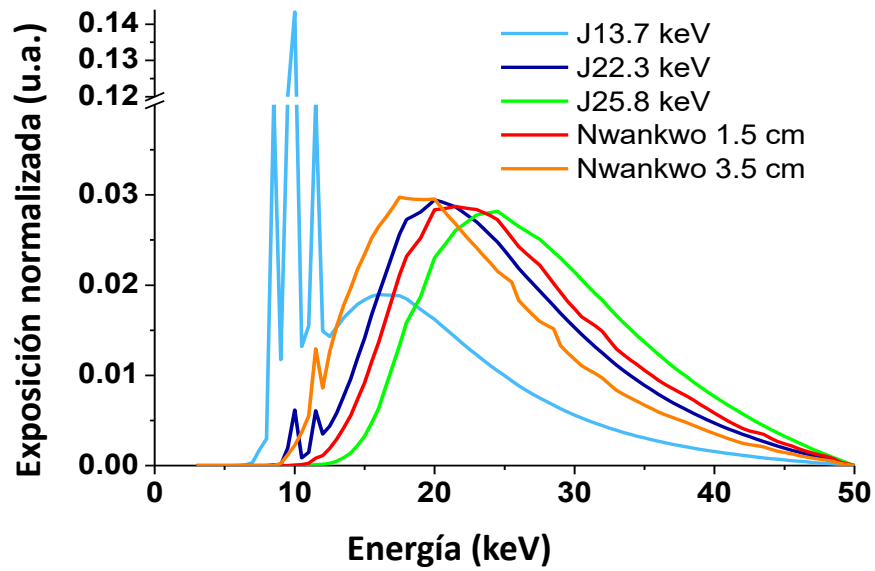


Figura 2.8. Gráficas de exposición en función de la energía de los espectros del TRX Jupiter 5000 con distintos filtros de Al y del INTRABEAM al usar aplicadores de 1.5 cm y 3.5 cm de diámetro, considerando el espectro reportado por Nwankwo et al 2013 y la estructura de los aplicadores de acuerdo a LIBi.

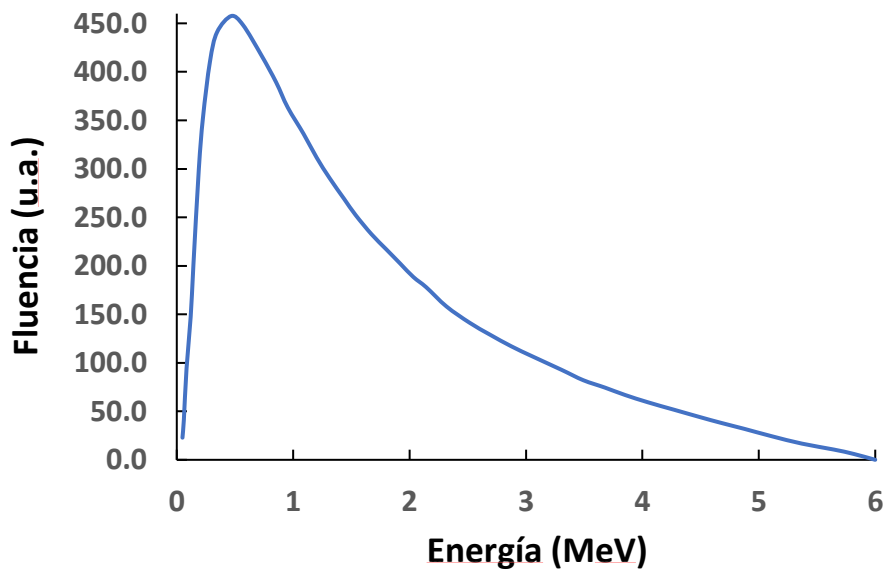


Figura 2.9. Espectro de un linac operando a 6 MV con un tamaño de campo de 10 x 10 cm (Konefał et al 2015).

2.5 Calibración de las películas radiocrómicas EBT3

2.5.1 Calibración con el tubo de rayos X OI Jupiter 5000

Para las calibraciones con el TRX Jupiter 5000, las películas fueron cortadas en cuadrados de dimensiones de 3 cm X 3 cm y fueron marcadas para determinar su orientación al momento de ser irradiadas y escaneadas. Las irradiaciones fueron en aire, en el intervalo de dosis de 0 a 23 Gy.

El haz de radiación emitido por el TRX Jupiter 5000 no es homogéneo, por lo que fue necesario encontrar la región de mayor homogeneidad en las películas y en el centro de dicha zona seleccionar nuestra zona de interés (ROI) de la que obtendríamos la densidad óptica. Además, se procuró que la cámara de ionización con la que se monitorearían las dosis suministradas fuera cubierta por el campo de radiación que generó dicha zona de mayor homogeneidad (Figuras 2.10 y Figura 2.11). La cámara de ionización fue la misma que la utilizada para las medidas de capa hemirreductora (PTW 34069) cuyas características técnicas fueron resumidas en la Tabla 2.4. La distancia entre la mancha focal y la cámara de ionización fue de 49.9 cm para asegurar que el haz cubriera toda su área.

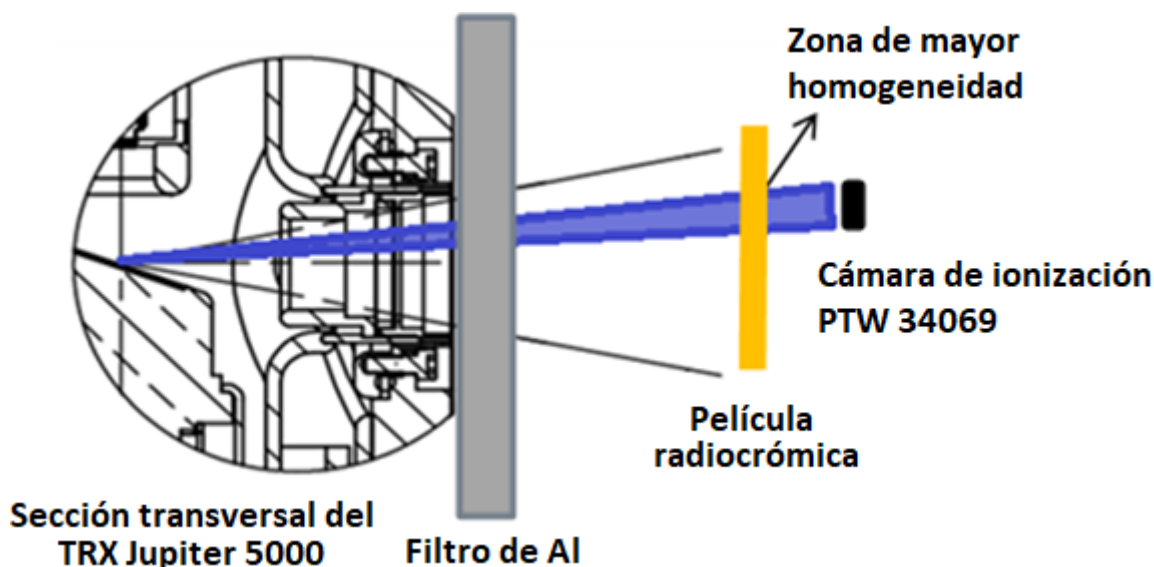


Figura 2.10. Montaje usado para la irradiación de las películas EBT3 para su calibración.

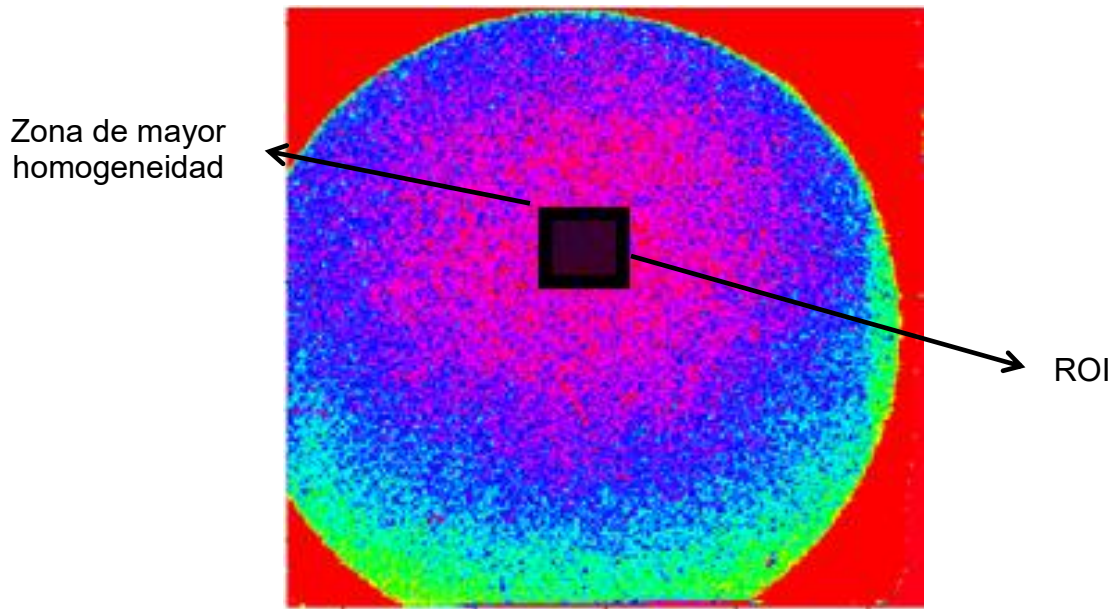


Figura 2.11. Respuesta de la película irradiada en DON, la ROI se posicionó en la zona de mayor homogeneidad.

Las medidas de la cámara de ionización, las cuales se realizaron en aire, se convirtieron a dosis en agua (D_w) de acuerdo al reporte IAEA TRS-277 que es el que establece factores de calibración basados en kerma en aire, de acuerdo al siguiente formalismo:

$$D_w = M \cdot N_k \cdot k_Q \cdot \left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{w,air} \right] \quad (2.4)$$

Donde:

M es la lectura de la cámara en aire corregida por los factores de influencia (temperatura y presión).

N_k es el factor de calibración de kerma en aire (calibración para un haz de rayos X de referencia WAVa 28).

k_Q es el factor de corrección por las diferencias entre el haz WAVa 28 y el haz emitido por el TRX Jupiter 5000. En este caso k_Q se supuso igual a la unidad.

$\left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{w,air} \right]$ es el cociente de los coeficientes másicos de impartición de energía para el haz de calibración (TRX Jupiter 5000).

La lectura de las películas irradiadas se llevó a cabo de acuerdo con lo descrito en la Sección 2.1.1. Con las densidades ópticas netas obtenidas (ecuación 2.1) se obtuvieron gráficas, para el canal rojo, de la dosis en función de la densidad óptica neta (DON) y se les ajustaron, por el método de mínimos cuadrados, funciones polinómicas de tercer grado.

2.5.2 Calibración con un acelerador lineal de 6 MV

El Varian CLINAC 6-X utilizado fue calibrado de acuerdo con el reporte IAEA TRS-398, con un tamaño de campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Las películas se colocaron posición de D_{max} dentro de un maniquí de agua plástica y se irradiaron con un haz de rayos X de 6 MV. Se impartieron desde 200 unidades monitor (UM) hasta 1800 UM en pasos de 200 UM, equivaliendo una unidad monitor a 1 cGy. Obteniendo como resultado nueve películas irradiadas de 2.0 hasta 18.0 Gy.

La Lectura de las películas irradiadas se llevó acabo de acuerdo a lo descrito en la Sección 2.1.1. Con las densidades ópticas obtenidas se trazaron gráficas, para el canal rojo, de la dosis en función de la densidad óptica neta (DON) y se les ajustaron por el método de mínimos cuadrados funciones polinómicas de tercer grado.

2.6 Evaluación del INTRABEAM

Se realizaron experimentos en cinco sesiones distintas. Cuatro sesiones se realizaron en el INTRABEAM del “hospital A” una en el 2017, una en el 2018 y dos en el 2019. La calibración del equipo INTRABEAM del hospital A ya había expirado para el 2017 y no fue recalibrado sino hasta el 2018. La quinta sesión se realizó en el INTRABEAM del “hospital B” en el 2019 con la finalidad de comparar con los resultados obtenidos en el hospital A.

Los experimentos se realizaron colocando el aplicador dentro de un contenedor que tenía una base de agua plástica de 2 cm de espesor, rodeada de agua líquida, tal como se muestra en la Figura 2.12. El agua plástica utilizada fue de la compañía Computerized Imaging Reference Systems Inc. (900 Asbury Ave Norfolk, VA 23513, USA) diseñada específicamente para su uso a bajas energías (Plastic Water Low Range, PWLR), es decir, para haces con energías desde keV hasta MeV. La película EBT3 se colocó sobre la superficie del agua plástica, asegurando su posición con un marco de plástico que la rodeaba por las orillas. El aplicador se situó hasta hacer contacto con la película, con el eje de la sonda perpendicular a la superficie.

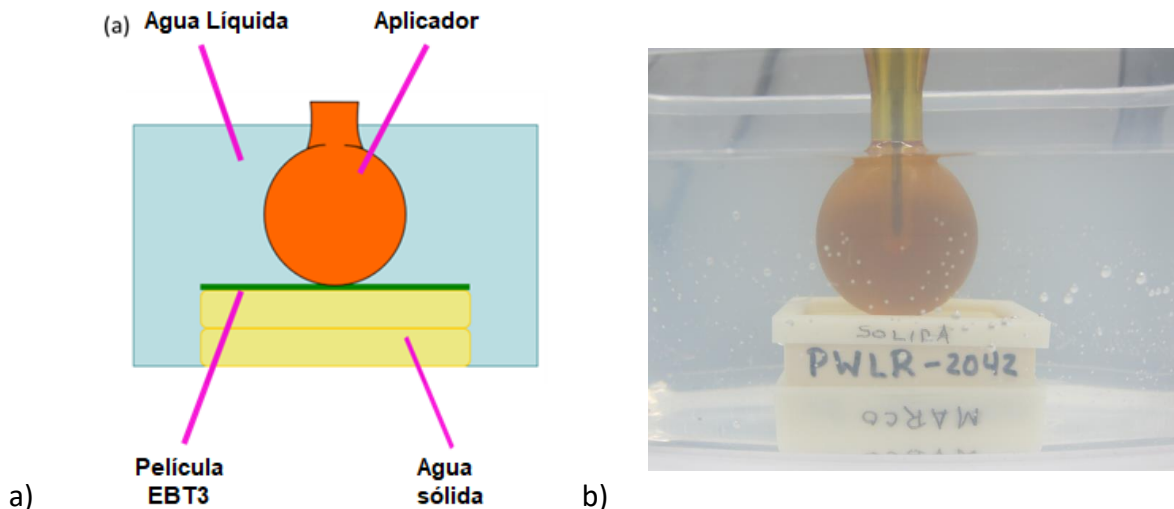


Figura 2.12. a) esquema y b) fotografía del arreglo experimental utilizado para irradiar las películas EBT3 usando como base agua plástica CIRS-PWLR. El aplicador utilizado en este caso fue el de 3.5 cm de diámetro.

Una vez irradiadas, las películas se digitalizaron siguiendo la metodología descrita en la Sección 2.1.1, y se analizaron mediante un programa desarrollado en MATLAB. Además, para corroborar que el agua plástica es efectivamente equivalente al agua líquida, en la cuarta sesión de experimentos en el hospital A se sustituyó el agua plástica por agua líquida, suspendiendo la película en agua líquida con ayuda de una estructura rígida impreso en 3D de material plástico mostrado en la Figura 2.13.

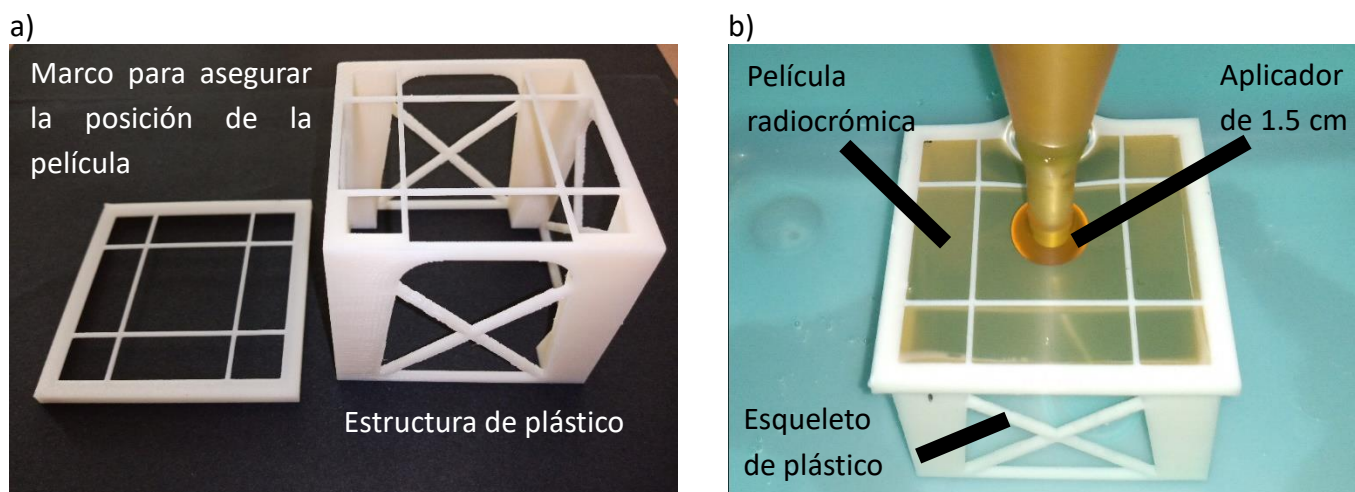


Figura 2.13. a) Estructura de plástico elaborado en el Laboratorio de Electrónica del IFUNAM b) uso de la estructura de plástico para irradiar película EBT3 con un aplicador de 1.5 cm de diámetro.

La Tabla 2.7 resume las irradiaciones en los dos equipos INTRABEAM de los hospitales A y B, considerando la sensibilidad de la película EBT3, se definieron dos dosis a la superficie del aplicador: 5 y 10 Gy.

Tabla 2.7. Resumen de las sesiones de experimentos realizadas con los equipos INTRABEAM.

Sesión de experimentos	Hospital	Aplicadores (cm)	Dosis a superficie del aplicador (Gy)	Base del maniquí	Nota: calibración INTRABEAM
1	A	1.5	5 y 10	Agua Plástica	Expirada
2	A	1.5 y 3.5	5 y 10	Agua Plástica	Expirada
3	A	1.5 y 3.5	5 y 10	Agua Plástica	Vigente
4	A	1.5 y 3.5	5 y 10	Agua Líquida	Vigente
5	B	1.5 y 3.5	5 y 10	Agua Plástica	Vigente

2.6.1 Evaluación de isotropía

Se colocaron películas de dimensiones de 5 cm x 5 cm a contacto de los aplicadores de 1.5 cm y 3.5 cm de diámetro dentro del maniquí de agua líquida y agua plástica, como se muestra en la figura 2.20 y se programó el INTRABEAM para impartir dosis de 5 y 10 Gy a la superficie del aplicador.

Como ya se mencionó, una vez digitalizadas las películas, usando un programa desarrollado con MATLAB, se obtuvieron las densidades ópticas netas y aplicando la curva de calibración de la película EBT3 se calcularon las dosis impartidas. Tal como se esperaba, las mayores densidades ópticas se alcanzaron en el punto de contacto entre el aplicador y la película, disminuyendo gradualmente conforme aumenta la distancia a dicho punto (Figura 2.14).

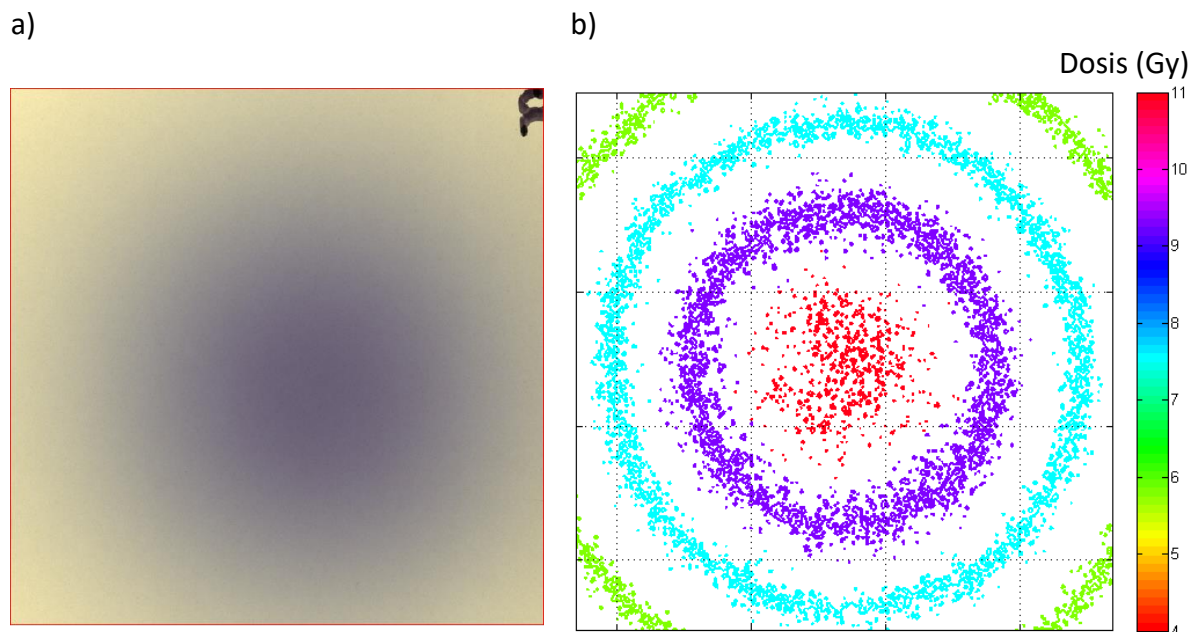


Figura 2.14. a) Película EBT3 después de ser irradiada con el INTRABEAM, b) curvas de isodosis (canal rojo) para las películas irradiadas con 10 Gy a la superficie del aplicador de 3.5 cm de diámetro.

A las curvas de isodosis obtenidas, se ajustaron funciones cónicas correspondientes a elipses. De ser isotrópico el campo de radiación generado por el INTRABEAM, las funciones que mejor se ajusten deben ser elipses con excentricidad cercana a cero y los puntos de intersección de cada elipse debe coincidir con los de las demás elipses. Es decir, las curvas de isodosis deben ser circulares y concéntricas.

2.6.2 Evaluación de la distribución de dosis

Una vez localizado el centro de las circunferencias generadas en las películas irradiadas, para la evaluación de isotropía se extrajo, se obtuvo el perfil radial de la imagen, seleccionando el centro a partir del máximo de la distribución (Figuras 2.15 y 2.16).

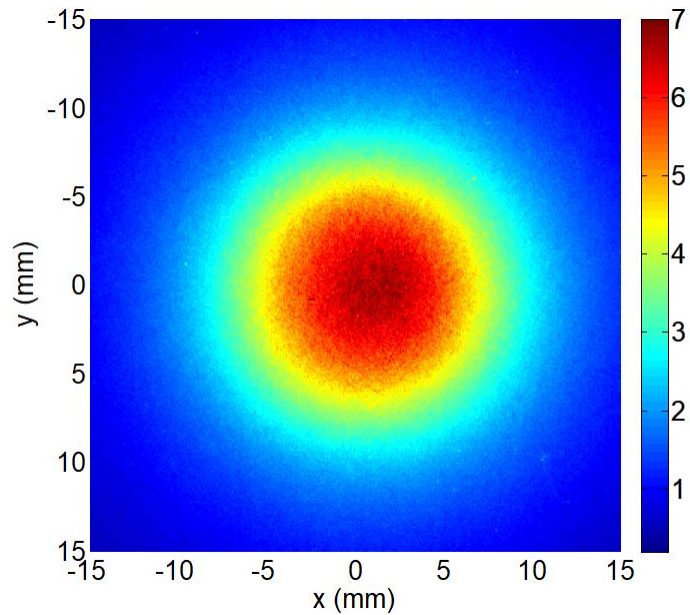


Figura 2.15. Mapa de dosis generado al irradiar una película EBT3 con un tratamiento de 5 Gy a la superficie del aplicador de 1.5 cm de diámetro.

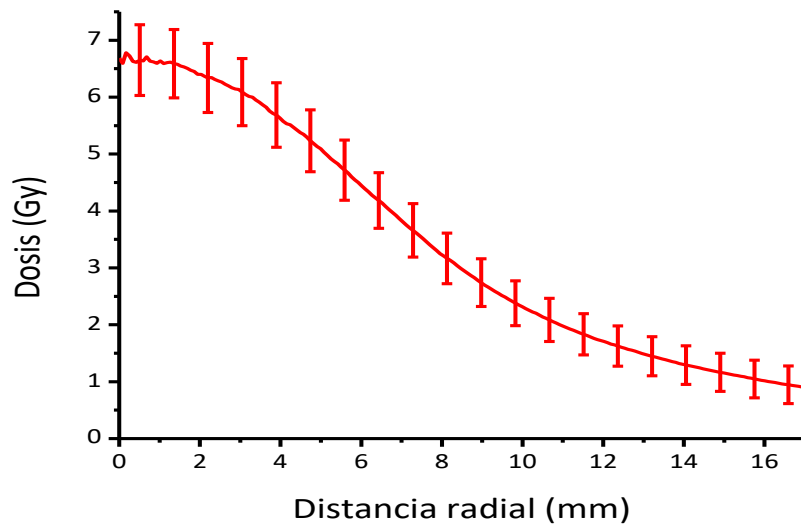


Figura 2.16. Perfil radial del mapa de dosis generado al irradiar una película con un tratamiento de 5 Gy a la superficie del aplicador de 1.5 cm de diámetro.

Al saber la dosis que correspondería a cada distancia del punto de contacto y la distancia perpendicular del blanco de oro a la película (el radio del aplicador), se pudo calcular la dosis en función de la profundidad en agua (Figura 2.17). Las curvas de dosis en función de la profundidad obtenidas se compararon con las planificadas por el INTRABEAM.

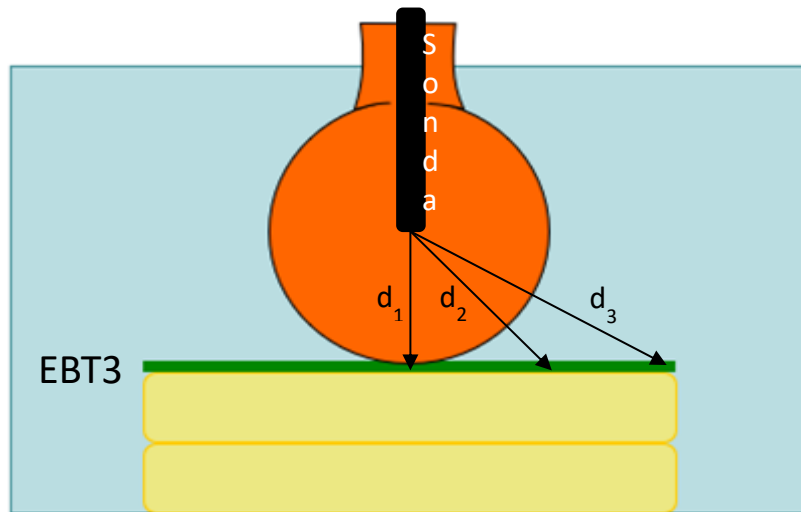


Figura 2.17. Distancias entre diferentes posiciones en la EBT3 al blanco de oro del generador de rayos X.

Capítulo 3 Resultados y discusión

3.1 Calibración de la película radiocrómica EBT3

Para tener una noción de la influencia que tiene la dependencia energética de la película EBT3 en nuestros resultados se realizaron calibraciones con tres haces generados por el TRX Jupiter 5000, con energías efectivas de 13.7, 22.3 y 25.8 keV y uno producido con un LINAC funcionando a 6 MV, siendo los haces de 22.3 keV y 25.8 keV los más parecidos a los generados por el INTRABEAM (ver Figura 2.15). Las curvas de calibración obtenidas se muestran en la Figura 3.1.

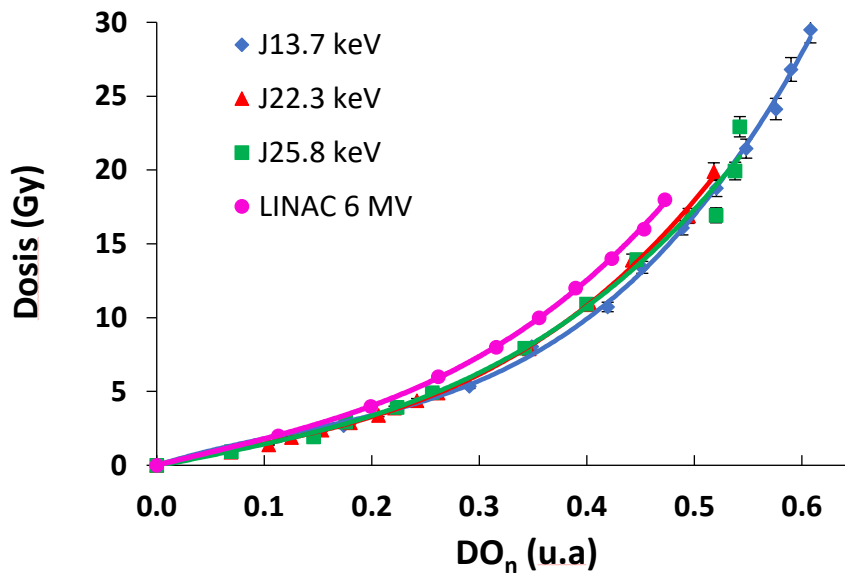


Figura 3.1. Curvas de calibración para la EBT3 en el canal rojo para haces de energías efectivas de 13.7 keV, 22.3 keV, 25.8 keV (ver Tabla 2.3) y para un haz de rayos X de 6 MV producido con un linac.

Cada curva se ajustó con un polinomio de tercer grado (ecuación 3.1), cuyos parámetros se resumen en la Tabla 3.1.

$$Dosis (Gy) = A(DO_n)^3 + B(DO_n)^2 + C(DO_n), \quad (3.1)$$

Tabla 3.1. Ajustes polinómicos obtenidos para las distintas calidades de haz.

Generador de RX	E_{ef} (keV)	Coeficientes			Coeficiente R^2	Nomenclatura usada
		A	B	C		
TRX Jupiter 5000	13.7	172.68	-64.02	22.76	0.9986	J13.7 keV
	22.3	118.06	-17.70	15.21	0.9886	J22.3 keV
	25.8	91.85	-4.57	13.99	0.9869	J25.8 keV
CLINAC 6-X	6.0 MV	114.06	-12.41	18.04	0.9968	LINAC 6 MV

Tal como se puede observar, las curvas de calibración son muy similares entre sí cuando se utilizan haces con energías efectivas de decenas de keV, lo cual no ocurre cuando se utiliza un haz de rayos X obtenido con el LINAC de 6 MV. Las curvas obtenidas con un filtro de 1.0 mm de Al ($E_{ef} = 22.3$ keV) es prácticamente idéntica a la obtenida con 2.0 mm de Al ($E_{ef} = 25.8$ keV).

Dado a la similitud de las calibraciones J22.3 keV y J25.8 keV y a que la energía efectiva del haz de rayos X producido con el TRX Jupiter 5000 con un filtro de 1 mm de Al es parecido tanto al calculado para el aplicador de 3.5 cm de diámetro como al de 1.5 cm de diámetro (Tablas 2.6 y 2.7), se seleccionó la calibración J22.3 keV como referencia para ambos aplicadores.

La curva de calibración obtenida con 0.3 mm de Al ($E_{ef} = 13.7$ keV) difiere, en algunas secciones, de las otras dos curvas obtenidas con el Jupiter 5000 hasta en aproximadamente 1 Gy. Pero al ser el espectro del Jupiter, con un filtro del 1.0 mm de Al, más parecido a los espectros usados del INTRABEAM que al del de Jupiter usando un filtro de 0.3 mm de Al se espera que el error causado por la dependencia energética sea mínimo.

3.2 Distribuciones de dosis y evaluación de isotropía

3.2.1 Dosis impartida

En esta sección se muestran los resultados obtenidos con la irradiación de las películas EBT3 en términos de curvas de isodosis (con una calibración fija, J22.3 keV) y perfiles de dosis en profundidad. Estos últimos se muestran para todas las calibraciones realizadas en este trabajo (J13.7 keV, J22.3 keV, J25.8 keV, LINAC 6 MV) con el propósito de mostrar de manera clara la importancia de seleccionar la energía efectiva adecuada, es decir, la energía efectiva representativa del campo de rayos X del INTRABEAM.

3.2.1.1 Aplicador de 1.5 cm de diámetro

Se aplicó la calibración J22.3 keV a las curvas de densidad óptica neta generadas al irradiar en las cinco sesiones de experimentos las películas usando aplicadores de 1.5 cm de diámetro, con un tratamiento programado para impartir 5.0 Gy la superficie del aplicador. Se obtuvieron las curvas de isodosis mostradas en la Figura 3.2. A partir de los mapas de dosis mostrados en la Figura 3.2 se calcularon las curvas de dosis en función de la profundidad y se compararon con las curvas correspondientes para las calibraciones J13.7 keV, J25.8 keV, LINAC 6 MV y las dosis predichas por el propio INTRABEAM. Estas gráficas se muestran en la Figura 3.3.

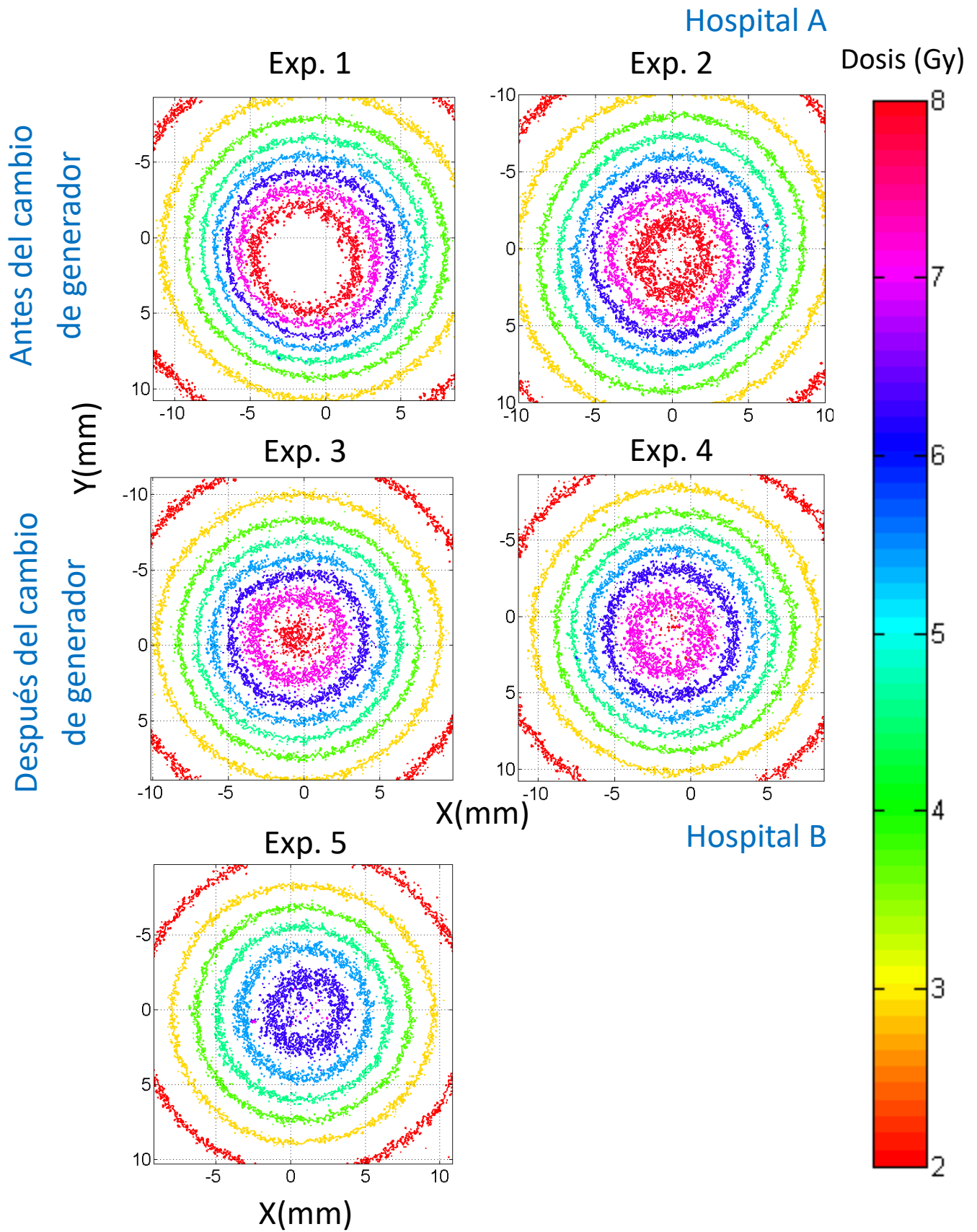


Figura 3.2. Curvas de las isodosis de las películas EBT3 irradiadas con 5.0 Gy a la superficie del aplicador de 1.5 cm de diámetro.

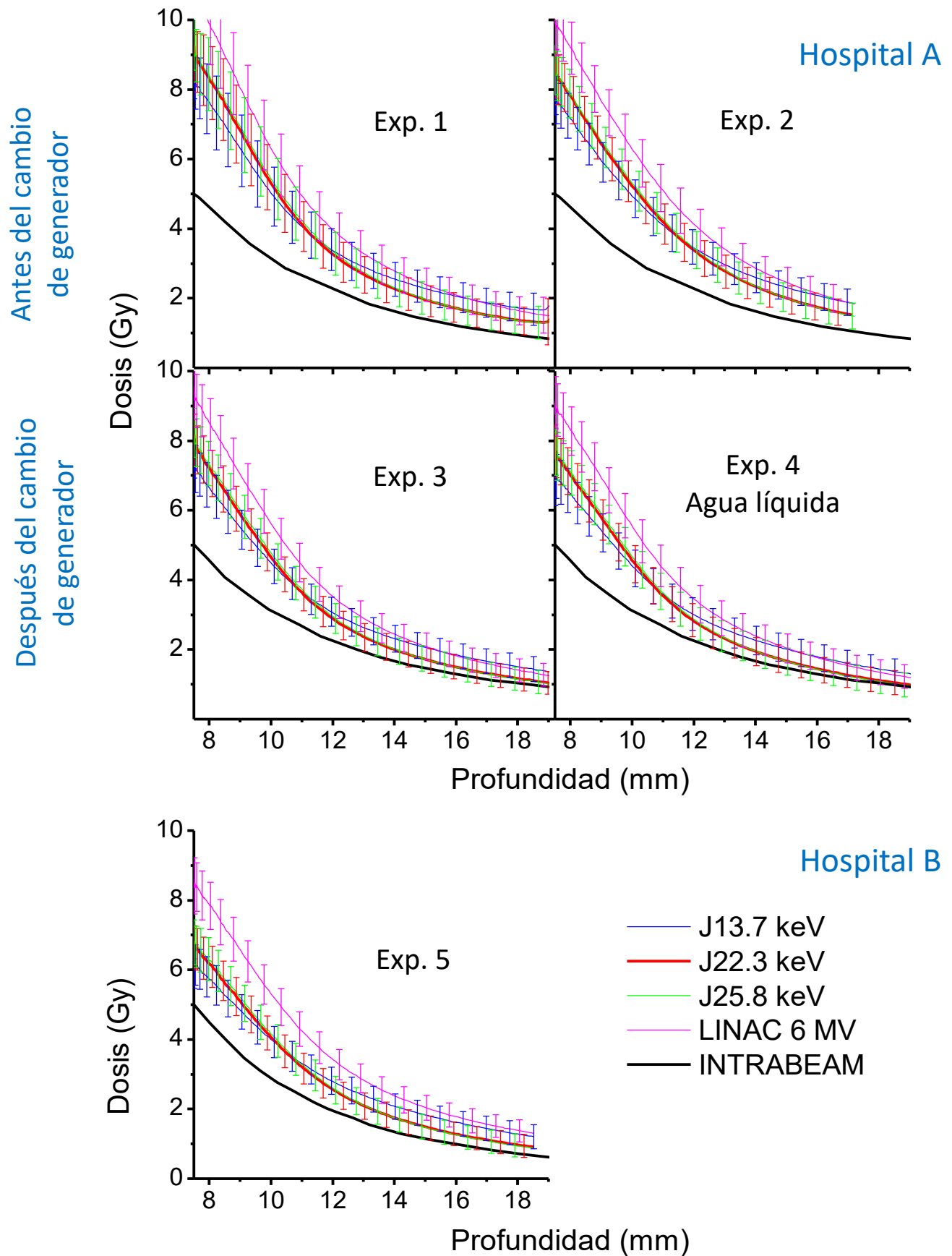


Figura 3.3. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 5 Gy a la superficie, aplicador de 1.5 cm de diámetro.

De acuerdo con la Figura 3.3, las dosis medidas no concuerdan con la curva presentada por el INTRABEAM. En todos los experimentos realizados, en el punto de contacto de la película con el aplicador se registraron dosis de al menos un 34% superiores a lo programado en el equipo, lo que no puede ser explicado por la dependencia energética de la película EBT3 o por la incertidumbre de la curva de calibración. Además, las dosis calculadas disminuyen más rápido con la profundidad que lo mostrado en la gráfica de dosis en profundidad del INTRABEAM, como si el haz fuera más blando de lo esperado.

En la Tabla 3.2, se resumen los resultados obtenidos en la superficie del aplicador para la calibración de referencia J22.3 keV. En ésta se puede observar que las dosis impartidas en las dos primeras sesiones de experimentos en el hospital A llegan a ser superiores al 70% de lo programado; esto puede ser debido a que el equipo llevaba tiempo sin calibrar y ya era necesario que se remplazara el generador de rayos X por uno con una calibración vigente. Sin embargo, en la tercera sesión de experimentos se repitió la prueba y las dosis calculadas, si bien disminuyeron, continuaban siendo superiores al 50% a lo predicho por el INTRABEAM.

Como ya se mencionó, en la cuarta sesión de experimentos en el hospital A se reemplazó el agua plástica del maniquí por agua líquida, con la finalidad de evitar que una posible falta de equivalencia entre el agua plástica y el agua líquida influyera en los resultados. Obteniéndose que las dosis estimadas con ambos materiales son equivalentes a toda profundidad. De la sesión de experimentos en el hospital B se obtuvieron dosis más bajas a las obtenidas en el hospital A. Pero continúan siendo superiores a 5 Gy y disminuyen con la profundidad más rápido de lo esperado. Los resultados del Hospital A son consistentes con los del hospital B.

Tabla 3.2. Dosis estimadas en los puntos de contacto entre la película y el aplicador de 1.5 cm Ø (calibración J22.3 keV).

Sesión de Experimentos	Hospital	Fecha de realización	Aplicador Ø (cm)	Duración del tratamiento (s)	Dosis (Gy)		Dosis relativa respecto a 5 Gy (%)
					Programada	Medida	
1*	A	28/09/2017	1.5	139	5.0	9.0	180
2*	A	03/07/2018	1.5	139	5.0	8.5	170
3	A	24/01/2019	1.5	143	5.0	8.0	160
4	A	29/01/2019	1.5	142	5.0	7.7	154
5	B	12/02/2019	1.5	120	5.0	6.7	134

*Calibración del INTRABEAM expirada.

Aplicando el mismo análisis anterior a las películas EBT3 irradiadas con 10 Gy a la superficie de los aplicadores de 1.5 cm se obtuvieron los siguientes resultados:

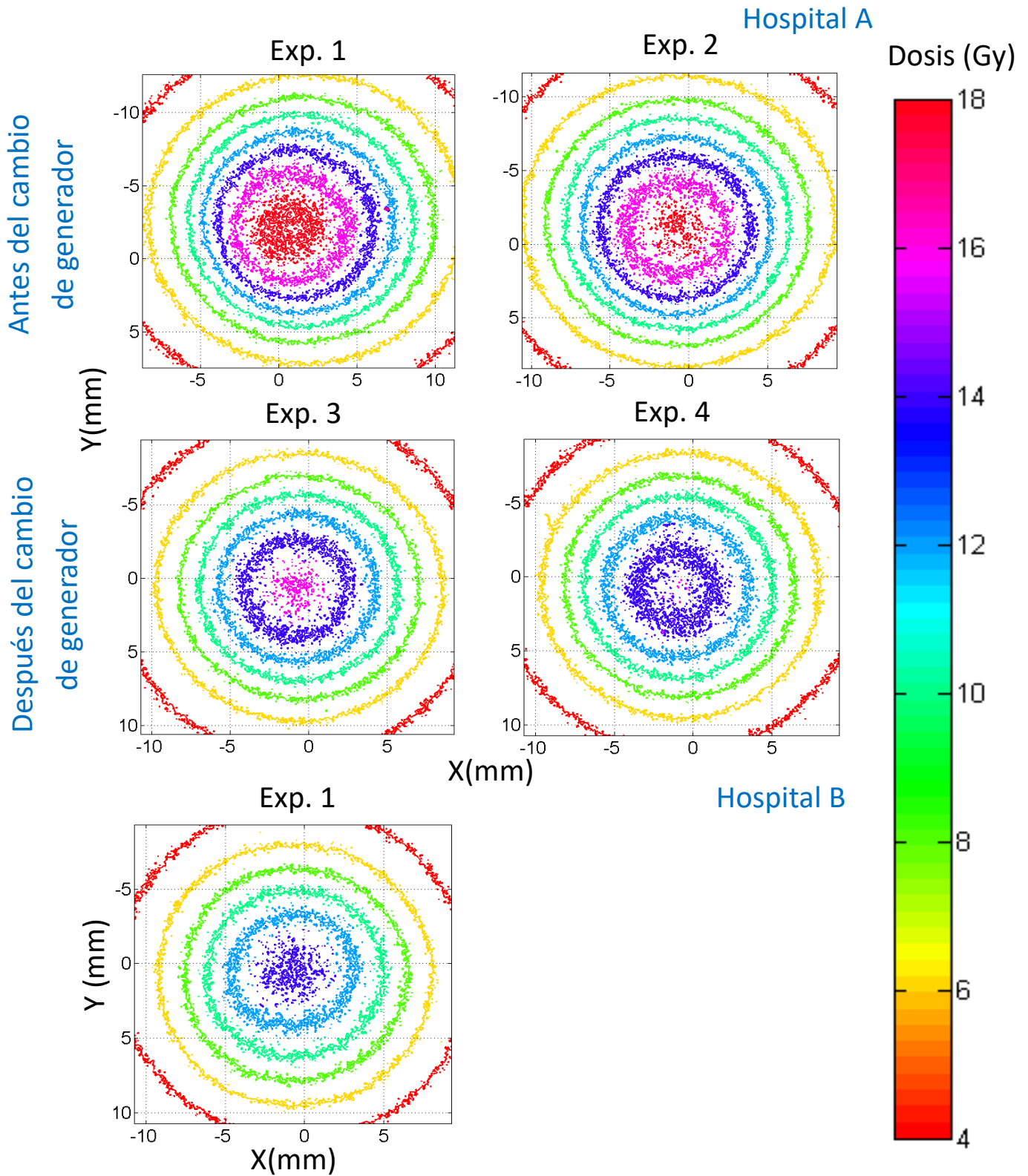


Figura 3.4. Curvas de las isodosis de las películas EBT3 irradiadas con 10.0 Gy a la superficie del aplicador de 1.5 cm de diámetro.

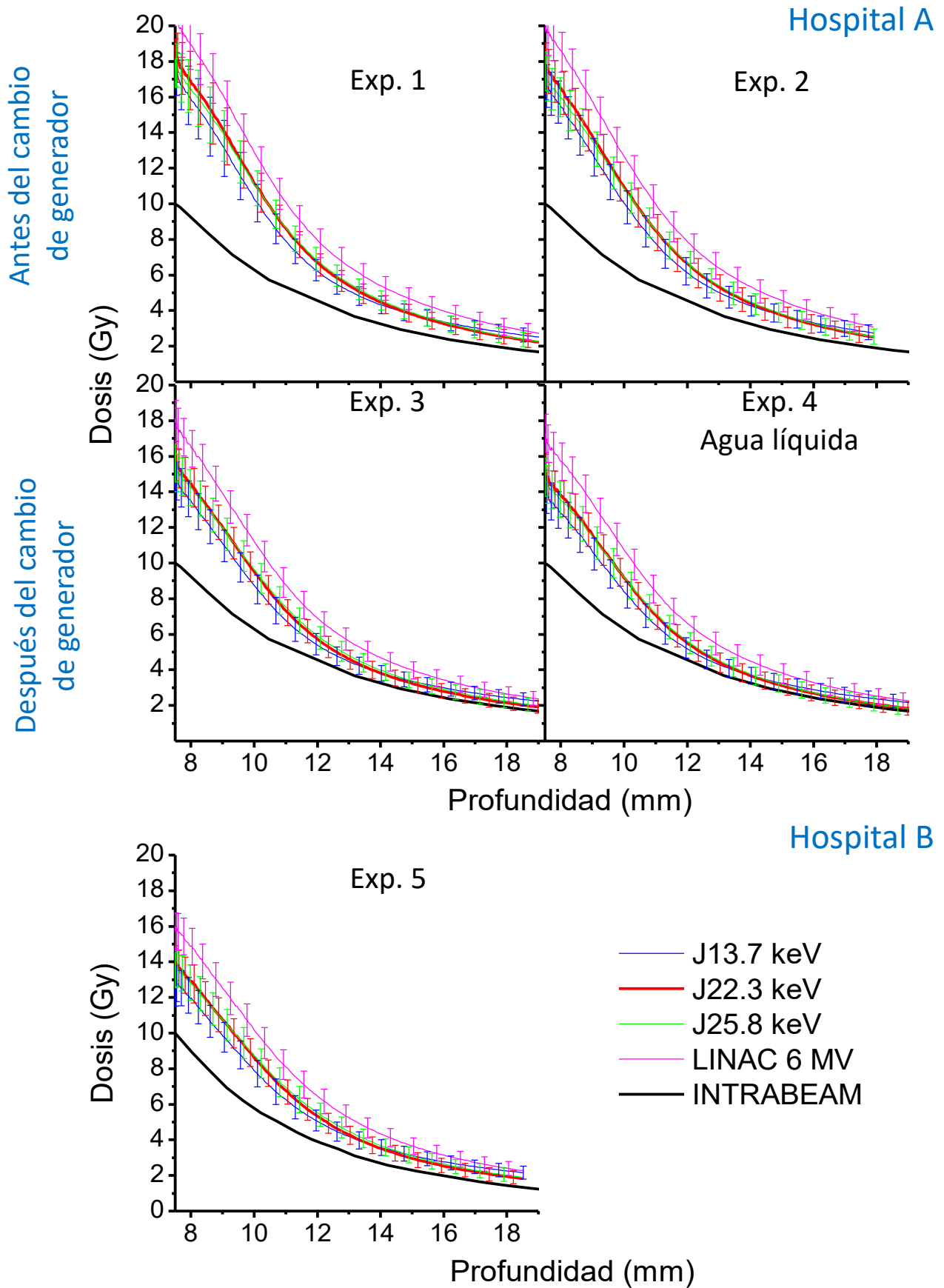


Figura 3.5. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 10 Gy a la superficie, aplicador de 1.5 cm de diámetro.

De acuerdo a las Figuras 3.4 y 3.5 las dosis en todos los casos son demasiado elevadas en el punto de contacto entre el aplicador y la película. Siendo las más elevadas, del orden de un 80% arriba de lo esperado, las del INTRABEAM del hospital A antes del cambio de generador. Una vez que se cambió el generador, las dosis descendieron a menos de un 60% de lo esperado, pero continúan siendo muy elevadas. En el caso del equipo del hospital B la dosis estimada tampoco corresponde con lo planificado por el equipo a pesar de ser menor (Tabla 3.3). Los resultados obtenidos al irradiar con un aplicador de 1.5 cm de diámetro y programando un tratamiento que impartiera 10 Gy a la superficie de dicho aplicador concuerdan con los resultados al irradiar en las mismas condiciones, pero programando un tratamiento que impartiera 5 Gy (solo cambia la duración del tratamiento).

Tabla 3.3. Dosis estimadas en los puntos de contacto entre la película y el aplicador de 1.5 cm \varnothing (calibración J22.3 keV).

Sesión de Experimentos	Hospital	Fecha de realización	Aplicador \varnothing (cm)	Duración del tratamiento (s)	Dosis (Gy)		Dosis relativa respecto a 10 Gy (%)
					Programada	Medida	
1*	A	28/09/2017	1.5	278	10.0	18.3	183
2*	A	03/07/2018	1.5	278	10.0	17.8	178
3	A	24/01/2019	1.5	286	10.0	15.7	157
4	A	29/01/2019	1.5	284	10.0	15.0	150
5	B	12/02/2019	1.5	240	10.0	13.9	139

*Calibración del INTRABEAM expirada.

3.2.1.2 Aplicador de 3.5 cm de diámetro

El mismo análisis se repitió para películas EBT3 irradiadas con un aplicador de 3.5 cm de diámetro y con tratamientos programados para impartir 5 Gy a la superficie del aplicador. Las dosis generadas se pueden apreciar en las Figuras 3.6 y 3.7.

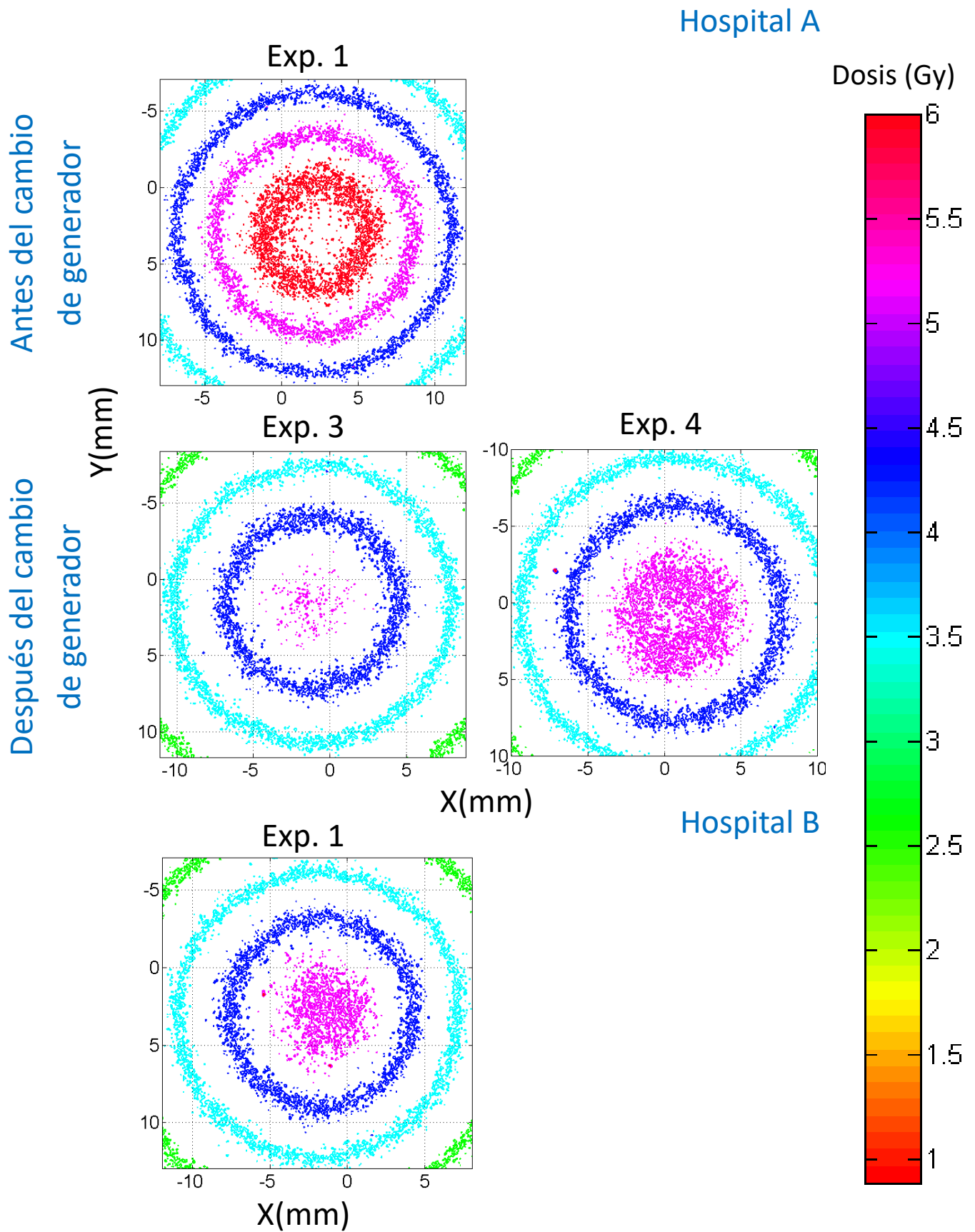


Figura 3.6. Curvas de las isodosis de las películas EBT3 irradiadas con 5.0 Gy a la superficie del aplicador de 3.5 cm de diámetro.

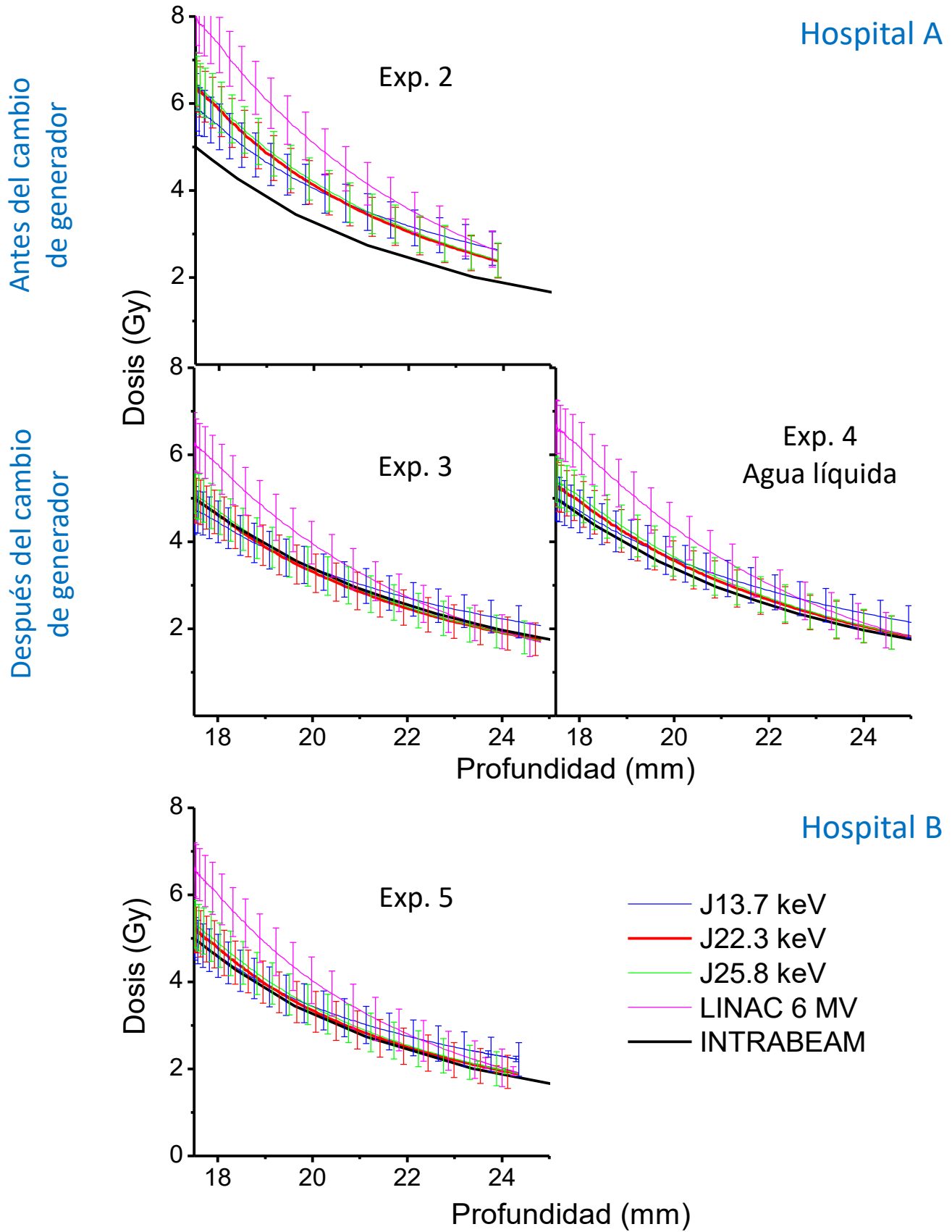


Figura 3.7. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 5 Gy a la superficie, aplicador de 3.5 cm de diámetro.

Al analizar las Figuras 3.6 y 3.7 se observa que las dosis obtenidas con el aplicador de 3.5 cm de diámetro, al impartir un tratamiento de 5 Gy a la superficie del aplicador, concuerda en casi todos los casos con las dosis predichas por el INTRABEAM, tanto en el punto de contacto de la película con el aplicador (Tabla 3.4), como hasta una profundidad en agua de más de 20 mm. La excepción fue la dosis estimada a partir de película irradiada en la segunda sesión de experimentos, de ésta se obtuvo que las dosis son superiores a las predichas por el INTRABEAM. Alcanza a ser un 28% superior a lo esperado en la superficie del aplicador, pero esto podría deberse a que el equipo llevaba tiempo sin calibrar.

Al igual que el caso de los aplicadores de 1.5 cm de diámetro, no se observan diferencias significativas entre los resultados obtenidos al usar agua líquida (experimento 4) con los obtenidos al usar agua plástica (experimento 3). Los resultados obtenidos con el aplicador con 3.5 cm de diámetro con el INTRABEAM del hospital A coinciden con los obtenidos en el Hospital B.

Tabla 3.4. Dosis estimadas en los puntos de contacto entre la película y el aplicador de 3.5 cm \varnothing (calibración J22.3 keV).

Sesión de Experimentos	Hospital	Fecha de realización	Aplicador \varnothing (cm)	Duración del tratamiento (s)	Dosis (Gy)		Dosis relativa respecto a 5 Gy (%)
					Programada	Medida	
2*	A	03/07/2018	3.5	320	5.0	6.4	128
3	A	24/01/2019	3.5	327	5.0	5.0	100
4	A	29/01/2019	3.5	326	5.0	5.3	101
5	B	12/02/2019	3.5	293	5.0	5.3	101

*Calibración del INTRABEAM expirada.

En las Figuras 3.8 y se muestran las curvas de isodosis al irradiar películas con el aplicador de 3.5 cm de diámetro con tratamientos que programen una impartición de 10 Gy a la superficie del aplicador. Los perfiles de dosis obtenidos para obtenidos a partir de las mismas películas se incluyeron en la Figura 3.9.

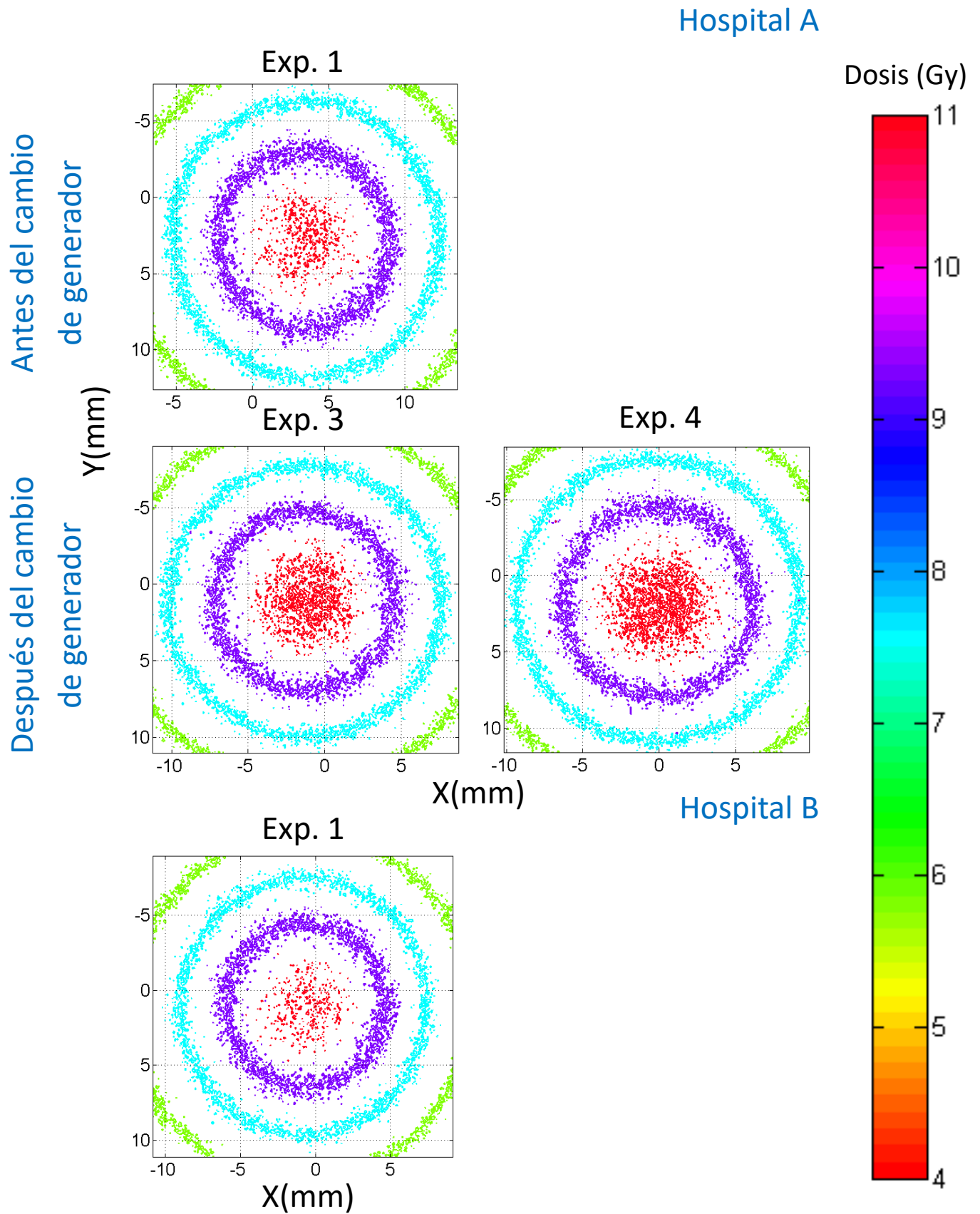


Figura 3.8. Curvas de las isodosis de las películas EBT3 irradiadas con 10.0 Gy a la superficie del aplicador de 3.5 cm de diámetro.

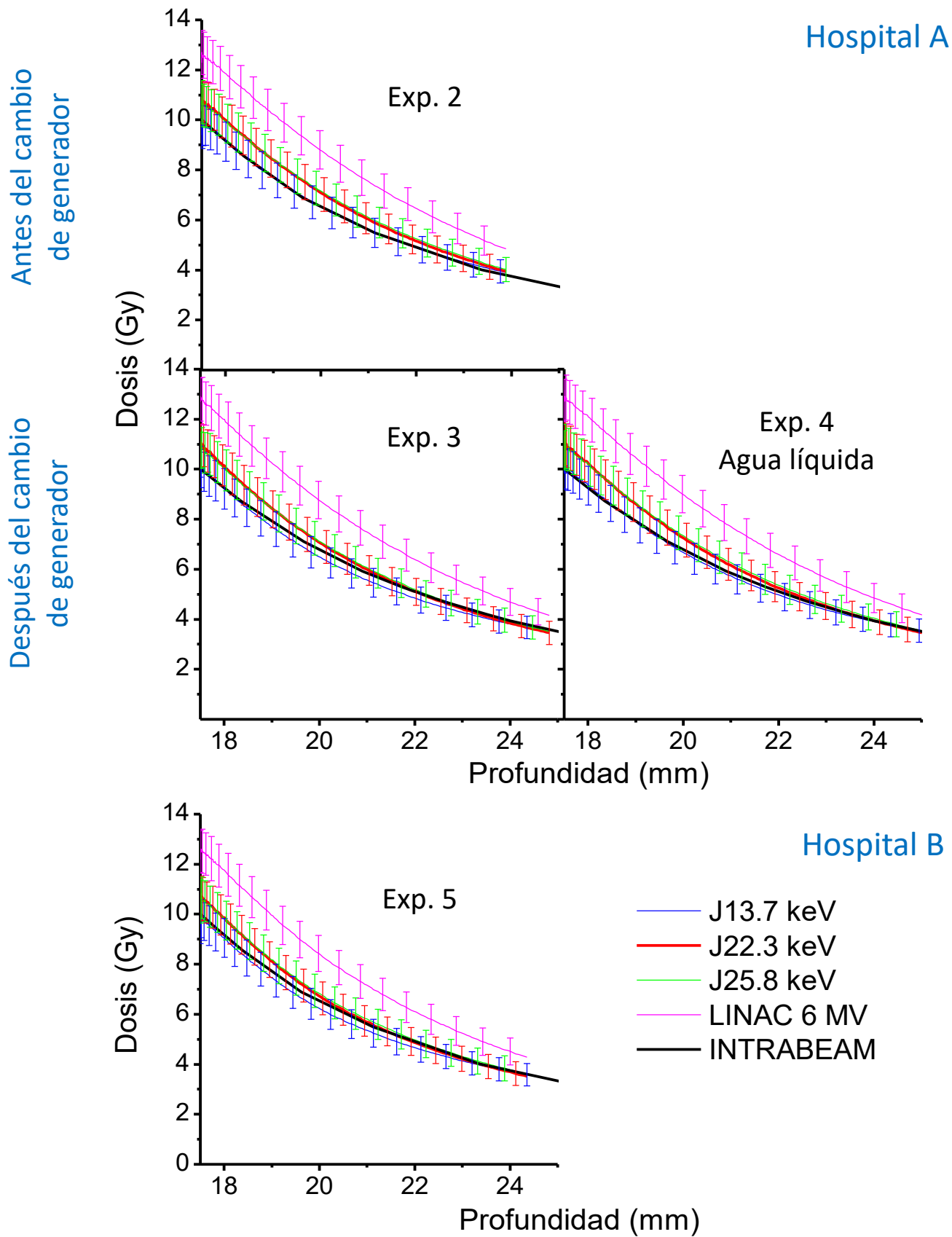


Figura 3.9. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 10 Gy a la superficie, aplicador de 3.5 cm de diámetro.

En las Figuras 3.8 y 3.9 se observa para todos los casos que las dosis coinciden con las de los tratamientos. Incluso la irradiada en la segunda sesión de experimentos, esto a pesar de que la dosis estimada para el tratamiento de 5 Gy con el mismo aplicador y en la misma sesión de experimentos no concuerda y es superior a la predicha por el INTRABEAM.

Al momento de irradiar con los tratamientos de 5.0 Gy y 10.0 Gy los parámetros de voltaje y corriente se mantuvieron, en teoría, constantes y al usar un mismo aplicador la calidad del haz tampoco debió variar. Entonces la única diferencia entre los tratamientos de 5.0 Gy y 10.0 Gy debería ser el tiempo de exposición, es decir, el tratamiento de 5.0 Gy debería durar la mitad del tratamiento de 10.0 Gy. Al verificar los tiempos de exposición para el aplicador de 3.5 cm de diámetro (Tablas 3.4 y 3.5) vemos que los tiempos registrados para los tratamientos de 10.0 y 5.0 Gy son respectivamente de 639 s y 320 s. Por lo que en las dosis medidas deberían ser una la mitad de la otra, lo que no es el caso.

Tabla 3.5. Dosis estimadas en los puntos de contacto entre la película y el aplicador de 3.5 cm \varnothing (calibración J22.3 keV).

Sesión de Experimentos	Hospital	Fecha de realización	Aplicador \varnothing (cm)	Duración del tratamiento (s)	Dosis (Gy)		Dosis relativa respecto a 5 Gy (%)
					Programada	Medida	
2*	A	03/07/2018	3.5	639	10	10.8	108
3	A	24/01/2019	3.5	654	10	11.0	110
4	A	29/01/2019	3.5	652	10	11.0	110
5	B	12/02/2019	3.5	586	10	10.8	108

*Calibración del INTRABEAM expirada.

Los tiempos indicados por el INTRABEAM fueron verificados con un cronómetro y la diferencia obtenida fue de unos 6 s, los que son insuficientes para explicar la discrepancia entre las dosis impartidas. Otra posible explicación es que los parámetros de corriente y voltaje no se mantuvieran estables durante el tratamiento, a pesar de que haya pasado la prueba con el PAICH.

La prueba con el PAICH dura varios segundos, mientras que los tratamientos duran varios minutos. El que la salida del generador de rayos X se haya mantenido constante durante unos segundos durante una prueba no asegura que se mantuvieron constantes durante todo el tratamiento, que es mucho más duradero. Es de notar que esta anomalía no se observó cuando se usaron los aplicadores de 1.5 cm de diámetro, cuyos tiempos de irradiación fueron menores (Tablas 3.1 y 3.2). Al comparar las duraciones de los tratamientos de 5 Gy en la superficie del aplicador con el de 10 Gy, usando el aplicador de

1.5 cm de diámetro, se encuentra que la duración de uno es la mitad del otro, lo que concuerda con las dosis estimadas, ya que una es efectivamente la mitad de la otra.

3.2.1.3 Resumen: curvas de isodosis en profundidad (J22.3 keV)

Para mostrar de manera clara las diferencias entre las curvas de isodosis en profundidad medidas y planeadas por el INTRABEAM, en esta sección se muestran de manera representativa los resultados obtenidos con la calibración J22.3 keV, sólo la tercera sesión de medidas (hospital A) y la quinta sesión de medidas (hospital B). El arreglo experimental en ambos casos fue idéntico, es decir, se usó la base de agua plástica rodeada de agua líquida y la irradiación se realizó con equipos INTRABEAM con calibraciones vigentes.

En las Figuras 3.10 y 3.11 se muestran las dosis en profundidad, mientras que en la Figura 3.12 las dosis a superficie del aplicador (dosis prescrita), obtenidas con los aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro. De manera evidente, las gráficas muestran que las dosis medidas son superiores a las planeadas con el INTRABEAM usando el aplicador de 1.5 cm de diámetro. Mientras que las dosis medidas al usar el aplicador de 3.5 cm de diámetro son consistentes con las de la planeación.

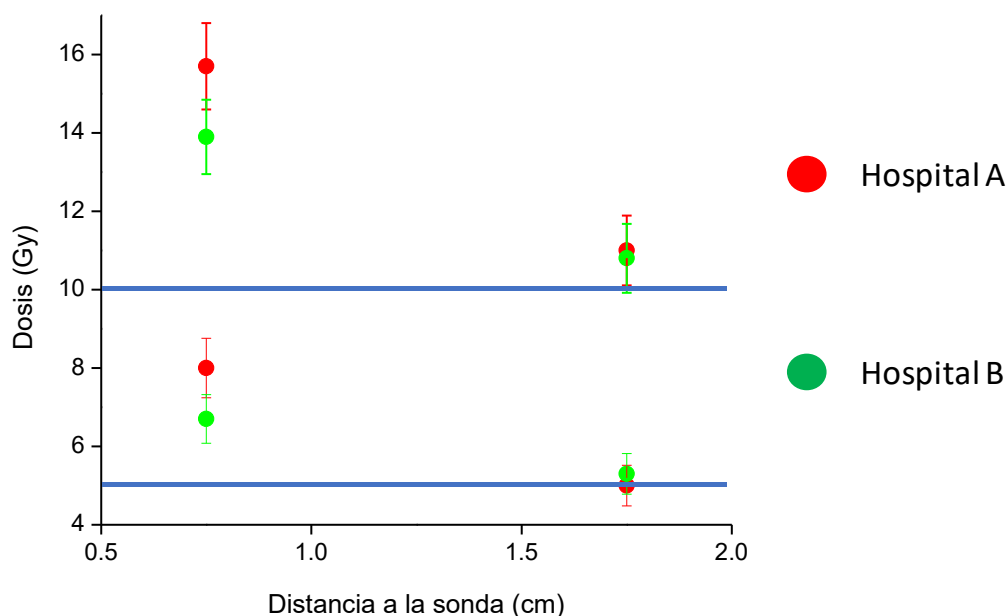


Figura 3.10. Dosis medidas en la superficie de los aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro para tratamientos de 5 y 10 Gy prescritos a la superficie de los aplicadores. Calibración utilizada: J22.3 keV.

Hospital A

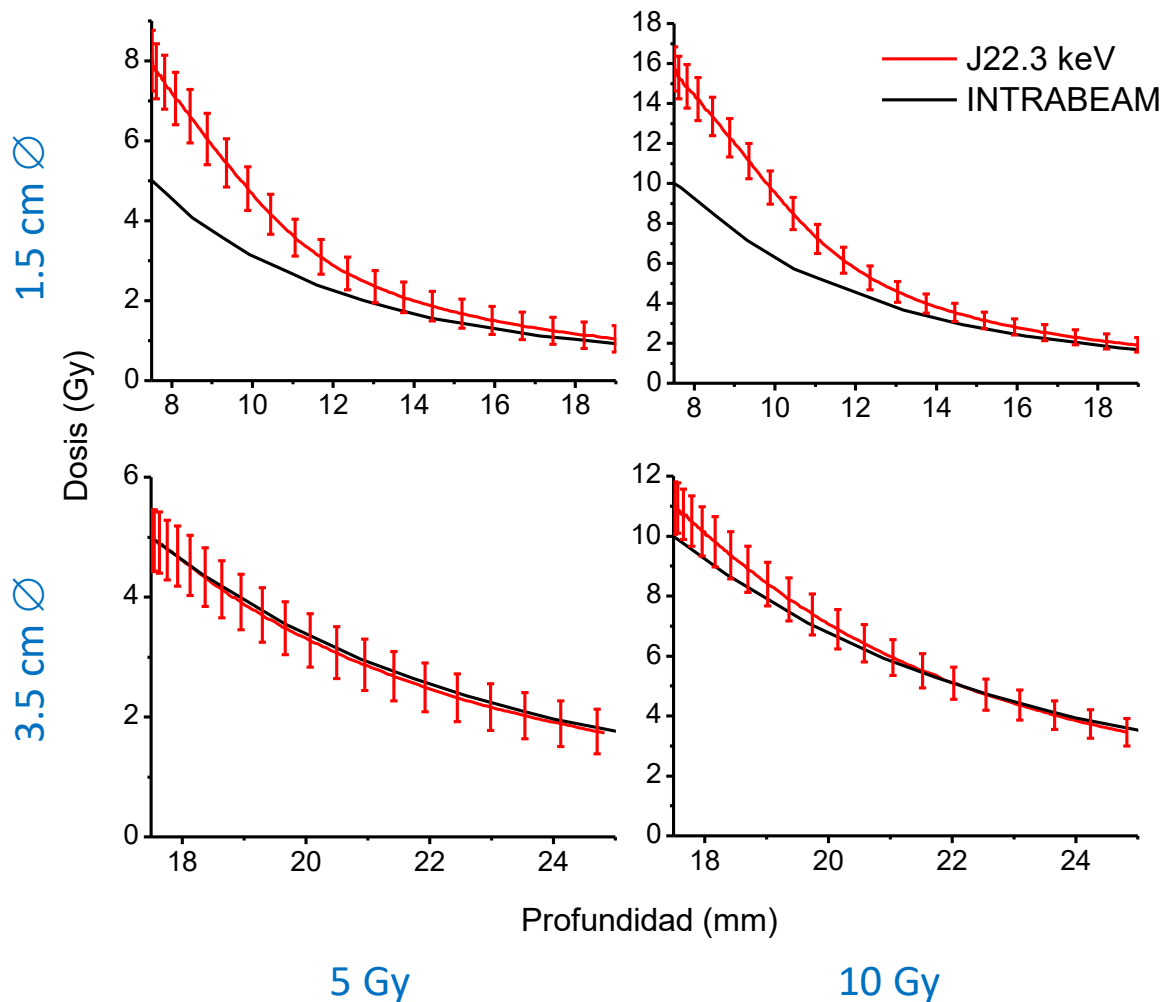


Figura 3.11. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 5 y 10 Gy a la superficie con aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro en la tercera sesión de experimentos (hospital A). Calibración utilizada: J22.3 keV.

Hospital B

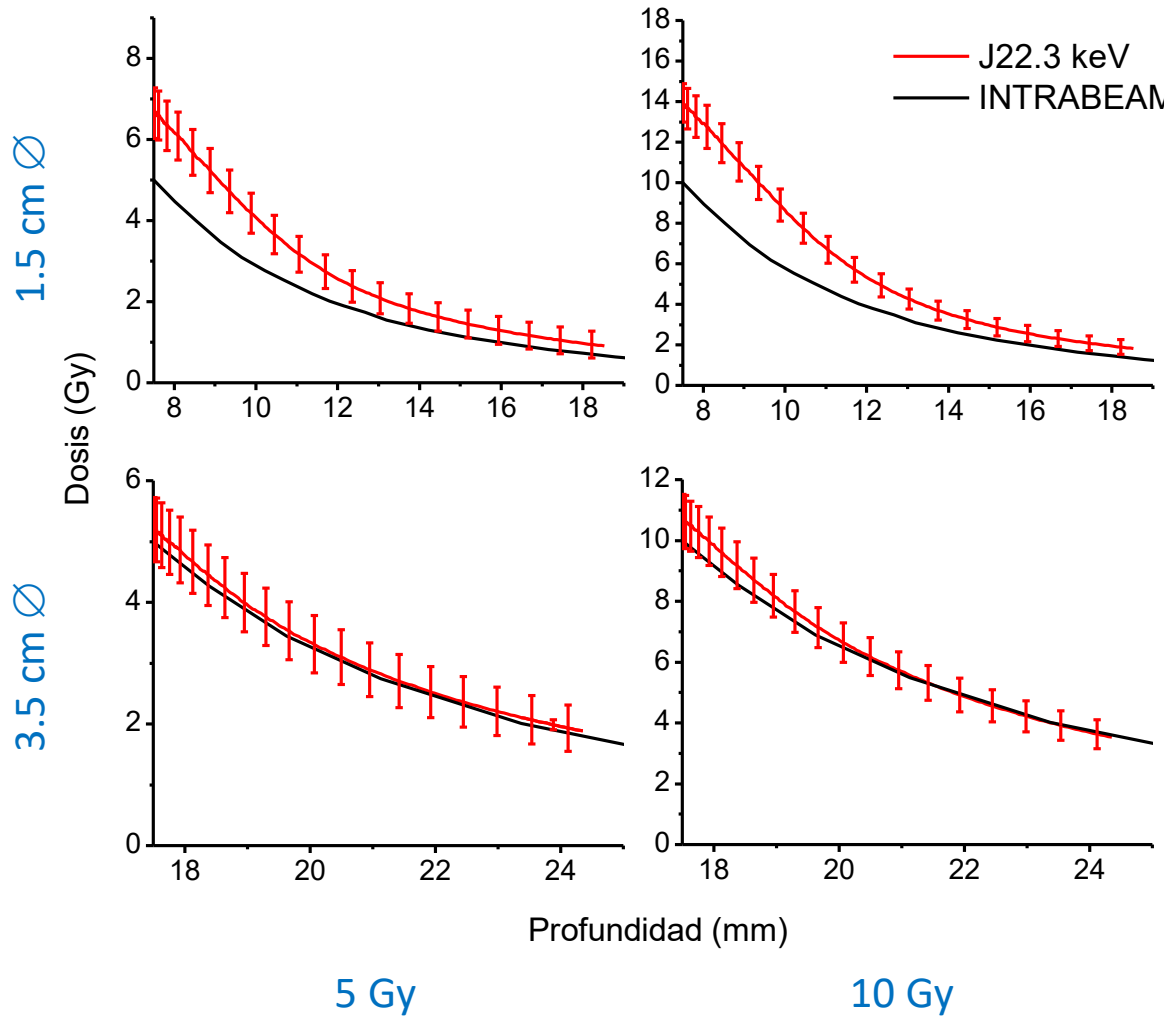


Figura 3.12. Perfiles de dosis en profundidad para las películas Gafchromic EBT3 irradiadas con 5 y 10 Gy a la superficie con aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro en la quinta sesión de experimentos (hospital B). Calibración utilizada: J22.3 keV.

3.3.3 Evaluación de isotropía

Se ajustaron funciones cónicas a las curvas de isodosis obtenidas al irradiar las películas con el INTRABEAM (Figuras 3.2, 3.4, 3.6 y 3.8), esperando que las funciones se correspondieran a circunferencias y que estas sean concéntricas debido a que los campos de radiación se suponen son isotrópicos.

Los resultados obtenidos con el aplicador de 1.5 cm de diámetro y planes de tratamientos de 5 y 10 Gy a la superficie del aplicador se presentan respectivamente en las Figuras 3.14 y 3.15. Las funciones cónicas ajustadas a las curvas de isodosis son elipses cuya excentricidad es del orden de 0.2 o menores, siendo prácticamente circulares. En cuanto a los puntos de intersección de los semiejes mayor y menor se observa una discrepancia en su posición que llega hasta dos milímetros en las curvas de isodosis de la primera sesión de experimentos.

El hecho de que las circunferencias resultantes no sean concéntricas es indicativo que el campo no es isotrópico. Si observamos la estructura interna del aplicador de 1.5 cm de diámetro (Figura 3.16) se puede notar que el espesor que deben de pasar los fotones cambia con el ángulo azimutal. Esta diferencia en los espesores podría conducir a que el campo no sea isotrópico al desplazarse sobre este ángulo. Por lo que en lugar de tener una simetría radial se tendría una simetría axial.

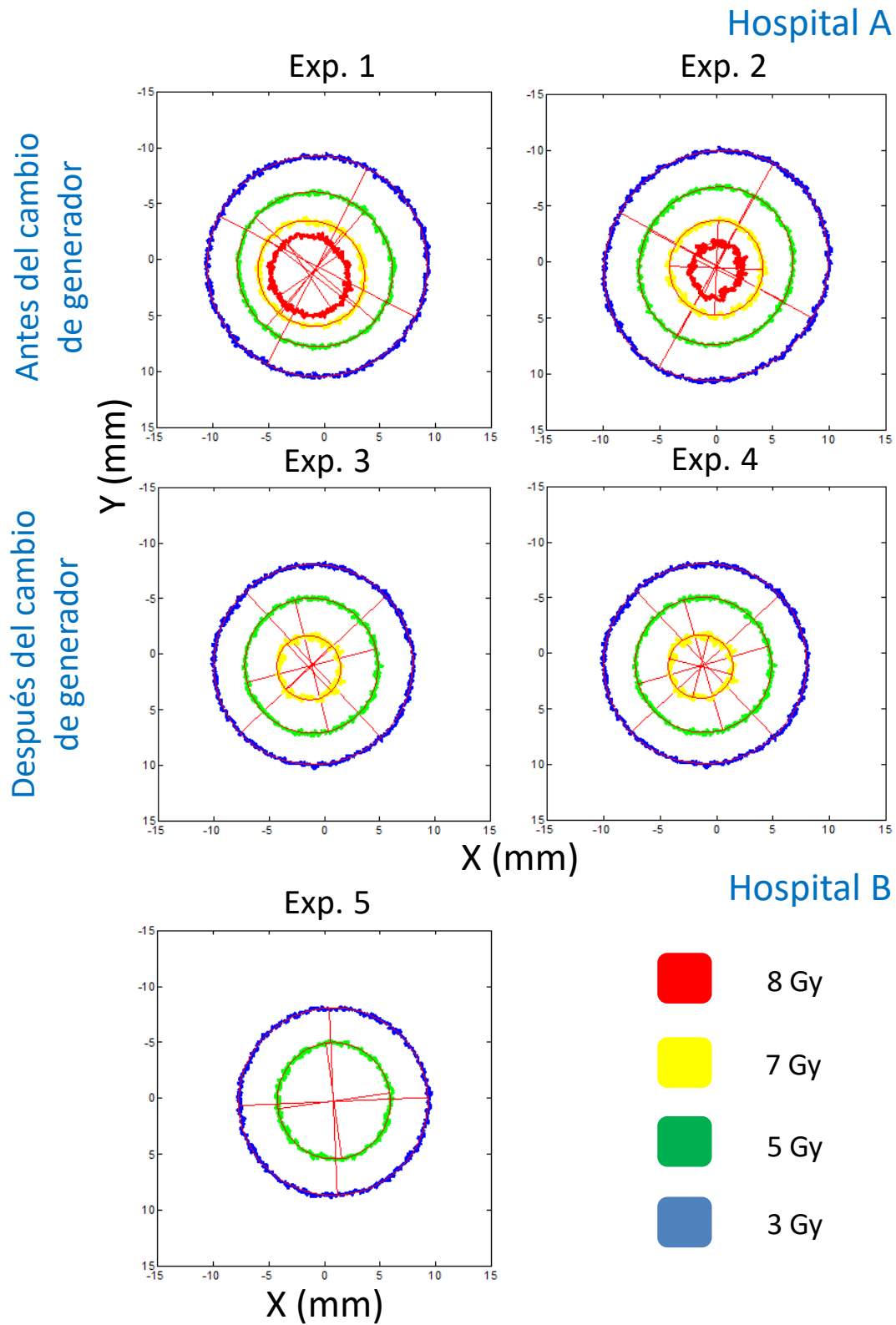


Figura 3.14. Curvas de isodosis de 4.0, 8.0, 12.0 y 16.0 Gy, con sus ajustes y sus correspondientes semiejes mayor y menor obtenidos con aplicadores de 1.5 cm de diámetro y un tratamiento de 5 Gy a la superficie del aplicador.

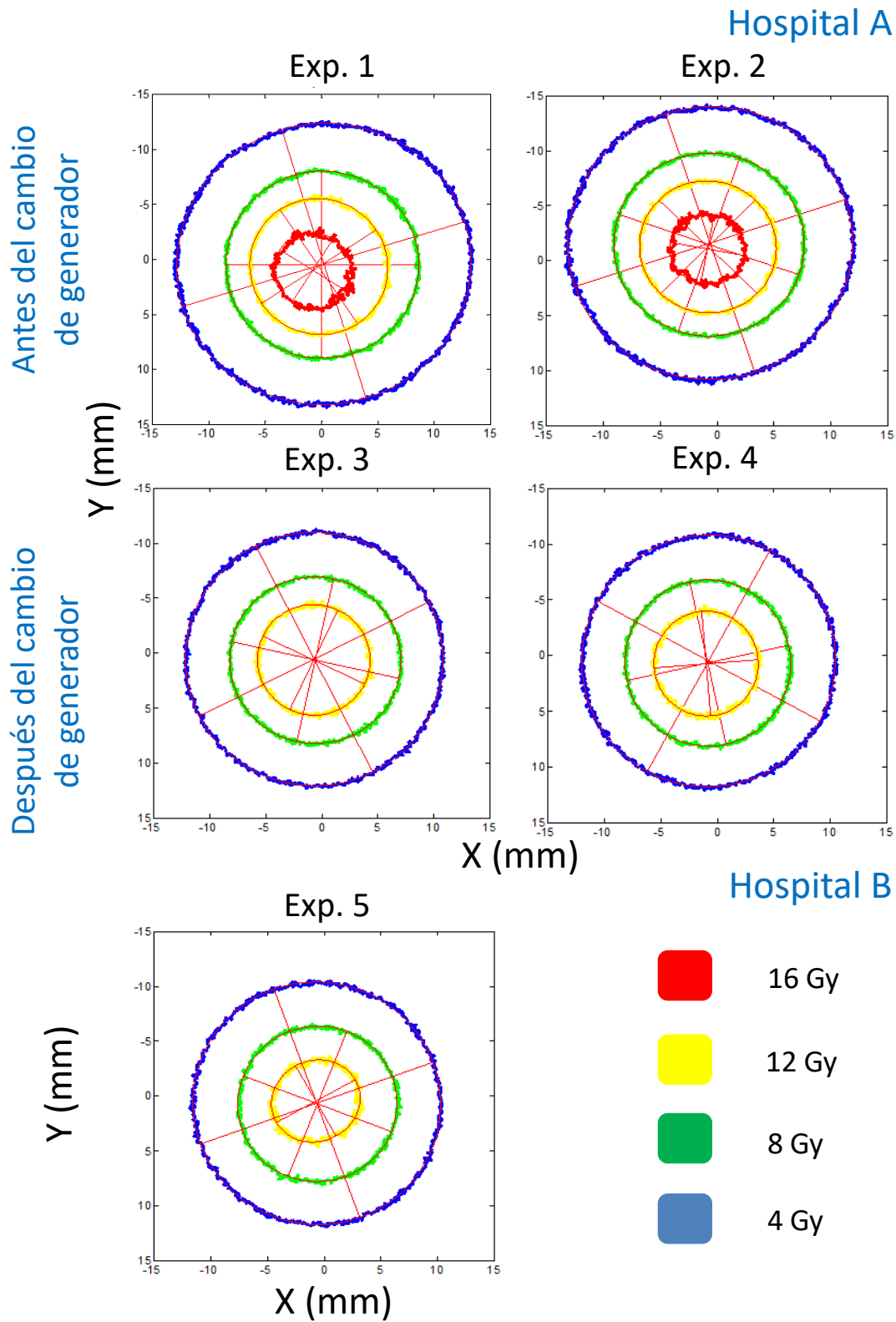


Figura 3.15. Curvas de isodosis de 4.0, 8.0, 12.0 y 16.0 Gy, con sus ajustes y sus correspondientes semiejes mayor y menor obtenidos del primer experimento con el aplicador con aplicadores de 1.5 cm de diámetro y un tratamiento de 10 Gy a la superficie del aplicador.

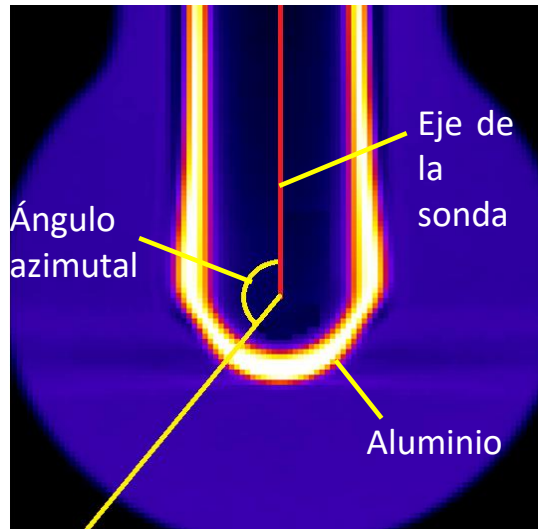


Figura 3.16. Microtomografía del aplicador de 1.5 cm de diámetro.

La prueba de control de calidad interna del INTRABEAM tiene como tolerancia una diferencia del 12% entre la respuesta de los diodos laterales respecto al alineado con el eje de la sonda, lo que no es incompatible con una simetría axial. Entonces la falta de concetricidad de las circunferencias debería desaparecer si se tiene cuidado de que al momento de colocar el aplicador el eje de la sonda sea perpendicular a la superficie de la película. Lo cual se probó en el segundo experimento con el aplicador de 1.5 cm de diámetro, encontrando que la posición de los puntos centrales varía en menos de 1.0 mm.

Al aplicar el mismo procedimiento a las películas irradiadas con aplicadores de 3.5 cm de diámetro se obtuvieron circunferencias concéntricas como ajustes a las curvas de isodosis (Figuras 3.17 y 3.18). Lo que implica que las distribuciones de dosis presentan por lo menos una simetría axial.

Hospital A

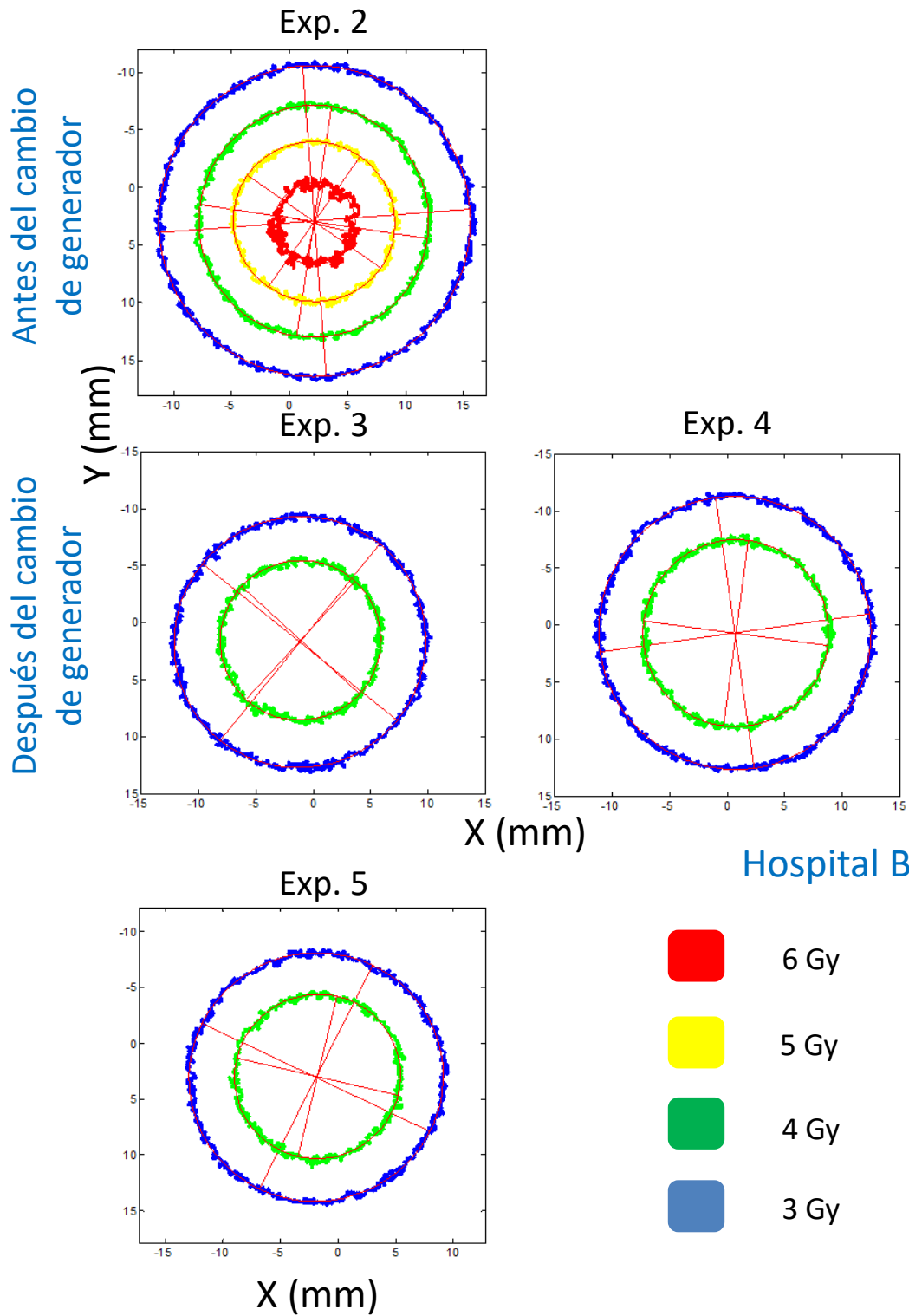


Figura 3.17. Curvas de isodosis de 7.0, 8.0, 9.0 y 10.0 Gy de la película irradiada con aplicadores de 3.5 cm de diámetro (tratamiento de 5 Gy a la superficie del aplicador) con sus ajustes y sus correspondientes semiejes mayor y menor.

Hospital A

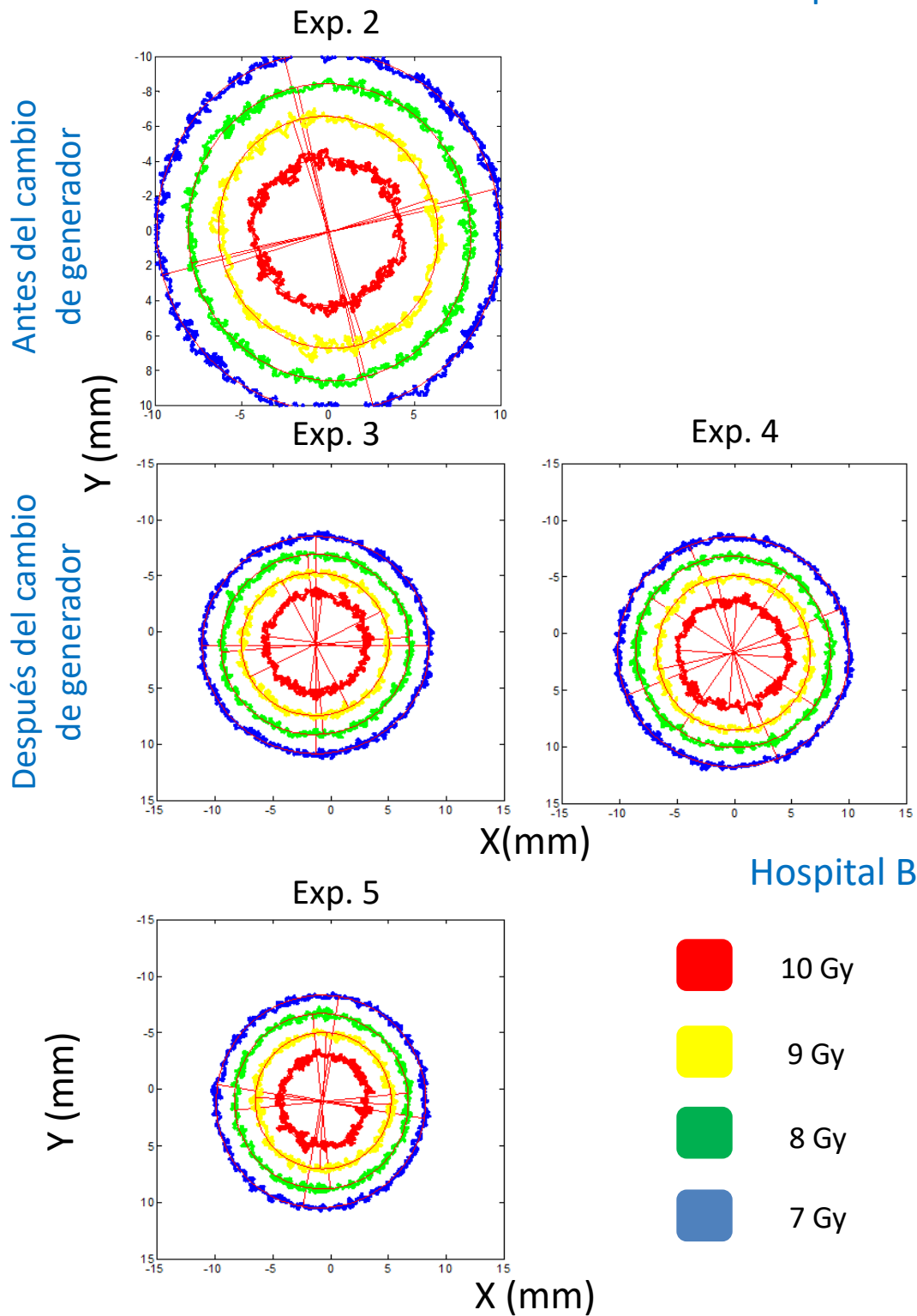


Figura 3.18. Curvas de isodosis de 7.0, 8.0, 9.0 y 10.0 Gy de la película irradiada con aplicadores de 3.5 cm de diámetro (tratamiento de 10 Gy a la superficie del aplicador) con sus ajustes y sus correspondientes semiejes mayor y menor.

Puede determinarse que la simetría sea radial para el aplicador de 3.5 cm de diámetro irradiando una película cuyo vector normal a la superficie sea perpendicular al eje de la sonda. Con el mismo experimento podría comprobarse que efectivamente se consigue una simetría axial con el aplicador de 1.5 cm de diámetro.

Capítulo 4 Conclusiones

En el presente trabajo se realizaron medidas dosimétricas de los campos de radiación generados por un equipo de radioterapia intraoperatoria INTRABEAM Carl Zeiss operado con un voltaje de 50 kV y una corriente de 40 μ A, al ser utilizado con aplicadores de 1.5 y 3.5 cm de diámetro como tratamiento de cáncer de mama, posterior a una mastectomía parcial. Con el aplicador de 3.5 cm de diámetro, el campo de radiación emitido es isotrópico y la curva de dosis en profundidad generada concuerda con la planificación del tratamiento.

Las dosis medidas con el aplicador de 3.5 cm de diámetro siempre concordaron con el plan de tratamiento en un 10%, siempre que la calibración de los equipos estuviera vigente. El campo de radiación generado parece ser isotrópico.

Con el aplicador de 1.5 cm de diámetro el campo de radiación emitido parece presentar una simetría axial en vez de ser isotrópico, lo cual es compatible con las pruebas de control de calidad de Carl Zeiss. La curva de dosis en profundidad generada difiere considerablemente del plan de tratamiento, siendo entre un 30% a 60 % superior en la superficie del aplicador, siempre que la calibración de INTRABEAM sea vigente, hecho que está de acuerdo con los resultados de Watson y colaboradores (2018), quienes predijeron diferencias superiores al 40% para profundidades en agua de 7.5 mm a partir del blanco de la sonda. En los casos donde la calibración del INTRABEAM había expirado, las dosis en la superficie del aplicador llegaron a ser un 80% superiores a lo planeado.

Se determinó que la película radiocrómica Gafchromic EBT3 es dependiente de la energía para fotones de energías menores a los 100 keV, en especial si se compara su respuesta con haces de MV. En consecuencia, no es recomendable el uso de haces de altas energías para calibrar la película radiocrómica EBT3 si se planea realizar dosimetría de haces de fotones de bajas energías.

Si bien se encontró que la película EBT3 presenta una dependencia energética a bajas energías, ésta solo fue notable cuando se utilizó un haz de energía efectiva de 13.7 keV, que es considerablemente más blando comparado con los haces de rayos X usados para representar la radiación del INTRABEAM (J22.3 keV y J25.8 keV); en estos últimos dos casos las curvas de calibración mostraban ser prácticamente iguales entre sí. Por lo que se espera que el error causado por la dependencia energética de la película radiocrómica EBT3 sea mínimo para el estudio dosimétrico realizado a los equipos INTRABEAM.

Parte de las medidas reportadas en esta tesis, involucró un conjunto de experimentos en donde se sustituyó el maniquí de agua plástica por uno compuesto en casi su totalidad de agua líquida sin encontrar ninguna diferencia significativa, lo que indica que el agua plástica CIRS PWLR es un material adecuado para hacer dosimetría para rayos X de baja energía en los equipos INTRABEAM.

El hecho que los resultados sean consistentes con el aplicador de 3.5 cm de diámetro y no lo sean con el aplicador de 1.5 cm de diámetro podría ser un indicativo de que existe un problema con

este último. En la Figura 2.2 (capítulo 2, sección 2.3) se muestran imágenes del aplicador que podrían indicar (además de una diferencia en la resolución espacial de los estudios) que podría existir dos modelos de aplicador de 1.5 cm de diámetro que difieren considerablemente el uno del otro en su estructura interna y, en consecuencia, en los campos de radiación que ambos generan y las dosis que estos imparten. Las dosis medidas podrían explicarse si el modelo de aplicador de 1.5 cm de diámetro con el que operan los equipos evaluados es distinto al que fue considerado para la planeación de los tratamientos. Es muy importante verificar con el fabricante que la calibración sea la correcta.

Por otro lado, a pesar de que haya discrepancias entre las dosis planeadas y las dosis medidas con películas, y de acuerdo a lo también establecido por Watson et al (2018), no se sugiere que se modifique de alguna manera el protocolo de planeación del INTRABEAM, ya que los efectos terapéuticos hasta ahora son los esperados (Vaidya et al 2010). Sin embargo, esto genera la duda de cómo se relaciona la dosis de la planeación del INTRABEAM con la dosis física. Es importante determinar cuáles son las dosis reales impartidas en agua para poder evaluar con certeza (en un futuro) cuáles son los efectos biológicos de la radiación de bajas energías en radioterapia.

Los resultados obtenidos en esta tesis establecen dos aspectos de la más alta importancia para equipos de radioterapia intraoperatoria: a) es imprescindible mantener el equipo debidamente calibrado por el fabricante, y b) es y aconsejable realizar medidas dosimétricas independientes del fabricante para identificar inconsistencias en las planeaciones de tratamiento.

Bibliografía

Abdullah Abudra'A. Development of new dosimetric standards for low energy X-rays (≤ 50 keV) used in contact radiotherapy. Nuclear Experiment [nucl-ex]. Tesis de doctorado. Université Paris-Saclay, 2017.

Almond P. R., Biggs P. J., Coursey B. M., Hanson W. F., Huq M. S., Nath R. Y Rogers, D. W. O. AAPM's TG-51 Protocol for Clinical Reference Dosimetry of High-Energy Photon and Electron Beams. Medical Physics, 26 (1999) 1847-1870.

Álvarez Luquin A. R., Mamografía digital. Evaluación de la calidad de la imagen usando un maniquí de contraste-detalle y la dosis de radiación asociada. Tesis de Licenciatura en Física. Facultad de Ciencias, UNAM, 2015.

Andreo P., Burns D. T., Hohlfield K., Huq M. S., Kanai T., Laitano F., Smyth V. G., Vynckier S. IAEA TRS-398: Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, 2006.

Attix F. H., Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.

Beutel J., Kundel H. L., Van Metter R. L., Handbook of Medical Imaging: Physics and Psychophysics. SPIE Press, 2000.

Bitterman A., Kessner R., Goldman L., Shiloni E. y Steiner M. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. The Israel Medicine Association Journal, 14 (2012) 256–259.

Brown T.A.D., Hogstrom K. R., Alvarez D., Matthews II K. L., Ham K. y Dugas J. P. Dose-response curve of EBT, EBT2, and EBT3 radiochromic films to synchrotron-produced monochromatic x-ray beams. Medical Physics, 39(2012) 7412-7417.

Cantero M. P. y Atienza M. G., Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. (Cantero M. P.) Disponible en: <<https://unlockinglifescode.org/media/details/441>>

Cheung T., Butson M.J., Yu P.K. Post-irradiation colouration of Gafchromic EBT radiochromic film. Physics in Medicine & Biology. 50 (2005) 281–285.

Eaton D.J. Quality assurance and independent dosimetry for an intraoperative x-ray device. Medical Physics, 39 (2012) 6908-6920.

Eaton D.J. y Duck S. Dosimetry measurements with an intra-operative x-ray device, *Physics in Medicine & Biology*, 55 (2010) N359–N369.

Ebert M. A. y Carruthers B., Dosimetric characteristics of a low-kV intra-operative x-ray source: Implications for use in a clinical trial for treatment of low-risk breast cancer, *Medical Physics*, 30 (2003) 2424-2431.

García-Porrero J., *Anatomía Humana*, Mc Graw Hill, España, 1995.

Glasser O. Biophysical foundations of supervoltage roentgen therapy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 5(1938) 196-202.

International Commission on Radiation Units, *Radiation Dosimetry: X Rays Generated at Potentials of 5 to 150 KV*. (International Commission on Radiation Units and Measurements, 1970), Vol. 17.

Khan F. M., *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, USA, 2003.

Konefał A., Bakoniak M., Orlef B., Maniakowski Z., Szewczuk M. Energy spectra in water for the 6 MV X-ray therapeutic beam generated by Clinac-2300 LINAC, *Elsevier*, 72 (2015) 12-22.

Ma Chair C.-M., Coffey C.W., DeWerd L. A., Liu C., Nath R., Seltzer S. M. y Seuntjens J. P., AAPM protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology, *Medical Physics*, 28 (2001) 868–893.

Markey M. K., *Physics of Mammographic Imaging*. CRR Press Taylor & Francis Group, New York, 2013.

Massillon JL. G., Chiu-Tsao Sou-Tung, Domingo M. I. y Chan F. M., Energy dependence of the new Gafchromic EBT3 film: dose response curves for 50 kV, 6 and 15 MV x-ray beams. *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Rad. Oncol.*, 1 (2012) 60-65.

Morrison H., Menon G. y Sloboda R.S. Radiochromic film calibration for low-energy seed brachytherapy dose measurement. *Medical Physics*, 41 (2014), 072101.

Nwankwo O., Clausen S., Schneider F. y Wenz F., A virtual source model of a kilo-voltage radiotherapy device, *Physics in Medicine & Biology*, 58 (2013) 2363-2375.

Palmer A., Dimitriadis A., Nisbet A. y Clark C. Evaluation of Gafchromic EBT-XD film, with comparison to EBT3 film, and application in high dose radiotherapy verification. *Medical Physics*, 60 (2014) 8741–8752.

Rickards Campbell J. y Cameras Ross R., Las radiaciones II. El manejo de las radiaciones nucleares, La Ciencia para Todos. Fondo de Cultura Económica, 2005. Disponible en: <<http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen2/ciencia3/094/htm/radia2.htm>>

Schneider, C.A., Rasband, W.S., Eliceiri, K.W., NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods* 9 (2012) 671.

Stewart B. W., Wild C. P., World Cancer Report 2014, International Agency for Research on Cancer, 2014.

Vaidya J. S., Joseph D. J., Tobias J. S., et al., Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial, *Lancet* 376 (2010) 91–102.

Villarreal-Barajas J. E. y Khan R. F. H., Energy response of EBT3 radiochromic films: Implications for dosimetry in kilovoltage range, *Medical Physics*, 15 (2014) 331-338.

Watson P. G. F., Popovic M. y Seuntjens J. Determination of absorbed dose to water from a miniature kilovoltage x-ray source using a parallel-plate ionization chamber, *Physics in Medicine & Biology*, 63 (2018) 015016.

Weinberg R. A., *The biology of cancer*. Second edition. Garland Science, New York, 2014.

Williams N., Pigott K. y Keshtgar M. Intraoperative Radiotherapy in the Treatment of Breast Cancer: A Review of the Evidence. *International Journal of Breast Cancer* (2011) 375170.

Williams, M. y Metcalfe. Radiochromic film dosimetry and its applications in radiotherapy. 4th SSD Summer School: Concepts and Trends in Medical Radiation Dosimetry (2011) 75-99.

Yanch J. C. y Harte K. J. Monte Carlo simulation of a miniature, radiosurgery x ray tube using the ITS 3.0 coupled electron-photon transport code, *Medical Physics* 23 (1996) 1551-8.

ANEXO 1 Datos de las calibraciones de la película Gafchromic EBT3

Las condiciones de calibración de las tablas que se muestran en este anexo se pueden consultar en la Tabla 2.7. en todos los casos corresponden a la componente del canal rojo. VMP son los valores medios de pixel y DTP son sus correspondientes desviaciones estándar. DOn es la densidad óptica neta con su incertidumbre asociada.

Calibración J13.7 keV

Dosis (Gy)	δ Dosis (Gy)	VMP	DTP	DOn (u.a)	δ DOn (u.a)
0.0	0.0	38971.6	323.3	0.000	0.005
2.7	0.1	26110.6	266.1	0.174	0.006
5.4	0.2	19946.9	243.5	0.291	0.006
8.0	0.2	17449.3	235.4	0.349	0.007
10.7	0.3	14835.8	228.7	0.419	0.008
13.4	0.4	13777.8	232.3	0.452	0.008
16.1	0.5	12643.7	210.7	0.489	0.008
18.8	0.6	11756.0	204.2	0.520	0.008
21.4	0.6	11028.3	205.0	0.548	0.009
24.1	0.7	10347.6	203.9	0.576	0.009
26.8	0.8	10020.0	196.4	0.590	0.009
29.5	0.9	9612.3	199.7	0.608	0.010

Calibración J22.3 keV

Dosis (Gy)	δ Dosis (Gy)	VMP	DTP	DOn (u.a)	δ DOn (u.a)
0.0	0.00	37817.3	308.4	0.000	0.004
0.9	0.03	32250.2	289.5	0.069	0.004
1.4	0.04	29757.2	267.6	0.104	0.004
1.9	0.06	28334.6	250.2	0.125	0.004
2.4	0.07	26557.1	267.7	0.154	0.004
2.9	0.09	24986.8	263.8	0.180	0.005
3.4	0.10	23518.0	276.7	0.206	0.005
3.9	0.12	22729.1	244.2	0.221	0.005
4.4	0.13	21658.5	241.2	0.242	0.005
4.9	0.15	20703.0	230.4	0.262	0.005
7.9	0.24	17028.2	241.4	0.347	0.006
10.9	0.33	14937.8	230.3	0.403	0.007

13.9	0.42	13661.6	218.2	0.442	0.007
16.9	0.51	12106.6	210.7	0.495	0.008
19.9	0.60	11469.7	212.2	0.518	0.008

Calibración J25.8 keV

Dosis (Gy)	δ Dosis (Gy)	VMP	DTP	DOn (u.a)	δ DOn (u.a)
0	0.00	38351.8	326.4	0.000	0.005
0.9	0.03	32697.0	305.4	0.069	0.005
1.9	0.06	27405.0	258.4	0.146	0.006
2.9	0.09	25600.6	292.8	0.176	0.006
3.9	0.12	22924.2	290.7	0.223	0.007
4.9	0.15	21251.7	271.8	0.256	0.007
7.9	0.24	17436.4	289.7	0.342	0.008
10.9	0.33	15274.0	238.0	0.400	0.008
13.9	0.42	13720.3	233.3	0.446	0.008
16.9	0.51	11577.5	216.2	0.520	0.009
19.9	0.60	11113.3	205.6	0.538	0.009
22.9	0.69	11000.9	220.6	0.542	0.009

Calibración LINAC 6 MV

Dosis (Gy)	δ Dosis (Gy)	VMP	DTP	DOn (u.a)	δ DOn (u.a)
0.0	0.0	34929.7	308.5	0.000	0.004
2.0	0.1	26926.0	270.2	0.113	0.004
4.0	0.2	22077.7	252.5	0.199	0.005
6.0	0.2	19112.1	249.4	0.262	0.006
8.0	0.3	16879.6	237.4	0.316	0.006
10.0	0.4	15396.8	228.1	0.356	0.006
12.0	0.5	14239.9	219.9	0.390	0.007
14.0	0.6	13179.8	214.7	0.423	0.007
16.0	0.6	12300.1	208.8	0.453	0.007
18.0	0.7	11765.6	212.1	0.473	0.008