



**Universidad Nacional de Educación a Distancia**

FACULTAD DE CIENCIAS

IMPLANTACIÓN DE LA RADIOTERAPIA  
INTRAOPERATORIA DURANTE LA RESECCIÓN DEL  
LECHO TUMORAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
MAMA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
CANARIAS

*Trabajo Fin de Máster*

Autor:

D. Iván Ribot Hernández

Tutora:

Dña. Cristina Santa Marta Pastrana

Co-tutor:

D. Carlos Garrido Bretón



# Índice general

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Resumen</b>   | <b>8</b>  |
| <b>1. Introducción</b>   | <b>9</b>  |
| 1.1. Fundamentos de radiobiología. . . . .   | 9         |
| 1.2. El cáncer de mama. . . . .  | 10        |
| 1.2.1. Incidencia del cáncer de mama. . . . .  | 10        |
| 1.2.2. Radiobiología del cáncer de mama. . . . .   | 10        |
| 1.2.3. Tratamiento del cáncer de mama. . . . .   | 10        |
| 1.3. Radioterapia intraoperatoria. . . . .   | 11        |
| 1.3.1. Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de mama. . . . .  | 12        |
| <b>2. Objetivos</b>  | <b>15</b> |
| <b>3. Metodología</b>  | <b>17</b> |
| 3.1. Material y equipos utilizados . . . . .   | 17        |
| 3.2. Autorización de Consejo de Seguridad de Nuclear (CSN) del equipo ioRT-50. . . . .   | 18        |
| 3.2.1. Aceptación del equipo ioRT-50. . . . .  | 19        |
| 3.2.2. Radioquirófano. Cálculo de blindajes. . . . .   | 19        |
| 3.3. Caracterización del estado inicial del equipo ioRT-50. . . . .  | 20        |
| 3.3.1. Calibración de las películas radiocrómicas (curva sensitométrica). Curvas $D(t)$ y $D(DO)$ . . . . .                    | 20        |
| 3.3.2. Curvas de isodosis, perfiles en profundidad ( $PDD$ ) y dosis a 5 mm del aplicador. . . . .                             | 21        |
| 3.3.3. Tasa de dosis en superficie y coeficiente de atenuación. . . . .  | 21        |
| 3.4. Verificación de la estabilidad del equipo. Controles de calidad periódicos. . . . .                                       | 23        |
| 3.5. Procedimiento médico-quirúrgico. . . . .  | 23        |
| 3.5.1. Relación $t(D)$ , región de tratamiento y limitaciones de dosis a órganos de riesgo cercanos a la intervención. . . . . | 23        |
| 3.5.2. Esterilización del aplicador. . . . .   | 24        |
| 3.5.3. Criterios de inclusión. . . . .   | 24        |
| 3.5.4. Procedimiento de irradiación intraoperatoria post-tumorectomía. . . . .   | 24        |
| <b>4. Plan de trabajo</b>  | <b>27</b> |
| <b>5. Resultados</b>   | <b>29</b> |
| 5.1. Cálculo de blindajes. . . . .   | 29        |
| 5.2. Calibración de las películas radiocrómicas (curvas $D(t)$ y $D(DO)$ ). . . . .  | 30        |
| 5.3. Curva dosis-profundidad ( $PDD$ ). . . . .  | 31        |
| 5.4. Tasa de dosis en superficie y atenuación. . . . .   | 32        |
| 5.5. Relación $t(D)$ . . . . .   | 33        |
| 5.6. Pacientes tratadas. . . . .   | 34        |
| 5.7. Estudio de la estabilidad del equipo. . . . .   | 34        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>6. Discusión de los resultados</b>  | <b>37</b> |
| 6.1. Dosimetría . . . . .  | 37        |
| 6.1.1. Montaje experimental . . . . .  | 37        |
| 6.1.2. Procesado de datos . . . . .  | 37        |
| 6.1.3. Interpretación de los datos . . . . .   | 38        |
| 6.2. Estabilidad del equipo con el tiempo y pacientes tratadas . . . . .                                   | 40        |
| <b>7. Conclusiones</b>   | <b>43</b> |
| <b>Bibliografía</b>  | <b>44</b> |
| <b>A. Calibración realizada por la empresa.</b>  | <b>49</b> |
| <b>B. Procedimiento para el ajuste hiperbólico del conjunto de datos <math>D</math> vs <math>DO</math></b> | <b>55</b> |
| <b>C. Perfiles en profundidad para los 5 aplicadores y las direcciones principales</b>                     | <b>57</b> |
| <b>D. Distribuciones dosimétricas en película radiocrómica para los 5 aplicadores</b>                      | <b>61</b> |
| <b>E. Tasa de dosis superficial y coeficiente de atenuación</b>  | <b>65</b> |
| <b>F. Modelo de libro de cálculo</b>   | <b>67</b> |
| <b>G. Comparación de perfiles en profundidad</b>   | <b>71</b> |
| <b>H. Protocolo de esterilización de los aplicadores</b>   | <b>75</b> |
| <b>I. Declaración de autoría</b>   | <b>79</b> |

# Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| 3.1. Equipo Womed ioRT-50 . . . . .   | 17 |
| 3.2. Aplicador esférico para el equipo Womed ioRT-50 . . . . .  | 18 |
| 3.3. Diseño experimental para la calibración de las películas radiocrómicas. . . . .  | 21 |
| 3.4. Diseño experimental para medir los perfiles de dosis. . . . .  | 22 |
| 3.5. Direcciones en las que se han escogido los perfiles para la caracterización del equipo. Los ángulos complementarios se han asignado como ángulos negativos. El perfil de 180° marca la dirección del eje. . . . .                                      | 22 |
| 3.6. Ejemplo de intervención quirúrgica y posterior aplicación del tratamiento de radioterapia. . . . .   | 25 |
| 5.1. Plano del radio-quirófano del HUC . . . . .  | 29 |
| 5.2. Calibración de las películas radiocrómicas. . . . .  | 30 |
| 5.3. Películas irradiadas con diferentes tiempos de exposición. . . . .   | 31 |
| 5.4. Irradiación de una película radiocrómica. . . . .  | 31 |
| 5.5. Perfil de densidad óptica (número de pixel) en profundidad en la dirección 180° para el aplicador SP40 . . . . .   | 32 |
| 5.6. Perfil de dosis en profundidad en la dirección 180° para el aplicador SP40 . . . . .   | 32 |
| 5.7. Perfil de tasa de dosis en profundidad en la dirección 180° para el aplicador SP40. . . . .  | 33 |
| 5.8. Estudio descriptivo de las pacientes tratadas con RIO. . . . .   | 34 |
| 5.9. Correlaciones entre medidas de linealidad . . . . .  | 35 |
| 5.10. Descriptivos de la linealidad del equipo RIO . . . . .  | 35 |
| 6.1. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP40. Los datos PMMA WoMED son los realizados por la casa comercial del equipo. . . . .   | 38 |
| 6.2. Resultados de los test de contraste de Kruskal-Wallis aplicados a los tres conjuntos de pedidas. En todos los casos, $p > 0.05$ por lo que son indistinguibles desde el punto de vista estadístico. La unidad para la tasa de dosis es Gy/min. . . . . | 39 |
| 6.3. Correlaciones en la linealidad del equipo de RIO con el tiempo. La medida t1 fue de 0.25 min, la t2 fue de 1 min y la medida t3 fue de 4 min . . . . .   | 40 |
| 6.4. Correlaciones entre medidas de linealidad . . . . .  | 41 |
| 6.5. Estudio de la calidad del haz del equipo de RIO. La línea de tiempo está en meses desde la primera medida registrada (12 de febrero de 2020). . . . .  | 42 |
| C.1. Perfiles en profundidad para el aplicador SP35 . . . . .   | 57 |
| C.2. Perfiles en profundidad para el aplicador SP40 . . . . .   | 58 |
| C.3. Perfiles en profundidad para el aplicador SP45 . . . . .   | 58 |
| C.4. Perfiles en profundidad para el aplicador SP50 . . . . .   | 59 |
| C.5. Perfiles en profundidad para el aplicador SP55 . . . . .   | 59 |
| D.1. Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP35 . . . . .   | 61 |
| D.2. Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP40 . . . . .   | 62 |
| D.3. Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP45 . . . . .   | 62 |
| D.4. Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP50 . . . . .   | 63 |
| D.5. Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP55 . . . . .   | 63 |
| G.1. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP35 . . . . .  | 71 |
| G.2. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP40 . . . . .  | 72 |

|  |    |
|--|----|
| G.3. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP45 . . . . . | 72 |
| G.4. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP50 . . . . . | 73 |
| G.5. Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP55 . . . . . | 73 |

# Índice de tablas

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.1. | Tabla comparativa de las diferentes modalidades de <i>APBI</i> (tabla adaptada de Njeh, Saunders y Langton 2010). <i>HDR-BT</i> braquiterapia de alta dosis, <i>EBRT</i> radioterapia con haces externos e <i>IORT</i> radioterapia intraoperatoria, en sus siglas en inglés. . . . .   | 11 |
| 1.2. | Tabla comparativa de las diferentes modalidades de <i>RIO</i> (adaptada de Njeh, Saunders y Langton 2010). . . . .  | 12 |
| 1.3. | Tabla comparativa de los ensayos clínicos fase III <i>TARGIT-A</i> y <i>ELIOT</i> (Pilar y col. 2017) . . . . .   | 13 |
| 5.1. | Blindajes necesarios en mm de plomo y de hormigón para atenuar la radiación directa por debajo del umbral marcado. . . . .  | 30 |
| 5.2. | Datos de calibración para las películas radiocrómicas. . . . .  | 30 |
| 5.3. | Parámetros de ajuste hiperbólico para las películas radiocrómicas. . . . .  | 31 |
| 5.4. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP40</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se ha realizado un cambio de variable respecto a las figuras anteriores $z' = z - \text{Radio del aplicador}$ . . . . . | 33 |
| E.1. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP35</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas $z$ (desde la superficie del aplicador) y $z'$ (desde el centro del aplicador). . . . .         | 65 |
| E.2. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP40</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas $z$ (desde la superficie del aplicador) y $z'$ (desde el centro del aplicador). . . . .         | 65 |
| E.3. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP45</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas $z$ (desde la superficie del aplicador) y $z'$ (desde el centro del aplicador). . . . .         | 66 |
| E.4. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP50</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas $z$ (desde la superficie del aplicador) y $z'$ (desde el centro del aplicador). . . . .         | 66 |
| E.5. | Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador <i>SP55</i> . También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas $z$ (desde la superficie del aplicador) y $z'$ (desde el centro del aplicador). . . . .         | 66 |

## Resumen

La puesta en marcha de una nueva técnica en oncología radioterápica es un proceso que implica el uso de gran cantidad de recursos humanos y técnicos. Si además es necesario el uso de un nuevo equipo los recursos empleados se multiplican. La implantación de la radioterapia intraoperatoria (RIO) en el Hospital Universitario de Canarias (HUC) ocurrió en varias etapas, más o menos secuenciales: alta del equipo en el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN), caracterización dosimétrica del equipo, elección de la instalación en donde se va a realizar la RIO y criterios de protección radiológica, establecimiento de la dosis de prescripción, la región de tratamiento y elaboración del protocolo clínico de la intervención, elaboración de controles de calidad periódicos del equipo RIO. . . La etapa que más recursos y tiempo consumió fue la caracterización dosimétrica del equipo. Para ello se utilizó como detector películas radiocrómicas de alta sensibilidad que debían ser calibradas previamente (establecer la equivalencia densidad óptica a dosis absorbida) y como medio, agua. Para cada aplicador de la RIO se trazaron varios perfiles en profundidad en varias direcciones. A partir de estos perfiles se estableció el tiempo necesario para irradiar la dosis de prescripción (12,5 Gy) a cada paciente por cada aplicador a la profundidad de prescripción (5 mm). La adaptación de las películas a los aplicadores y a las energías del equipo llevaron a que la caracterización tuviese incertidumbres de alrededor de un 15% para todos los casos. Aún así se consideró suficiente desde un punto de vista clínico. En un futuro cercano se pretende bajar estos niveles de incertidumbre con nuevos aplicadores y nuevas películas radiocrómicas más eficientes y mejor adaptadas.

## Abstract

*The launch of a new technique in radiation oncology is always an event that involves the use of a large amount of human and technical resources. If, in addition, this new technique involves new equipment the resources used are multiplied. The implementation of intraoperative radiotherapy (IORT) at the Hospital Universitario de Canarias (HUC) occurred in several stages, more or less sequentially: registration of the equipment in Consejo de Seguridad Nuclear (CSN, the spanish nuclear regulatory authority), dosimetric characterisation of the equipment, the IORT site selection and radiological protection criteria, the prescription dose, the treatment region and the elaboration of the clinical protocol for the intervention, the elaboration of periodic quality control. . . The most resource-intensive and time-consuming stage was the dosimetric characterisation of the equipment. For this purpose, high-sensitivity MeV beams radiochromic film were used as detectors, which had to be calibrated beforehand (to establish the equivalence between optical density and absorbed dose) and water was used as the medium. For each IORT applicator, several depth profiles were plotted in various directions. From these profiles, the time required to irradiate the prescription dose was established (12.5 Gy) to each patient and for each applicator at the prescription depth (5 mm). The adaptation of the films to the applicators and to the energies of the equipment mainly led to characterisation uncertainties of about 15% for all cases. However, this was considered sufficient from a clinical point of view. In the near future, the aim is to lower these uncertainty levels with new applicators and new radiochromic films, more efficient and better adapted.*



# Capítulo 1

## Introducción

### 1.1. Fundamentos de radiobiología.

La oncología radioterápica, o simplemente la radioterapia, es la rama de la medicina en donde se utilizan las radiaciones ionizantes para su uso terapéutico en seres humanos, principalmente como acción anti-tumoral (Beyzadeoglu, Ozyigit y Ebruli 2010). Así, el objetivo principal de la radioterapia es erradicar la enfermedad eliminando el tumor o, por lo menos, reduciéndolo lo suficiente y limitar el daño a tejido sano. Como objetivo secundario se encuentra la paliación para mejorar la calidad de vida del paciente oncológico que se encuentra en las últimas fases de su enfermedad.

Son múltiples las modalidades de la radioterapia. Destacan el uso de haces de fotones y/o electrones con energía de MeV generados por aceleradores lineales de electrones, el uso de fuentes de radiación atravesando el interior del cuerpo humano (braquiterapia) o el uso de haces de fotones con energía de keV generados por tubos de RX inmediatamente después de una tumorectomía (radioterapia intraoperatoria, o braquiterapia electrónica), entre otras modalidades (Berman, Plastaras y Vapiwala 2013).

El uso de una u otra modalidad se basa en gran medida en el estudio de la supervivencia celular ante el incremento de dosis. La curva de supervivencia celular frente a dosis absorbida puede modelarse matemáticamente mediante una función sencilla que sólo depende de dos parámetros,  $\alpha$  y  $\beta$ . En este modelo, la fracción de células supervivientes después de una dosis  $d$  es  $\exp(-\alpha d - \beta d^2)$ . Esta aproximación se denomina modelo lineal-cuadrático, o modelo  $LQ$  (Joiner y Kogel 2018). Los tejidos en cuanto a su respuesta a la radiación suelen clasificarse con el cociente  $\alpha/\beta$  (Leeuwen y col. 2018). El estudio de estas curvas determina cuánta dosis de radiación debe ser administrada al tejido tumoral, si esta dosis debe ser dada de una vez o en varias fracciones y, si es en varias fracciones, cuánta dosis por fracción debe ser (Moulder y Seymour 2018). Además, debido al diferente comportamiento de las células tumorales ( $\alpha/\beta$  altos, respuesta inmediata a la radiación) y de las células sanas frente a la radiación ( $\alpha/\beta$  bajos, respuesta tardía a la radiación) cómo se administre la radiación también es muy importante a la hora de proteger los órganos (Moulder y Seymour 2018; Milano y col. 2021; Pollom y col. 2017).

Aunque el modelo  $LQ$  es un modelo experimental, tiene una base teórica. Esta base se fundamenta en lo que se denominan las “4 R’s de la Radioterapia” (Trott 1982; Joiner y Kogel 2018): reparación (recuperación), redistribución, repoblación y reoxigenación.

La mayor parte del daño celular ocasionado por la radiación ionizante se repara. Este fenómeno justifica el fraccionamiento de la dosis total de radiación para que las células del tejido sano tengan tiempo de repararse. Las células tumorales también se reparan, pero sus mecanismos para conseguir esto son bastante menos eficientes y lentos.

La sensibilidad celular a la radiación ionizante depende del ciclo celular. El ciclo celular se puede dividir en cuatro fases: la fase  $G1$  en donde comienza a replicar la mayor parte de los orgánulos, la fase  $S$  en donde tiene lugar la replicación del ADN, la fase  $G2$  en donde continua el crecimiento celular y la fase mitótica  $M$  que es en donde ocurre la división celular (Tortora y Derrickson 2014). Las células suelen ser más sensibles a la radiación cuando están al final de la fase  $G2$  y el final de la fase  $M$  (Deschavanne y Fertil 1996). Cuando se aplica un campo de radiación hay una “limpieza” de células que están en este intervalo. Así, se mantendrían las células que están en las otras fases. Éstas entonces progresarían a fases más sensibles. Ocurre así una redistribución según el ciclo celular.

Se sabe que las células bien oxigenadas son más radiosensibles (Brenner y col. 1995). Si la radiación elimina estas células, las células tumorales peor oxigenadas quedan expuestas y se oxigenan por lo que se vuelven más radiosensibles. Ocurre así un fenómeno de reoxigenación celular.

## 1.2. El cáncer de mama.

### 1.2.1. Incidencia del cáncer de mama.

La incidencia de cáncer de mama en todo el mundo acumula casi el 12% de todos los casos de cáncer. Si sólo destacamos los casos de pacientes con cáncer de mama, el 25% del total de casos están en Europa. En España el porcentaje de cáncer de mama sobre el total sube hasta el 17%, bajando hasta el 12% si nos ceñimos sólo a la Comunidad Autónoma de Canarias (Organización Mundial de la Salud s.f.; Ministerio de Sanidad 2013; Alemán Herrera María Dolores Rojas Martín y col. s.f.).

Dada la importante prevalencia de este tipo de cáncer se han desarrollado múltiples estrategias terapéuticas.

### 1.2.2. Radiobiología del cáncer de mama.

El fraccionamiento tradicional en radioterapia asumía que el tejido tumoral tiene un  $\alpha/\beta$  de 10 y que el tejido normal (o sano) lo tiene de 3. Con estos valores se prescribía un fraccionamiento de 2 Gy/día hasta alcanzar los 50 Gy (5 semanas).

Para el cáncer de mama diferentes estudios (Armpilia y col. 2011; Budach, Bölke y Matuschek 2015; Bhattacharyya y col. 2015) asumen un  $\alpha/\beta$  mucho menor, cercano al de los tejidos sanos. El número suele estar en un rango de 4 a 5 (Leeuwen y col. 2018). Esta respuesta de las células tumorales del cáncer de mama a la radiación sugiere que el fraccionamiento puede hipofraccionarse (reducir el número de fracciones), con dosis de 2.67 Gy/fracción durante 15 días hasta 10 o más Gy en una sola fracción. Es aquí donde entra en juego la radioterapia intraoperatoria: consiste en la administración en una sola sesión, e inmediatamente después de una lumpectomía, de una única dosis de radiación al lecho tumoral.

### 1.2.3. Tratamiento del cáncer de mama.

Se ha avanzado mucho en los últimos años en el tratamiento del cáncer de mama. Es más, a pesar su alta prevalencia la tasa de mortalidad es relativamente baja, no pasando del 7% en el mundo occidental a finales del siglo XX (Giordano y col. 2004). Uno de los motivos de estos datos son el extenso cribado (*screening*) que se realiza en las mujeres a partir de cierta edad (Ren y col. 2022).

Antes de decidir cualquier acción terapéutica, primero hay que estadiar el tumor. El estadiaje se lleva a cabo según la clasificación definida por la Unión Internacional Contra el Cáncer (American Cancer Society s.f.). Esta clasificación contempla tres números: el número T tiene en cuenta el tamaño del tumor primario (también tiene en cuenta si el primario se ha podido localizar o si es un carcinoma *in situ*), el número N tiene en cuenta si hay afectación ganglionar y en qué grado y el número M si existen metástasis a distancia. Esta clasificación varía ligeramente si se realiza desde el punto de vista clínico o desde el punto de vista patológico. Dependiendo de la combinación de esos números el estadiaje será desde estadio 0 hasta estadio IV, siendo este siempre que exista metástasis a distancia sea cual sea el valor de los números T y N.

Para estadios I y II (tumor localizado menor de 5 cm de diámetro) el primer paso en el algoritmo de tratamiento es la cirugía cuyo objetivo es la extirpación completa del tumor. La cirugía puede ser conservadora (tumorectomía o cuadrantectomía), habitualmente acompañada con linfadenectomía axilar, o radical (mastectomía). Suele ir acompañada por radioterapia con haces de fotones, con una sobreimpresión del lecho tumoral en muchas ocasiones. La radioterapia podrá ser acompañada con carácter adyuvante por quimioterapia y/o hormonoterapia.

Si se ha decidido que la paciente va a recibir radioterapia, la idea principal es suministrar una dosis efectiva biológica (*BED*, en sus siglas en inglés <sup>1</sup>) de 70-80 Gy más una sobreimpresión (*boost*) de 20-40 Gy al lecho tumoral (Lee Jiade y Lu 2016).

<sup>1</sup>La *BED* es el cociente entre la fracción de células supervivientes a una dosis  $d$  y el parámetro  $\alpha$  y corresponde a la dosis física necesaria a impartir en infinitas fracciones o a tasa muy baja que genera el mismo efecto que  $n$  fracciones de dosis  $d$  (Jones y col. s.f.).

La técnica estándar consiste en la irradiación post-quirúrgica de toda la mama (*WBI*, whole breast irradiation), más la axila en casos positivos de la prueba del ganglio centinela o de una linfadenectomía axilar radical. La dosis total recomendada suele ser 40-50 Gy repartidos en 15-25 fracciones más la sobreimpresión sobre el lecho tumoral de 10-16 Gy. La dosis exacta dependerá si la paciente es candidata a un hipofraccionamiento (2.67 Gy/fx, 15 fracciones) o no, en casos de tener comorbilidades que lo impidan. El hipofraccionamiento se denomina irradiación completa acelerada de la mama (*AWBI*, accelerated whole breast irradiation) y es un fraccionamiento bastante popular en las últimas décadas, hasta el punto que en los últimos años se ha extendido el hipofraccionamiento extremo que consiste en impartir 26 Gy en 5 sesiones (Brunt y col. 2021). Parece evidente que la tendencia es reducir cada vez más el tiempo total de tratamiento.

La sobreimpresión del lecho tumoral suele ser o con radioterapia externa (fotones o electrones) o con braquiterapia (Ippolito y col. 2019).

Alternativamente a irradiar toda la mama se puede realizar una irradiación parcial, sólo irradiando el lecho tumoral (*APBI*, accelerated partial breast irradiation) hasta una profundidad de 1 a 2 cm.

Las técnicas para aplicar la *APBI* son variadas: con un haz externo de radiación (electrones o fotones), con braquiterapia (intersticial multicatéter o con balón) o con técnicas de radioterapia intraoperatoria (Smith y col. 2009).

|                                    | <b>HDR-BT in-teresticial multicateter</b> | <b>HDR-BT basa-da en balón</b> | <b>EBRT con fo-tones</b> | <b>EBRT con electrones</b> | <b>IORT con foto-nes</b> | <b>IORT con elec-trones</b> |
|------------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Punto de pres-cripción (cm)</b> | 1,5-2                                     | 1                              | 1,5-2                    | 1,5                        | 0,2-0,5                  | 0,1-0,3                     |
| <b>Cobertura del PTV</b>           | Regular                                   | Buena                          | Muy buena                | Buena                      | Buena                    | Buena                       |
| <b>Homogeneidad</b>                | Baja                                      | Baja                           | Muy buena                | Baja                       | Baja                     | Baja                        |
| <b>Dosis en órga-nos de riesgo</b> | Baja                                      | Muy baja                       | Alta                     | Baja                       | Baja                     | Baja                        |
| <b>Dosis en piel</b>               | Alta                                      | Muy baja                       | Alta                     | Muy alta                   | Baja                     | Baja                        |

**Tabla 1.1:** Tabla comparativa de las diferentes modalidades de *APBI* (tabla adaptada de Njeh, Saunders y Langton 2010). *HDR-BT* braquiterapia de alta dosis, *EBRT* radioterapia con haces externos e *IORT* radioterapia intraoperatoria, en sus siglas en inglés.

Las ventajas de la *APBI* son principalmente tres: mejora de la calidad de vida, acortamiento del tratamiento y limitación de toxicidad a órganos de riesgo adyacentes; por el contrario, el principal inconveniente es la posible existencia de grandes heterogeneidades en la irradiación que pueden provocar recidivas y/o toxicidades tardías (Akhtari y Teh 2016).

### 1.3. Radioterapia intraoperatoria.

Como su nombre indica, la radioterapia intraoperatoria es una técnica radioterápica que se realiza durante la intervención quirúrgica sobre el paciente.

Para su aplicación, existen dos posibilidades: transportar al paciente a una sala dedicada o habilitar un quirófano con un equipo de irradiación. La primera opción consiste en trasladar al paciente, anestesiado y después de la tumorectomía, a un búnker de un acelerador lineal de electrones (ALE). El ALE puede ser de uso corriente. La ventaja clara es que la inversión en un servicio de radioterapia es mínima, pero como desventajas evidentes están el riesgo de infección del paciente y la paralización de la actividad habitual del ALE durante por lo menos 2 horas. La segunda opción es tener una máquina generadora de radiación en el quirófano. Ésta será móvil para maximizar la flexibilidad y puede ser o bien un ALE portátil o bien un equipo de RX específico. Para distinguir una de otra a la primera se la suele denominar *IOERT* (intraoperative electron radiotherapy).

|                                   | <b>Radioterapia intraoperatoria con electrones</b>  | <b>Radioterapia intraoperatoria con fotones</b>                              |
|-----------------------------------|---|--|
| <b>Punto de prescripción (cm)</b> | Se prescribe dependiendo de la energía: para el 80%, 13 mm para 3 MeV y 24 mm para 9 MeV.   | 0.2 - 0.5. Se prescribe una isodosis de referencia a partir de un aplicador. |
| <b>Cobertura del PTV</b>          | Buena   |  |
| <b>Homogeneidad</b>               | Baja  |  |
| <b>Dosis en órganos de riesgo</b> | Baja  |  |
| <b>Dosis en piel</b>              | Baja (puede blindarse)  |  |
| <b>Uso</b>                        | Tumores centrales en la mama, lejos del plexo braquial, la axila y la piel.   | Cavidades regulares lejos de la piel.  |
| <b>Principal inconveniente</b>    | No suele estar disponible la anatomía patológica del tumor extraído para verificar que no tiene bordes afectos y así poder proseguir con la intervención. |  |

**Tabla 1.2:** Tabla comparativa de las diferentes modalidades de RIO (adaptada de Njeh, Saunders y Langton 2010).

El uso de la radioterapia intraoperatoria no se limita sólo al tratamiento del cáncer de mama. Debido a su escaso alcance algunas veces se utiliza como opción terapéutica en casos en donde la radioterapia convencional no es posible. Así, se puede utilizar para re-irradiaciones de cáncer de cabeza-cuello (Kyrgias y col. 2016), tratamientos localizados de tumores colorrectales (Haddock 2017; Calvo y col. 2020), sobreimpresiones en sarcomas para minimizar la toxicidad en huesos y piel (Roeder y Krempien 2017), tumores pediátricos en donde es vital proteger los órganos sanos para que crezcan correctamente (Folkert y col. 2014), cánceres ginecológicos en donde es necesario un alto control local (Backes y Martin 2015), cáncer de vejiga (Kates y col. 2017), cáncer de próstata (Orecchia y col. 2007), etc. . . En todos estos casos la característica común es que la *IORT* sustituye a la *EBRT* porque esta última es demasiado tóxica para el tejido sano circundante. Debe ser recalcado que en todos los casos la técnica se realizan en quirófano, durante la tumorrectomía con el paciente “abierto”.

### 1.3.1. Radioterapia intraoperatoria en el cáncer de mama.

Cuando un cáncer de mama recidiva, lo suele hacer en el lecho tumoral (Huber y col. 2018) lo cual hace pensar que la estrategia de irradiar toda la mama en todos los casos no es la más correcta pudiendo ser considerada la posibilidad de radiar solamente el lecho tumoral, la modalidad *APBI*. Y en este tipo de radioterapia acelerada en donde entra en juego la RIO.

A raíz de esta idea y para justificarla, se desarrollaron dos grandes ensayos clínicos en fase III: TARGIT-A (Vaidya y col. 2014; Holmes, Baum y Joseph 2007) y ELIOT (Veronesi y col. 2013). Ambos ensayos, el primero con fotones de baja energía (del orden de los keV) y el segundo con electrones de alta energía (del orden de los MeV) fueron confrontados con tratamientos estándar de irradiación completa de la mama en pacientes de bajo riesgo.

|                 | Tamaño muestral y seguimiento                             | Tamaño del tumor | Prescripción                             | Prescripción control                                       | Porcentaje de recurrencia               | Supervivencia global a 5 años    |
|-----------------|---|------------------|--|--|---|----------------------------------|
| <b>ELIOT</b>    | 1305 pacientes con una mediana de seguimiento de 5.8 años | <2.5 cm          | 21 Gy/1 fracción al lecho                | 50 Gy/25 fracciones + 10 Gy/5 como sobreimpresión al lecho | 4.4% frente a un 0.4% del grupo control | >96%                             |
| <b>TARGIT-A</b> | 3451 pacientes con una mediana de seguimiento de 2.5 años | <3.5 cm          | 20 Gy/1 fracción al lecho, 5-7 Gy a 1 cm | 40 - 56 Gy + 10-16 Gy como sobreimpresión al lecho         | 3.3% frente a un 1.3% del grupo control | >96%, >95% para el grupo control |

**Tabla 1.3:** Tabla comparativa de los ensayos clínicos fase III TARGIT-A y ELIOT (Pilar y col. 2017)

En la tabla 1.3 hay varios resultados que se deben resaltar.

Por un lado, los investigadores observaron en ambos estudios un mayor número de recidivas respecto al grupo control, aunque no encontraron esta diferencia estadísticamente significativa. Además, informaron de un menor número de muertes en el ensayo TARGIT-A atribuyendo este resultado a un menor riesgo cardiovascular ya que en una RIO el corazón casi no absorbe radiación. Esta conclusión no está claro principalmente porque la mediana de seguimiento es demasiado baja y es difícil obtener conclusiones así (Silverstein y col. 2014).

No obstante, la evidencia científica y los beneficios sociológicos (Un tratamiento de cáncer de mama en radioterapia, en el caso más extremo, pasa de impartirse en 5 semanas a impartirse en un sólo día) se consideran lo suficientemente importantes para que cuando a finales de 2019 se ofreció al Hospital Universitario de Canarias la posibilidad de adquirir un nuevo equipo de radioterapia intraoperatoria y a pesar del arduo trabajo que había por delante la decisión unánime fue que sí.



## Capítulo 2

# Objetivos

El objetivo principal de este trabajo fin de máster es describir de una manera lo más concisa y resumida posible los pasos necesarios para implantar una nueva técnica de tratamiento en radioterapia en un hospital, En particular, cómo implantar la radioterapia intraoperatoria en el Hospital Universitario de Canarias.

Para alcanzar este objetivo se describirá la caracterización del equipo que se va a utilizar (se realizarán una serie de medidas en agua y en planchas de PMMA a diferentes direcciones del haz de irradiación para caracterizar completamente el equipo), dónde se va a realizar (el quirófano debe estar radioprotegido) y cómo se va a realizar (es decir, desarrollo de un protocolo conjunto entre los diferentes facultativos implicados en el desarrollo de la RIO).

Como segundo objetivo, dado que la técnica está en marcha desde febrero de 2020, se pretende realizar una estadística descriptiva de todas las pacientes tratadas hasta julio de 2022, así como un estudio de la evolución del equipo.





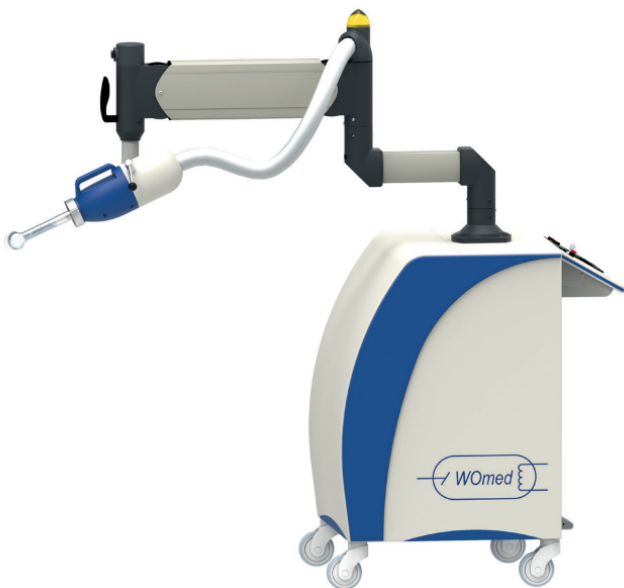
# Capítulo 3

## Metodología

### 3.1. Material y equipos utilizados

- Equipo RIO. El equipo que se utiliza en la RIO es el modelo Womed ioRT-50, de la empresa EckertZiegler BEBIG GmbH.

El tubo de este equipo, refrigerado por agua, tiene una tensión y una intensidad de corriente de tubo máxima de 70 kV y 7 mA, respectivamente <sup>1</sup>. Los fotones se generan por transmisión al impactar contra un blanco de cobre de 0.15 mm <sup>2</sup>. Posteriormente el haz es filtrado por una lámina de 0.5 mm de titanio, que lo endurece considerablemente.



((a)) Vista sagital del equipo ioRT-50



((b)) Vista del panel de mando del equipo ioRT-50.

**Figura 3.1:** Equipo Womed ioRT-50

Como se puede observar en la figura 3.1, el equipo es móvil y compacto, ofreciendo una gran versatilidad. A la salida del tubo se insertan los aplicadores esféricos que modulan el haz hasta hacerlo aproximadamente esférico.

<sup>1</sup>También puede usarse para radioterapia superficial, o RTS. En este régimen de operación las tensiones e intensidades máximas son de 50 kV y 8 mA, respectivamente. Actualmente este equipo sólo se usa para la RIO.

<sup>2</sup>El blanco se encuentra refrigerado por agua, que contribuye a la filtración del haz.

- Aplicador RTS. Aplicador plano dedicado a radioterapia superficial que se usará para calibración de las películas radiocrómicas debido a su elevada superficie de contacto.
- Aplicadores RIO. 5 aplicadores esféricos de 35, 40, 45, 50 y 55 mm de diámetro. Uno u otro se elegirán en función del diámetro del espacio post-tumorectomía.



**Figura 3.2:** Aplicador esférico para el equipo Womed ioRT-50

- Películas radiocrómicas Gafchromic EBT3. De 8" × 10" (20,3 cm × 25,4 cm), son películas dedicadas a la verificación de tratamiento de radioterapia. Su rango de sensibilidad es de 0,2 a 10 Gy, con una respuesta lineal de 100 keV hasta los MeV. Tienen una alta resolución espacial y una alta estabilidad (GAFCHROMIC s.f.).
- Escáner Epson Expression 12000XL.
- Cámara de ionización de tipo plano-paralela PTW 23342. Respuesta lineal en el rango de los fotones de baja energía (15 kV a 70 kV). Alta sensibilidad (volumen de 0,02 cm<sup>3</sup>), no sumergible en agua, con una dependencia direccional de menos del 20% y una respuesta de 1 pC/Gy (PTW-Freiburg 2006).
- Planchas de polimetilmetacrilato (PMMA). Con una densidad de 1.190 g/cm<sup>3</sup> y un número atómico efectivo de 5.85 (IAEA (International Atomic Energy Agency) 2005), se puede decir que es equivalente al agua. Se usaron de dos espesores, 1 cm y 0.5 cm. Además, se usó una plancha específica para insertar la cámara de ionización.
- Cuba de agua PTW MP3 con volumen de 600 × 500 × 408 mm<sup>3</sup> (PTW-Freiburg s.f.).
- Software de análisis: ImageJ e IBM SPSS Statistics 25.

### 3.2. Autorización de Consejo de Seguridad de Nuclear (CSN) del equipo ioRT-50.

El equipo que se va a utilizar para la RIO es nuevo por lo que debe seguir una serie de pasos administrativos y técnicos para poder ser utilizado. Cuando se cumplan todos los requisitos, el Consejo de Seguridad Nuclear (CSN) deberá expedir al final del proceso una autorización de uso. Esta autorización está reglada por el Real Decreto 1836/1999 (Boletín Oficial del Estado 2015) en sus artículos 38 y 40, siendo los apartados más relevantes los siguientes:

*Artículo 40. Cambios y modificaciones.*

4. ... en todos los casos el titular remitirá al Ministerio de Industria, Turismo y Comercio y al Consejo de Seguridad Nuclear la revisión de los documentos que se citan en el artículo 38 que resulten afectados por la modificación.

*Artículo 38. Solicitudes.*

1. Las instalaciones radiactivas con fines científicos, médicos, agrícolas, comerciales o industriales solicitarán una autorización de funcionamiento. La solicitud irá acompañada, al menos, de la siguiente documentación:

⋮

- b) *Estudio de seguridad.* Consistirá en un análisis y evaluación de los riesgos que puedan derivarse del funcionamiento en régimen normal de la instalación o a causa de algún accidente. Se incluirán datos suficientes para poder realizar con ellos un análisis de los riesgos de la instalación, con independencia del presentado por el solicitante.

Además, también es de aplicación el Real Decreto 1566/1998 (Boletín Oficial del Estado 1998) sobre los criterios de calidad en radioterapia. Más exactamente, los artículos 11 (pruebas de aceptación del equipamiento), 12 (estado de referencia inicial del equipamiento) y 13 (Control de calidad).

En los siguientes apartados se describirá cómo se ha dado respuesta a los requerimientos del CSN.

### 3.2.1. Aceptación del equipo ioRT-50.

Todo equipo de radioterapia debe ser aceptado y establecido su estado inicial (artículo 11 del RD 1566/1998). La casa comercial Eckert&Ziegler BEBIG GmbH en presencia de un representante del comprador (el Servicio Canario de Salud) realizó una serie de pruebas que dieron como resultado la expedición de una serie de certificados de calibración (ver el apéndice A).

Estas pruebas se realizaron tanto en PMMA como en agua.

Con PMMA se realizaron las medidas del porcentaje de dosis con la profundidad (*PDD*, en sus siglas en inglés) para los 5 aplicadores esféricos, midiendo también la capa hemirreductora del equipo (punto en profundidad en donde el haz se ha atenuado a la mitad) en este medio. Con agua se midieron las curvas de isodosis, volviendo a calcular la capa hemirreductora pero esta vez en agua. Estas mismas pruebas se reprodujeron para las medidas de los perfiles, por lo que se describirán en la sección 3.3.2.

### 3.2.2. Radioquirófano. Cálculo de blindajes.

Al ser un equipo emisor de radiaciones ionizantes, es imprescindible realizar un cálculo de los blindajes necesarios para contener con seguridad el equipo.

Este cálculo se realiza teniendo en cuenta cuanto hace falta atenuar un haz de radiación, bien directo o disperso, a una cierta distancia para que las personas situadas al otro lado de la barrera no reciban más de una dosis de radiación pre-establecida.

El CSN elaboró una guía de seguridad (Consejo de Seguridad Nuclear 1990) para poder realizar este cálculo en función de la carga de trabajo y del personal que corre riesgo de exposición. El resultado de esta guía son una serie de ecuaciones para calcular la atenuación.

Los aplicadores emiten radiación con simetría aproximadamente esférica desde el interior del paciente, por lo que sólo es necesario considerar la radiación primaria que llega a las paredes. En este caso, la ecuación de la atenuación será:

$$A = \frac{\Gamma \times W \times U \times T}{d^2 \times H_w} \quad (3.1)$$

- $\Gamma$  es el rendimiento del equipo que depende fundamentalmente de la tensión del equipo y de su filtración y es igual a la dosis equivalente (mSv) a 1 metro de distancia por cada carga de disparo mA×min.
- $W$  es la carga de trabajo del equipo, igual a la carga de disparo semanal. Es decir, es igual a las veces que se ha disparado el equipo en mA×min en una semana.
- $T$  y  $U$  son dos factores de ponderación que tienen en cuenta la ocupación detrás de una barrera y el tipo de barrera que es.  $T$  toma valor de 1 para una ocupación completa, 1/4 para una ocupación parcial y 1/16 para una ocupación ocasional.  $U$  será 1/4 en todos los caso porque es el valor asignado a las paredes.
- $d(m)$  es la distancia del foco emisor a la barrera.
- $H_w(mSv)$  es el límite de dosis equivalente anual.

Con este valor y sabiendo el rendimiento del equipo y su filtración existen unas tablas (AENOR s.f.) que dan directamente el espesor de plomo necesario que debe llevar la barrera, que luego se pueden correlacionar con otros materiales tales como el hormigón.

Otra forma de calcular el blindaje, más experimental y sobre todo si no se tienen datos precisos del equipo, es medir la tasa de dosis absorbida a una distancia equivalente a donde se encontraría la barrera primaria. Con este valor y sabiendo hasta dónde se debe atenuar (sabemos  $H_w$ ) se calcula la atenuación y con ella se obtiene el espesor del blindaje con las tablas ya mencionadas.

### 3.3. Caracterización del estado inicial del equipo ioRT-50.

#### 3.3.1. Calibración de las películas radiocrómicas (curva sensitométrica). Curvas $D(t)$ y $D(DO)$ .

Tanto la aceptación como para el estado inicial se usan principalmente películas radiocrómicas como detectores de radiación. Éstas deben ser calibradas previamente para poder usarse. A continuación se describirá brevemente el procedimiento de calibración (Bennie y Metcalfe 2016).

Se necesita relacionar el nivel de oscurecimiento de una película radiocrómica (relacionado directamente con la magnitud densidad óptica, o  $DO$ ) con la dosis que ha recibido.

Se realizan dos medidas para cada tiempo de exposición.

Para la primera, la de la cámara, montamos una pila de 6 láminas PMMA de 1 cm de grosor, la lámina con el inserto para la cámara y una última lámina de 0.5 cm que simulará la profundidad de prescripción. En contacto con esta última lámina colocamos el aplicador específico RTS (ver fig.3.3(a)).

La cámara de ionización recolecta cargas. Existe una relación lineal con la dosis absorbida (IAEA (International Atomic Energy Agency) 2005):

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} k_{p,T} \quad (3.2)$$

La ecuación 3.2 relaciona la dosis absorbida en agua ( $w$ ) de un haz de calidad  $Q$  con la carga recolectada  $M_Q$  a través del factor de calibración de la cámara  $N_{D,w,Q_0}$  (dato de fábrica, para la cámara de ionización usada en este trabajo es igual a  $1,542 \times 10^9$  Gy/C), el factor de calidad de haz para las condiciones de medida ( $k_{Q,Q_0} = 1,025$  para nuestro equipo) y el factor de corrección por temperatura y presión <sup>3</sup>.

El montaje para la segunda medida es idéntico pero sin la lámina con el inserto y colocando la película entre la última y la penúltima lámina (ver fig.3.3(b)). Para su escaneo debemos esperar 24 horas hasta que se estabilice la película.

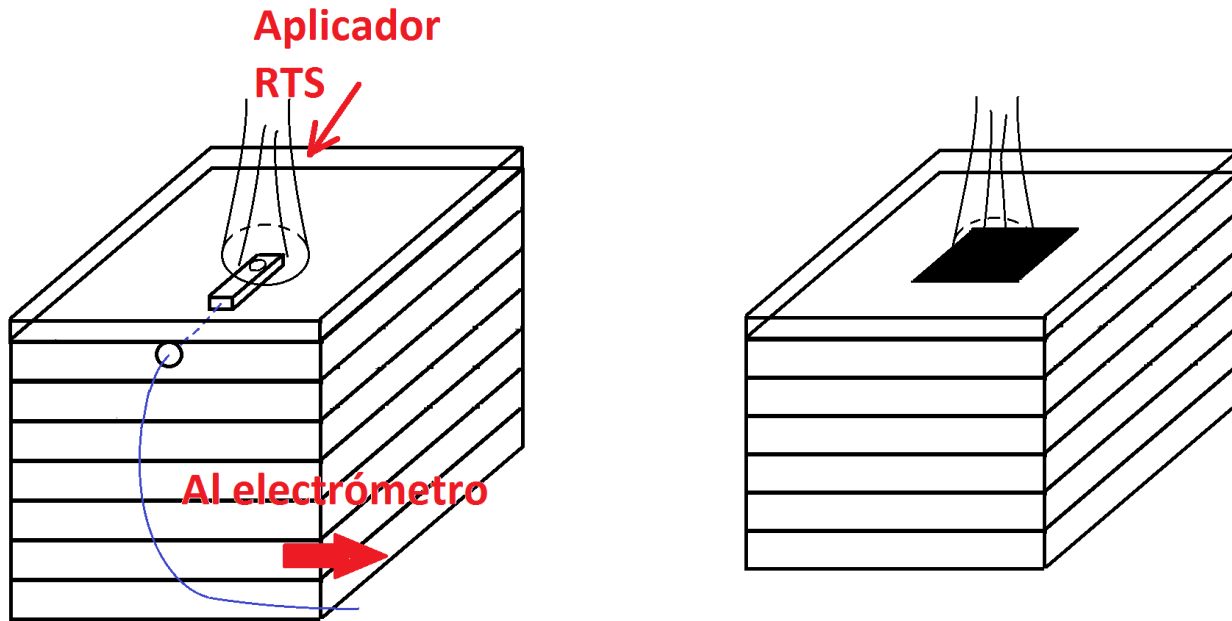
Se realizan disparos de 30 s a 360 s, con incrementos entre cada tanda de medidas de 30 s. Es decir, empezamos por una medida de 30 s y acabamos con una 360 s.

La dosis con el tiempo sigue una relación lineal → Curva  $D(t)$  (ver fig. (5.2(a)))

Por contra, si representamos dosis frente al valor medio de píxel de la tira sensitométrica “P” el comportamiento será de tipo hiperbólico (curva  $D(DO)$ , figura (5.2(b))). El fabricante de las películas radiocrómicas recomienda usar una ecuación hiperbólica para el ajuste del tipo (GAFCHROMIC s.f.):

$$D(\text{Gy}) = a + \frac{b}{P - c} \quad (3.3)$$

<sup>3</sup> $k_{p,T} = \frac{T_0 p_0}{T_0 p}$



((a)) Diseño experimental para la calibración de las películas con las cámara de ionización.

((b)) Diseño experimental para la calibración de las películas con las películas radiocrómicas.

**Figura 3.3:** Diseño experimental para la calibración de las películas radiocrómicas.

### 3.3.2. Curvas de isodosis, perfiles en profundidad (*PDD*) y dosis a 5 mm del aplicador.

- i. Dado que el aplicador tiene simetría cilíndrica, para determinar la dosimetría en agua basta con conocer las curvas de isodosis en cualquiera de los planos que contiene el eje del aplicador.

Para realizar esto se coloca una película radiocrómica fijada al aplicador con un marco diseñado ex profeso por la casa comercial, se sumerge en una cuba de agua (ver 3.4), se irradia y posteriormente se escanea y se analiza con el software ImageJ.

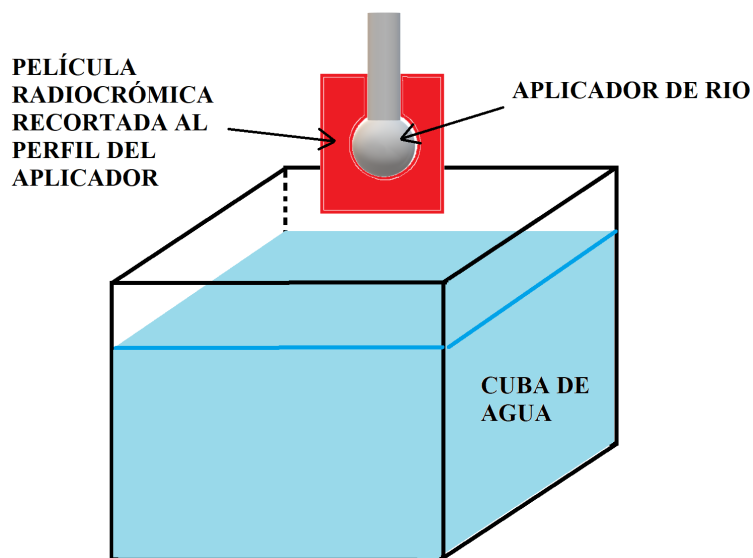
Se repite la operación para cada uno de los 5 aplicadores RIO.

- ii. Los perfiles en una dimensión, o *PDD*, se obtienen a partir de las imágenes escaneadas anteriormente. El software ImageJ permite trazar y analizar perfiles en las direcciones deseadas. Se trazan perfiles en las direcciones 180° (el ápex del aplicador), 130°, 90°, 50° y 40°, y sus complementarios (ver fig.3.5).

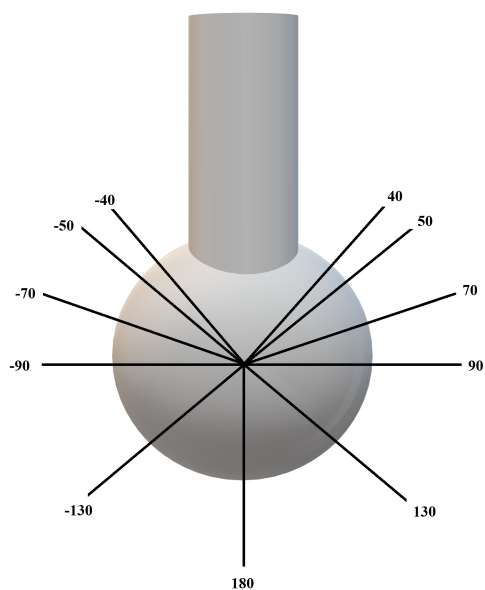
### 3.3.3. Tasa de dosis en superficie y coeficiente de atenuación.

Cualquier radiación en un medio sigue un comportamiento exponencial decreciente. En particular, la tasa de dosis seguirá la siguiente relación (Attix 1986):

$$\dot{D} = \dot{D}_0 e^{-\mu \cdot z'} \quad (3.4)$$



**Figura 3.4:** Diseño experimental para medir los perfiles de dosis.



**Figura 3.5:** Direcciones en las que se han escogido los perfiles para la caracterización del equipo. Los ángulos complementarios se han asignado como ángulos negativos. El perfil de 180° marca la dirección del eje.

La tasa de dosis se obtiene dividiendo los datos de dosis en profundidad obtenidos en el apartado 3.3.2 entre el tiempo de irradiación. El ajuste de la tasa de dosis en profundidad a una exponencial nos permite obtener  $\dot{D}_0$  y  $\mu$ , donde  $\dot{D}_0$  es la tasa de dosis en la superficie del aplicador,  $z'$  la distancia medida radialmente desde dicha superficie y  $\mu$  juega el papel de un coeficiente de atenuación.

Hay que tener en cuenta que la radiación no se origina realmente en el centro de la esfera del aplicador, por lo que  $z'$  en general no es el camino real que sigue la radiación, y por tanto  $\mu$  no es el coeficiente de atenuación real del haz en el agua.

La expresión exponencial es un modelo que nos permite trabajar con los perfiles, pero no reproduce perfectamente la física del sistema. Cerca del tubo (sección que une la esfera con el equipo) del aplicador este modelo deja de tener sentido y experimentalmente se comprueba que esto es así.

### 3.4. Verificación de la estabilidad del equipo. Controles de calidad periódicos.

Una vez caracterizado el equipo, su comportamiento dosimétrico deberá ser lo más estable posible en el tiempo. Para asegurar que es así, se diseñan una serie de pruebas (Ma y col. 2001; Venselaar y Pérez-Calatayud 2004) que deben ser realizadas antes de las intervenciones, en todo caso, mensualmente.

Se realizarán las siguientes dos pruebas:

1. Es deseable que la dosis absorbida sea lineal con el tiempo de irradiación. Sin embargo, debido al tiempo muerto del equipo<sup>4</sup>, siempre hay un pequeño exceso de dosis impartida al principio y al final de cada irradiación.

Para tener en cuenta este efecto se realizan tres disparos de 0.25, 1 y 4 min (medidos con la cámara superficial sobre 7 cm PMMA), se calcula dicho tiempo muerto y se utiliza su valor para corregir la desviación de la linealidad del equipo.

Este control permite pues comprobar la linealidad de la dosis con el tiempo de irradiación y la constancia del tiempo muerto de la máquina.

2. La calidad del haz se mide en equipos de baja energía como igual al valor de la capa hemirreductora (el valor para el cual la tasa de dosis en profundidad ha caído a la mitad). En equipos de alta energía no se puede elegir este valor por lo que se elige como calidad de haz el cociente entre dos puntos del PDD. Considerando el equipo de RIO en este rango, se elige como calidad de haz el cociente entre la carga recolectada en 1 min a 0 y a 1 cm de profundidad. Este valor debe ser estable en el tiempo.

### 3.5. Procedimiento médico-quirúrgico.

#### 3.5.1. Relación $t(D)$ , región de tratamiento y limitaciones de dosis a órganos de riesgo cercanos a la intervención.

A partir de la ecuación 3.4 se puede calcular el tiempo de irradiación para una prescripción dada. Basta con dividir la dosis de prescripción entre la tasa promedio a la profundidad de prescripción correspondiente. Concretamente, la expresión sería:

$$t = \frac{n \times D}{\sum_{i=1}^n \dot{D}_i} \quad (3.5)$$

- $n$  es el número de direcciones consideradas para calcular el tiempo de irradiación.

<sup>4</sup>En este contexto, con tiempo muerto del equipo se hace referencia al tiempo que el equipo tarda en estabilizar la tasa de dosis.

- $D$  es la dosis de prescripción.
- $\dot{D}_i$  es la tasa de dosis en la dirección  $i$ -ésima.

La ecuación 3.5 será la que da el tiempo de irradiación que deberá ser introducido en la máquina RIO para realizar el tratamiento.

En radioterapia no sólo es importante irradiar el volumen objetivo sino que también es muy importante proteger lo más posible los órganos de riesgo.

Para estimar las dosis absorbidas por el cristalino y la piel del paciente, se mide la dosis en zonas próximas a los ojos y al aplicador mediante películas radiocrómicas de aproximadamente 1 cm de lado, situadas justo sobre la piel.

### 3.5.2. Esterilización del aplicador.

Los aplicadores deben ser esterilizados antes de cada intervención. Dado que el aplicador tiene una cobertura plástica que no resiste las altas temperaturas, la casa comercial elaboró un procedimiento completo de esterilización que puede consultarse íntegramente en el anexo H.

Cada aplicador puede esterilizarse siguiendo este procedimiento hasta 100 veces.

### 3.5.3. Criterios de inclusión.

El Servicio de Oncología Radioterápica del HUC elaboró en 2020 un protocolo de actuación para la técnica. A continuación se describirá brevemente, con los criterios de inclusión más relevantes y los pasos a seguir (Silverstein y col. 2014; Sosin y col. 2018; Ziouèche-Mottet y col. 2014).

- Edad > 60 años.
- Tamaño tumoral <2,5 cm. Un tamaño mayor generaría una cavidad demasiado grande para los aplicadores disponibles.
- Márgenes libres ( $\geq 2$ mm). Al ser una técnica local, perdería su sentido si fuese un tumor extendido.
- Grado histológico I-II.
- Sin angioinvasión.
- Histología: ductal infiltrante, componente in situ <25 %.
- pN0. Sin nódulos afectos.

En caso de que tras la tumorectomía y una vez realizada la RIO no cumpla estos criterios, la fracción única de RIO quedaría como boost y posteriormente se procedería a la RT externa complementaria (40.005 Gy, 15 fracciones a 2,667 Gy).

### 3.5.4. Procedimiento de irradiación intraoperatoria post-tumorectomía.

1. Antes del comienzo del tratamiento, el radiofísico responsable debe hacer una verificación de la estabilidad del equipo (ver la sección 3.4). Este proceso es relativamente rápido. Una vez que se acaba, se traslada el equipo al radioquirófano donde va a realizarse la intervención, esterilizándose previamente
2. El protocolo exige comprobar si el tumor se ha extendido a los ganglios próximos. Es posible comprobar esto mediante la "Técnica del ganglio centinela" (Rubio y Klimberg 2001). Esta técnica es multidisciplinar y consta de los pasos siguientes: el día previo a la intervención el Radiólogo inyecta en el tumor un radiofármaco con trazador de tecnecio (Tc-99m). Este radiofármaco drena a los ganglios próximos en las horas siguientes. Durante la intervención el médico nuclear localiza con una sonda gamma los ganglios marcados y, tras su extracción, el médico de anatomía patológica los analiza y comprueba si el tumor se ha extendido a los nódulos linfáticos.



3. Si no hay ganglios afectos, se realiza la tumorectomía, se marcan los bordes quirúrgicos de la pieza con clips por parte del cirujano.
4. En caso de que los bordes sean positivos (análisis de anatomía patológica) se procederá a la ampliación. En los casos de lesiones subclínicas, se envía la muestra primero al servicio de radiología para constatar la resección de la lesión.
5. El médico nuclear realiza un estudio con el detector de radiación de la paciente, por si aún permanecen restos tumorales detectables en la paciente. En el caso de que haya más zonas afectadas, el cirujano las extrae.
6. Una vez confirmada la negatividad de los bordes quirúrgicos, se procede a la elección del aplicador dependiendo del tamaño de la cavidad y por consecuencia del diámetro de la esfera, siempre cerca de la zona estéril.
7. Se protege el resto de la mama de la paciente con material de protección radiológica. Cerca de los bordes de la piel de la incisión se colocan películas radiocrómicas para medir dosis a piel.
8. Se procede a la colocación del aplicador esférico elegido en el lecho quirúrgico y una vez colocado se mide la distancia que existe desde la parte superior de la bola a la piel (mínimo 0,5 cm).
9. El personal sanitario sale del radioquirófano.
10. Se comprueba la buena visualización tanto del paciente como del monitor de anestesia desde el exterior de la sala, mediante la cámara de videovigilancia.
11. Se procede a irradiar el lecho tumoral por parte del técnico especialista en radioterapia (TERT) tanto tiempo como el calculado con la ecuación 3.5 a partir de la dosis prescrita por el oncólogo radioterapeuta responsable. Este tiempo varía entre 4 y 10 minutos, dependiendo del aplicador elegido.
12. Al día siguiente de la intervención se procede a la lectura y análisis de las películas.



**Figura 3.6:** Ejemplo de intervención quirúrgica y posterior aplicación del tratamiento de radioterapia.

El procedimiento aquí descrito implica a 6 facultativos (el anatomopatólogo y el médico nuclear que detectan o confirman tejidos tumorales, el anestesiista que prepara a la paciente para la intervención, el cirujano y el oncólogo radioterapeuta que realizan la intervención y el radiofísico que comprueba el equipo de RIO y los tiempos de irradiación), un TERT, uno o dos enfermeros y uno o dos auxiliares de quirófano.



## Capítulo 4

# Plan de trabajo

Debido a la novedad del equipo, se tuvieron que realizar múltiples medidas para asegurar su correcto funcionamiento y estar seguros que la dosis impartida quede dentro de unos valores de incertidumbre razonables.

El plan de trabajo, por tanto, se estructuró en los siguientes puntos:

- Aceptación del equipo por parte del vendedor en presencia del representante del comprador (el Servicio Canario de la Salud). Finales de 2019.
- Medidas para la caracterización dosimétrica del equipo. Principio de 2020.
- Puesta en marcha de la técnica. Mediados de 2020.
- Propuesta de trabajo de fin de máster a raíz del trabajo realizado. Principio de 2021.
- Defensa del trabajo fin de máster. Finales de 2022.

La aportación original al trabajo se centró en tres puntos:

1. Procedimiento de ajuste a la función hiperbólica de la curva de calibración  $D$  vs *valor medio de píxel*.
2. Estudio estadístico descriptivo de las pacientes tratadas hasta el primer semestre de 2022.
3. Estudio de la estabilidad del equipo desde su puesta en marcha.



## Capítulo 5

# Resultados

### 5.1. Cálculo de blindajes.

El cálculo de blindajes se ha realizado en función de un quirófano del HUC cuyo plano se muestra en la figura 5.1.

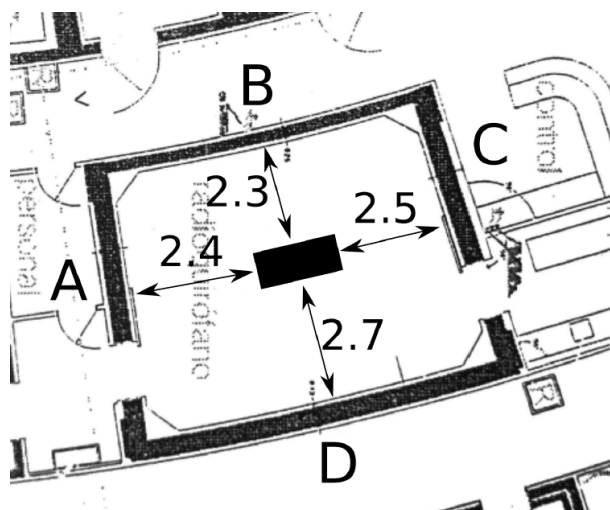


Figura 5.1: Plano del radio-quirófano del HUC

Debido a la novedad del equipo no es fácil encontrar suficientes datos para poder aplicar la ecuación 3.1 por lo que se decidió optar por el método experimental descrito en la sección 3.2.2.

Se estimó una carga de trabajo de 60 Gy semanales, 3120 Gy anuales. Esta estimación se obtiene a partir de suponer que se van a tratar 5 pacientes por semana con la prescripción de 12.5 Gy.

La directiva europea 2013/59/Euratom (Diario Oficial de la Unión Europea 2014) fijó en su artículo 12 apartado 2 un límite de dosis de 1 mSv/año para todo tipo de público. Así, y para esta técnica, se estableció un límite anual conservador de  $0.5 \text{ mSv} = 0.5 \times 10^{-3} \text{ Sv}$ .

Con estos datos, la atenuación necesaria y el blindaje necesario se muestran en la tabla 5.1.

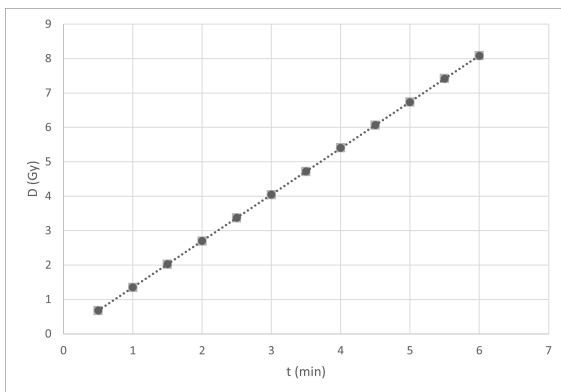
|         | d (m) | D <sub>d</sub> (Gy) | A       | Plomo (mm) | Hormigón (mm) |
|---------|-------|---------------------|---------|------------|---------------|
| Pared A | 2,4   | 542                 | 1084000 | 3          | 216           |
| Pared B | 2,3   | 590                 | 1180000 | 3          | 220           |
| Pared C | 2,5   | 499                 | 998000  | 3          | 240           |
| Pared D | 2,7   | 428                 | 856000  | 3          | 216           |

**Tabla 5.1:** Blindajes necesarios en mm de plomo y de hormigón para atenuar la radiación directa por debajo del umbral marcado.

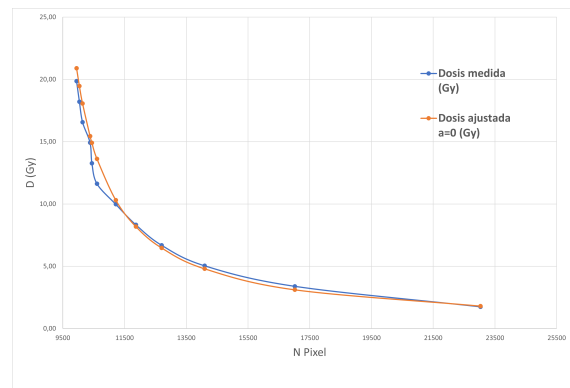
## 5.2. Calibración de las películas radiocrómicas (curvas $D(t)$ y $D(DO)$ ).

| t (min) | Q (nC) | D (Gy) | Valor medio de píxel |
|---------|--------|--------|----------------------|
| 0,5     | 1,059  | 0,677  | 23473                |
| 1       | 2,112  | 1,35   | 17412                |
| 1,5     | 3,166  | 2,024  | 14375                |
| 2       | 4      | 2,698  | 12706                |
| 2,5     | 5,274  | 3,372  | 11906                |
| 3       | 6,329  | 4,047  | 11265                |
| 3,5     | 7,382  | 4,718  | 10748                |
| 4       | 8,453  | 5,404  | 10507                |
| 4,5     | 9,489  | 6,066  | 10367                |
| 5       | 10,54  | 6,735  | 10062                |
| 5,5     | 11,6   | 7,42   | 9920                 |
| 6       | 12,65  | 8,082  | 9862                 |

**Tabla 5.2:** Datos de calibración para las películas radiocrómicas.

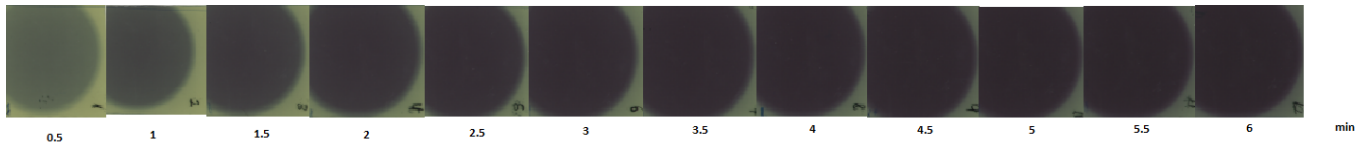


**(a)** Ajuste lineal de la dosis absorbida por la película frente al tiempo de irradiación.



**(b)** Ajuste hiperbólico de la dosis absorbida por la película frente a la densidad óptica (nº de píxel).

**Figura 5.2:** Calibración de las películas radiocrómicas.



**Figura 5.3:** Películas irradiadas con diferentes tiempos de exposición.

El ajuste hipérbolico de la figura 5.2(b) se realiza mediante el método de mínimos cuadrados (ver anexo B). Así, los parámetros de ajuste para la ecuación 3.3 serían los mostrados en la tabla 5.3.

| a | b       | c      |
|---|---------|--------|
| 0 | 25827,4 | 8712,9 |

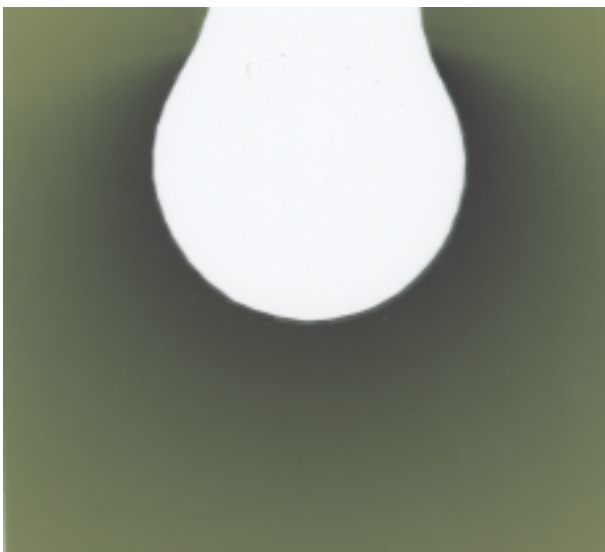
**Tabla 5.3:** Parámetros de ajuste hiperbólico para las películas radiocrómicas.

Con los datos de la tabla 5.3 la ecuación de calibración será:

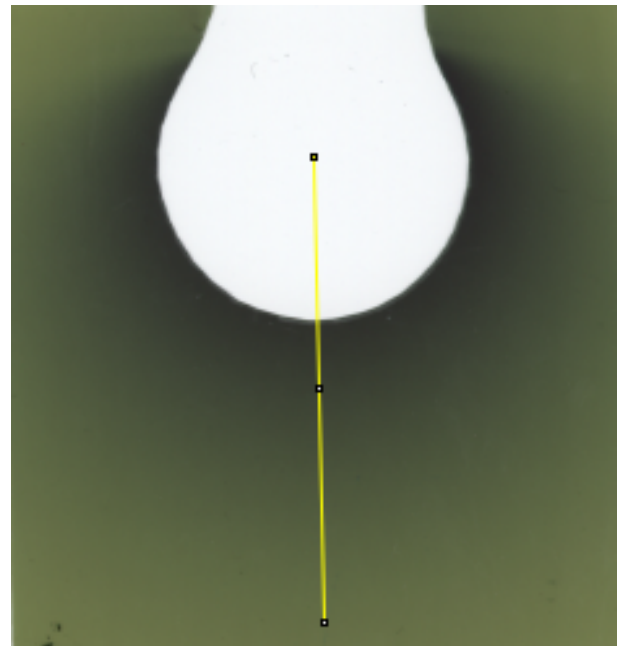
$$D(\text{Gy}) = \frac{25827,4}{P - 8712,9} \quad (5.1)$$

### 5.3. Curva dosis-profundidad (PDD).

Siguiendo el esquema del experimento esquematizado en la figura 3.4, obtendríamos por cada aplicador una película irradiada similar a la de la figura 5.4(a).



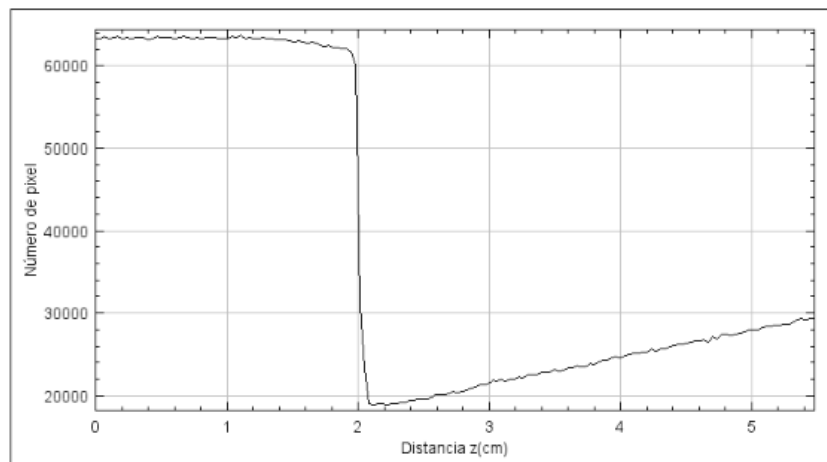
**((a))** Irradiación de una película radiocrómica para el aplicador SP40. La región que se muestra saturada corresponde al lugar en donde se encuentra el aplicador.



**((b))** Dirección del perfil de 180°.

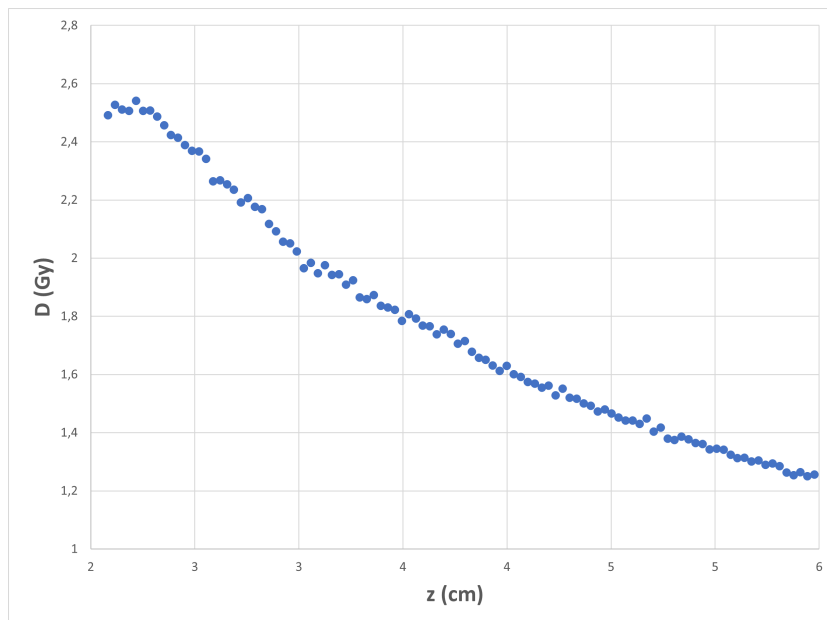
**Figura 5.4:** Irradiación de una película radiocrómica.

Se han elegido 11 direcciones para obtener los perfiles (ver la figura 3.5). Por ejemplo, el perfil que se obtiene de la dirección marcada en la figura 5.4(b) sería el de la figura 5.5.



**Figura 5.5:** Perfil de densidad óptica (número de píxel) en profundidad en la dirección  $180^\circ$  para el aplicador SP40

Si la figura 5.5 le aplicamos la ecuación (3.3) obtenemos la figura 5.6.

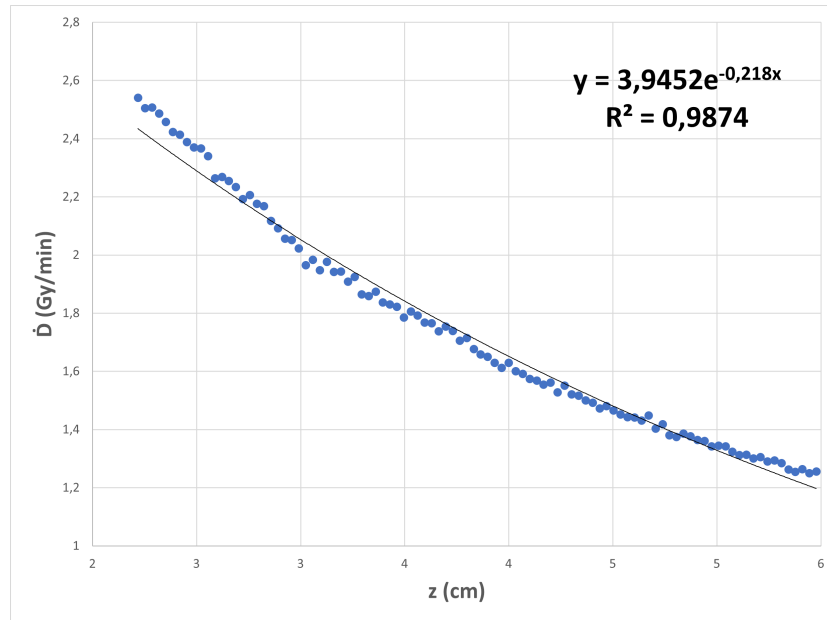


**Figura 5.6:** Perfil de dosis en profundidad en la dirección  $180^\circ$  para el aplicador SP40

## 5.4. Tasa de dosis en superficie y atenuación.

Si conocemos el tiempo que ha durado una determinada irradiación, la curva de la figura 5.6 puede ser transformada en una curva tasa de dosis frente a profundidad. El resultado para el aplicador SP40 y el ángulo  $180^\circ$  es el de la figura 5.7.





**Figura 5.7:** Perfil de tasa de dosis en profundidad en la dirección 180° para el aplicador SP40.

La tasa de dosis en piel, extrapolando, es de 2.4 Gy/min mientras que el coeficiente de atenuación es de 0.218 cm<sup>-1</sup>. Estos dos datos serán los que se usarán para calcular el tiempo de irradiación para cada aplicador.

### 5.5. Relación t(D).

El tiempo de irradiación lo calculamos usando la ecuación 3.5:  $t = (n \times D) / \sum_{i=1}^n \dot{D}_i$ . Los sumandos del determinante de esta ecuación los obtenemos calculando la tasa de dosis a la profundidad de prescripción con la ecuación 3.4 y los datos obtenidos en la sección 5.4. Un ejemplo para el aplicador SP40 sería el mostrado en la tabla 5.4.

|         |           | SP40                   |       |             |       |             |       |             |       |
|---------|-----------|------------------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|
|         |           | 70                     |       | 90          |       | 130         |       | 180         |       |
| z' (mm) |           | $\dot{D}_0$            | $\mu$ | $\dot{D}_0$ | $\mu$ | $\dot{D}_0$ | $\mu$ | $\dot{D}_0$ | $\mu$ |
|         |           |                        | 2,8   | 0,070       | 2,9   | 0,059       | 2,6   | 0,035       | 2,2   |
|         |           | Tasa de dosis (Gy/min) |       |             |       |             |       |             |       |
|         | <b>0</b>  | 2,8                    |       | 2,9         |       | 2,6         |       | 2,2         |       |
|         | <b>5</b>  | 1,9                    |       | 2,2         |       | 2,1         |       | 2,0         |       |
|         | <b>10</b> | 1,4                    |       | 1,6         |       | 1,8         |       | 1,7         |       |
|         | <b>20</b> | 0,7                    |       | 0,9         |       | 1,3         |       | 1,4         |       |

**Tabla 5.4:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP40. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo al de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se ha realizado un cambio de variable respecto a las figuras anteriores  $z' = z - \text{Radio del aplicador}$ .

Así, el tiempo de irradiación para el aplicador SP40 sería  $t = \frac{4 \times D}{1,9 + 2,2 + 2,1 + 2} = 0,49 \times D$ .

En el anexo E están todas las tasas de dosis en superficie y coeficientes de atenuación para todos los aplicadores y direcciones consideradas.

## 5.6. Pacientes tratadas.

Desde el inicio de las operaciones sólo se han tratado 34 pacientes, siendo con diferencia el aplicador de 4.5 cm de diámetro el de más uso (fig. 5.8(a)).

En cuanto a los tiempos de irradiación, el tiempo más común corresponde a 7.4 min que es el tiempo calculado para el aplicador SP45.

La dosis en piel y ojos, estimada con fragmentos de películas localizados en las cercanías de la mama intervenida y del ojo más cercano dan, respectivamente, una media de 3.7 y de 0.5 Gy.

|        | Aplicador  |            |                   |                      |
|--------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|        | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
| Válido | 35         | 5          | 14,7              | 14,7                 |
|        | 40         | 9          | 26,5              | 41,2                 |
|        | 45         | 15         | 44,1              | 85,3                 |
|        | 50         | 5          | 14,7              | 100,0                |
| Total  | 34         | 100,0      | 100,0             |                      |

((a)) Porcentaje de uso de los aplicadores de RIO.

|        | Tiempo de irradiación (min) | Dosis en piel (Gy) | Dosis cerca de los ojos (Gy) |
|--------|-----------------------------|--------------------|------------------------------|
| N      | 34                          | 33                 | 26                           |
| Media  |                             | 3,7                | ,5                           |
| Moda   | 7,4                         | 3,0                | ,4                           |
| Mínimo | 4,7                         | 3,0                | ,2                           |
| Máximo | 8,8                         | 5,9                | 1,3                          |

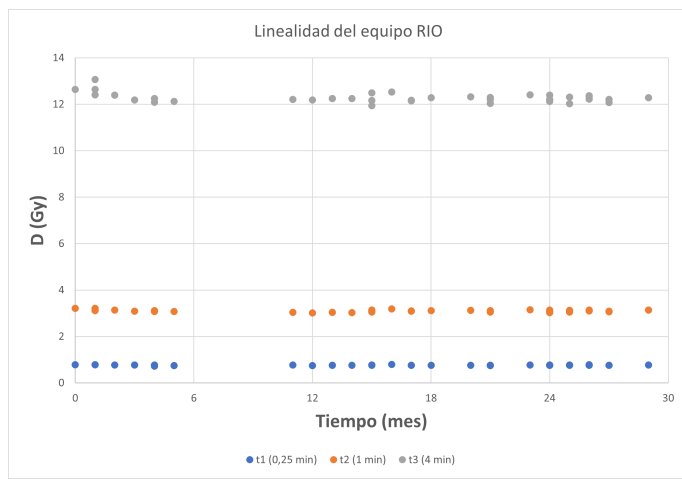
((b)) Tiempo de irradiación y dosis en piel y ojos medio.

**Figura 5.8:** Estudio descriptivo de las pacientes tratadas con RIO.

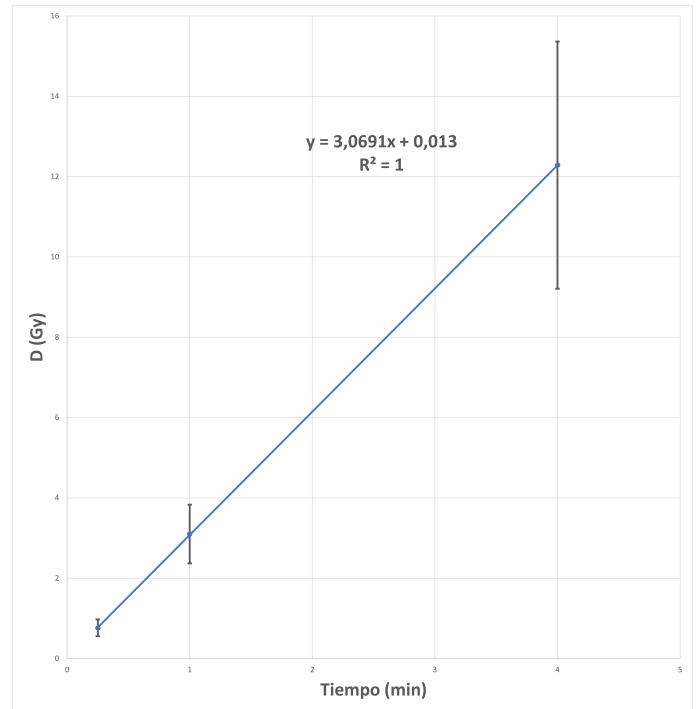
## 5.7. Estudio de la estabilidad del equipo.

En la figura 5.9 se presentan los datos de las medidas de las pruebas de linealidad del equipo y en la tabla de la figura 5.10 las medias con sus desviaciones y los valores mínimo y máximo.

Estas medidas fueron realizadas con la cámara superficial sobre 7 cm de PMMA, con un aplicador de terapia superficial colocado perpendicularmente sobre el PMMA para asegurar la reproducibilidad de la prueba.



**(a)** Estudio de la linealidad del equipo de RIO con el tiempo, en meses desde la primera medida registrada (12 de febrero de 2020).



**(b)** Estudio de las medias de la linealidad del equipo de RIO con el tiempo. Las barras de error están amplificadas un factor 15 para poderse apreciar correctamente.

**Figura 5.9:** Correlaciones entre medidas de linealidad

| Estadísticos descriptivos |    |             |             |               |                  |
|---------------------------|----|-------------|-------------|---------------|------------------|
|                           | N  | Mínimo      | Máximo      | Media         | Desv. Desviación |
| t1                        | 35 | ,717319967  | ,796017469  | ,76583367506  | ,014291017766    |
| t2                        | 35 | 3,021251001 | 3,216511168 | 3,10031365117 | ,049926939139    |
| t3                        | 35 | 11,94598243 | 13,07000000 | 12,2872513303 | ,21055686148     |
| N válido (por lista)      | 35 |             |             |               |                  |

**Figura 5.10:** Descriptivos de la linealidad del equipo RIO



# Capítulo 6

## Discusión de los resultados

### 6.1. Dosimetría

#### 6.1.1. Montaje experimental

En la figura 3.4 se muestra el montaje experimental para la medidas de los perfiles en profundidad.

En la aceptación del equipo, la casa comercial utilizó películas radiocrómicas cortadas a láser con el tamaño del aplicador. Para las medidas para la caracterización dosimétrica (estado inicial) se recurrió al “corte a tijera”.

Obviamente, el corte a tijera conlleva necesariamente a que los datos cerca de superficie sean tan diferentes a los datos en PMMA (ver fig. 6.1(a)) y que deban ser descartados para minimizar la propagación de errores. La incertidumbre de este método es relativo a las curvas de referencia en PMMA y es de alrededor de 5 % (ver sección 6.1.3).

Otra fuente de error es la debida a las propias películas radiocrómicas que se han usado, cuyo rango óptimo de medida está entre 100 KeV y 10 MeV. La energía del haz de radiación del equipo de intraoperatoria es de 70 kV, por lo que, aunque es un haz muy filtrado y endurecido, cae ligeramente por debajo del rango óptimo de medida. Es de esperar que esto aumente ligeramente la incertidumbre de medida por encima del 5 % que describe la literatura (León Marroquin y col. 2016).

El uso de estas películas fue por necesidad ya que fueron las únicas disponibles en el momento de las medidas. No obstante diferentes autores han avalado el uso de este tipo de películas para la RIO (Burrows y col. 2016; Steenbeke y col. 2016; Soriani y col. 2016).

En cuánto al escáner que se usó para medir la densidad óptica, no fue calibrado previamente lo cual puede llevar a incertidumbres en la medida. No obstante, es un escáner recomendado por la casa comercial (Womed s.f.) y las medidas están bien contrastadas con las medidas en PMMA con cámara de ionización, que sí está calibrada.

#### 6.1.2. Procesado de datos

Es de reseñar que como único software de análisis de datos que utilizamos fue el ImageJ, no realizamos un procesado de datos con otro software. Es evidente que esto es una limitación y próximamente pretendemos desarrollar un programa en Matlab que automatice el proceso.

Por otro lado, el ajuste por mínimos cuadrados conlleva un error. Este error viene dado por el siguiente conjunto de ecuaciones (Universidad del País Vasco s.f.):

$$\Delta B = \frac{\sqrt{n}\sigma}{\sqrt{n\sum P^2 - (\sum P)^2}} \quad (6.1)$$

$$\Delta A = \Delta B \sqrt{\frac{\sum P^2}{n}} \quad (6.2)$$

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (Y - B \cdot P - A)^2}{n - 2}} \quad (6.3)$$

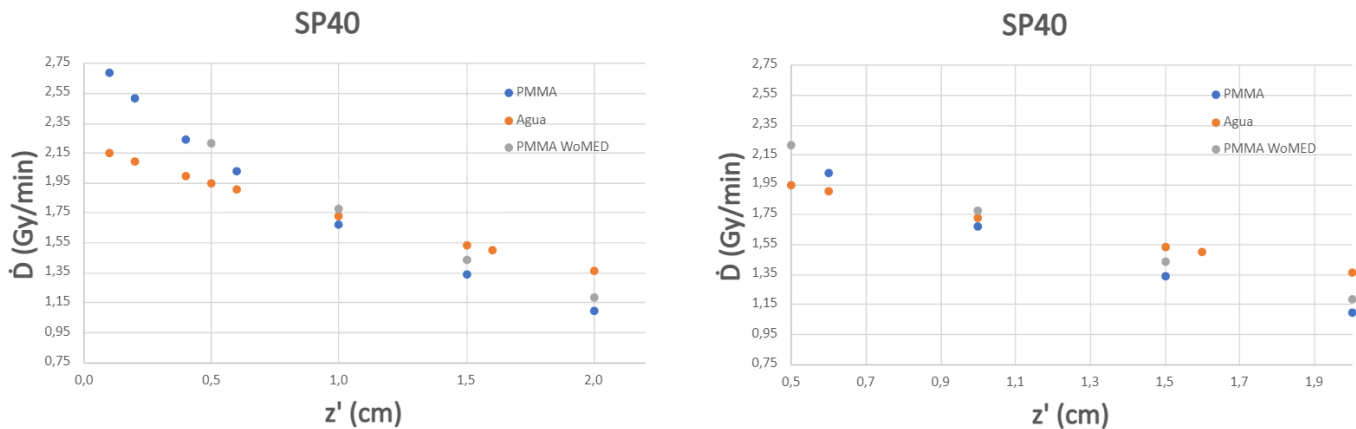
Por otro lado, la bondad del ajuste se expresa con el coeficiente de correlación:

$$R = \frac{\sum (P - \bar{P})(Y - \bar{Y})}{\sqrt{\sum (P - \bar{P})^2} \sqrt{\sum (Y - \bar{Y})^2}} \quad (6.4)$$

Con estas ecuaciones, los coeficientes de ajuste con su error serán  $A = -0,337 \pm 0,003$  y  $B = (3,872 \pm 0,021) \times 10^{-5}$  con una correlación lineal  $R^2 = 0,9935$ . El error en porcentaje de ambos coeficientes es de menos de 1 %, que consideraremos como el error del ajuste hiperbólico realizado.

### 6.1.3. Interpretación de los datos

Para demostrar la validez de los datos obtenidos se pueden comparar los perfiles en profundidad en agua con dos conjuntos de medidas de perfiles en profundidad en planchas de PMMA (ver la fig. 3.3) , una realizada por el mismo equipo que realizó las medidas en agua y otra realizada por la casa comercial. Un ejemplo está en la figura 6.1(a).



(a) Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP40. (b) Detalle de la comparación entre perfiles en la zona de prescripción.

**Figura 6.1:** Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP40. Los datos PMMA WoMED son los realizados por la casa comercial del equipo.

Un problema obvio de esta inter-comparación es que no son ni el mismo medio (agua frente a planchas de PMMA) ni el mismo detector. No obstante, sirve para validar el método.

Otro problema fue que aunque también se realizaron medidas a  $90^\circ$  sólo se consideraron las de  $180^\circ$  ya que eran las más reproducibles. Es decir, nos limitamos a una sola dirección.

Atendiendo a las medidas, en la curva de las medidas en agua de la fig. 6.1(a) existe una discrepancia cerca de la superficie con las tasas de dosis medidas en PMMA. Esto es consecuencia de la irregularidad de estas medidas, como ya se ha comentado (el “corte a tijera”). No obstante, en la región de prescripción (aprox. 5 - 15 mm) se aproximan lo suficiente las tres curvas (ver fig. 6.1(b)).

En el anexo G se pueden consultar la comparación de los perfiles para todos los aplicadores en la dirección de 180°.

Si aplicamos un test de contraste a los 5 aplicadores encontramos que en todos los casos los tres conjuntos de medidas son indistinguibles estadísticamente (fig. 6.2).

| Estadísticos de prueba para SP35 <sup>a</sup> |      | Estadísticos de prueba para SP40 <sup>a</sup> |      | Estadísticos de prueba para SP45 <sup>a</sup> |      |
|---|------|---|------|---|------|
|   | tasa |   | tasa |   | tasa |
| H de Kruskal-Wallis                           | ,379 | H de Kruskal-Wallis                           | ,917 | H de Kruskal-Wallis                           | ,672 |
| gl  | 2    | gl  | 2    | gl  | 2    |
| Sig. asintótica                               | ,827 | Sig. asintótica                               | ,632 | Sig. asintótica                               | ,715 |
| a. Prueba de Kruskal Wallis                   |      | a. Prueba de Kruskal Wallis                   |      | a. Prueba de Kruskal Wallis                   |      |

| Estadísticos de prueba para SP50 <sup>a</sup> |      | Estadísticos de prueba para SP55 <sup>a</sup> |      |
|---|------|---|------|
|   | tasa |   | tasa |
| H de Kruskal-Wallis                           | ,080 | H de Kruskal-Wallis                           | ,379 |
| gl  | 2    | gl  | 2    |
| Sig. asintótica                               | ,961 | Sig. asintótica                               | ,827 |
| a. Prueba de Kruskal Wallis                   |      | a. Prueba de Kruskal Wallis                   |      |

**Figura 6.2:** Resultados de los test de contraste de Kruskal-Wallis aplicados a los tres conjuntos de medidas. En todos los casos,  $p > 0.05$  por lo que son indistinguibles desde el punto de vista estadístico. La unidad para la tasa de dosis es Gy/min.

## 6.2. Estabilidad del equipo con el tiempo y pacientes tratadas

El estudio de la linealidad del equipo establece que los tres conjuntos de medidas están altamente correlacionadas, con una  $p < 0,005$  en todos los casos (ver fig. 6.3)

|                 |    |                             | t1     | t2     | t3     |
|-----------------|----|-----------------------------|--------|--------|--------|
| Rho de Spearman | t1 | Coefficiente de correlación | 1,000  | ,781** | ,770** |
|                 |    | Sig. (bilateral)            | .      | ,000   | ,000   |
|                 |    | N                           | 35     | 35     | 35     |
|                 | t2 | Coefficiente de correlación | ,781** | 1,000  | ,796** |
|                 |    | Sig. (bilateral)            | ,000   | .      | ,000   |
|                 |    | N                           | 35     | 35     | 35     |
|                 | t3 | Coefficiente de correlación | ,770** | ,796** | 1,000  |
|                 |    | Sig. (bilateral)            | ,000   | ,000   | .      |
|                 |    | N                           | 35     | 35     | 35     |

\*\* La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

**Figura 6.3:** Correlaciones en la linealidad del equipo de RIO con el tiempo. La medida t1 fue de 0.25 min, la t2 fue de 1 min y la medida t3 fue de 4 min

Es interesante también estudiar las correlaciones día a día. En la figura 6.4 se observa que la mayoría de las medidas se correlacionan bien una a una. Se puede observar una peor correlación entre las medidas t2 y t3 (ver fig. 6.4(c)) ya que ambas medidas tienen dispersiones mayores.

El estudio de la calidad del haz da una idea de cómo se ha deteriorado el equipo con el tiempo. Habitualmente se suele usar la capa hemirreductora en equipos de keV pero como este es un equipo de alta tasa de dosis se decidió tomar como parámetro para medir la calidad del haz el cociente entre la medida a 10 y a 0 mm de profundidad. Además, para asegurar que el brazo del equipo no tenga ningún tipo de daño se midió la calidad del haz también a 45°.

Según se puede observar en la fig. 6.5 no se puede asumir un ajuste lineal ya que existe demasiado dispersión en los datos. Ambas calidades de haz tienen una media de  $0,54 \pm 0,03$  a 0° y de  $0,55 \pm 0,05$  a 45° por lo que en cualquier caso el equipo se mantiene lo suficientemente estable en el tiempo.

En cuanto a las pacientes tratadas, no existen a día de hoy datos acerca de la efectividad de esta nueva modalidad de tratamiento en el HUC.

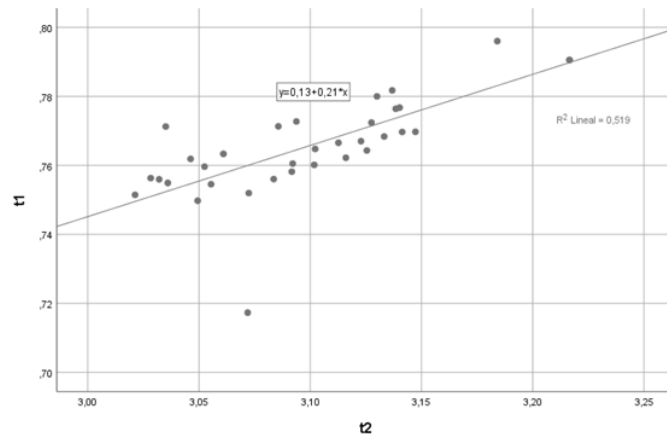
Sin embargo, podemos comparar la dosis en piel y en ojos con otros estudios.

De los resultados, la dosis en piel y ojos da, respectivamente, una media de  $3,7 \pm 0,9$  y de  $0,5 \pm 0,1$  Gy.

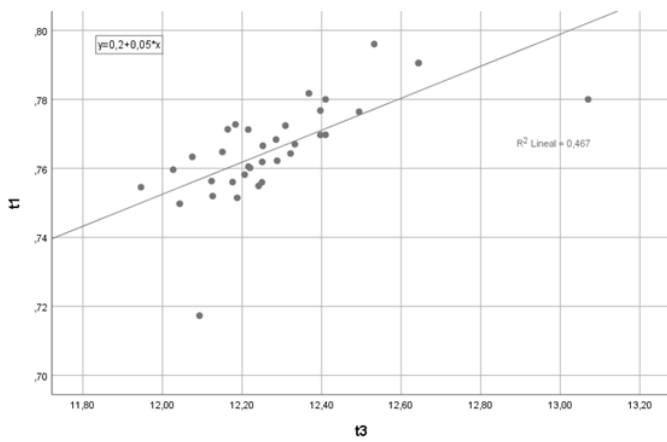
Hsiu y col. 2021 obtuvieron resultados con 21 pacientes tratadas con RIO de  $3,1 \pm 0,8$  Gy en dosis en piel, mientras que para Lozares y col. 2021 este valor baja hasta  $1,9 \pm 0,8$  Gy, medidas para 30 pacientes y en unas condiciones similares (dosis medidas con película colocada a 1 o 2 cm de la incisión quirúrgica).

En cuanto a la dosis en los ojos, hay muy poca bibliografía. No obstante, se sabe que a partir de una dosis  $D > 2$  Gy la probabilidad de aparición de cataratas es significativa (Chamberlain, James y Decker 2020).

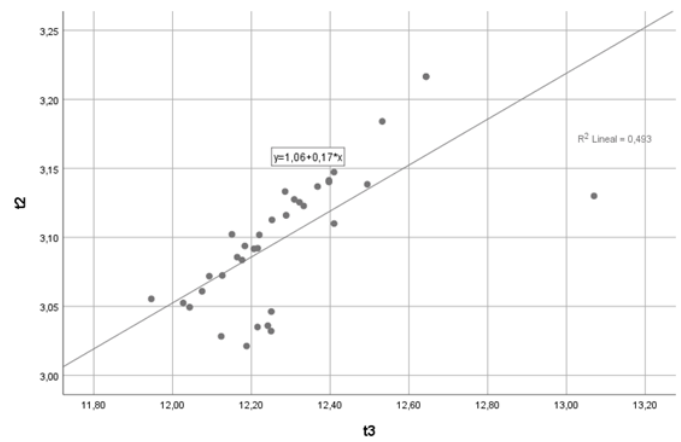




((a)) Correlación entre las medidas  $t_1$  y  $t_2$ .

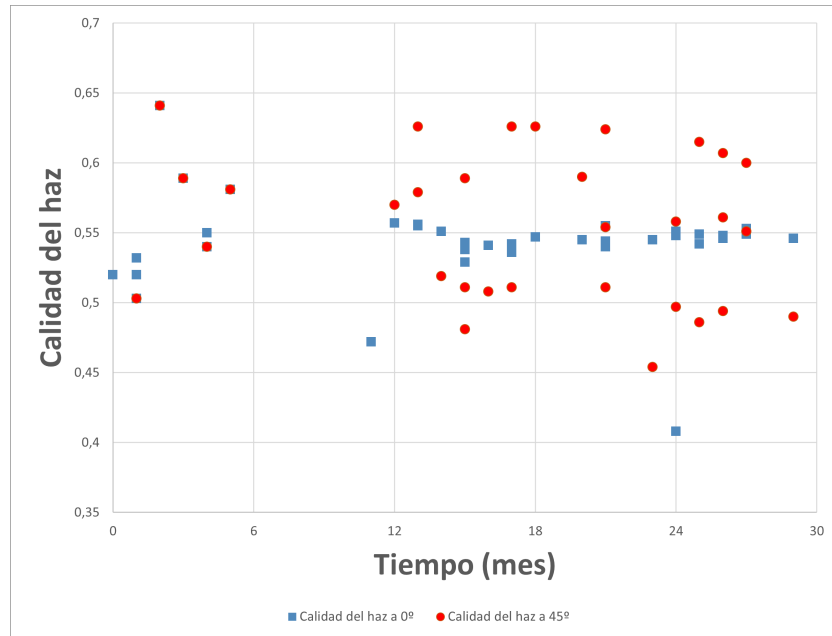


((b)) Correlación entre las medidas  $t_1$  y  $t_3$ .



((c)) Correlación entre las medidas  $t_2$  y  $t_3$ .

**Figura 6.4:** Correlaciones entre medidas de linealidad



**Figura 6.5:** Estudio de la calidad del haz del equipo de RIO. La línea de tiempo está en meses desde la primera medida registrada (12 de febrero de 2020).

Con todo esto, se puede concluir que la técnica en cuanto a dosis a tejido sano se está llevando a cabo correctamente.

## Capítulo 7

# Conclusiones

1. Implantar una nueva técnica clínica asociada a un nuevo equipo es un proceso que involucra una gran cantidad de recursos materiales y humanos, además de necesitar de un tiempo de dedicación apreciable.
2. El proceso de alta de un nuevo equipo en el CSN lleva aparejado varios informes en donde destaca la aceptación del equipo y la adecuación del lugar en donde va a operar.
3. El proceso de modelización dosimétrica de un nuevo equipo conlleva la realización de múltiples tandas de medidas en varios medios y con diferentes detectores.
4. Este proceso, debido a limitaciones en el montaje experimental y en las películas radiocrómicas disponibles, tuvo grandes incertidumbres, sobretodo en regiones poco profundas, con un error mayor a un 10 %.
5. Si embargo, al ser la radioterapia intraoperatoria una técnica muy localizada y, por tanto, necesariamente efectiva, las incertidumbres son tolerables desde el punto de vista clínico.
6. El equipo ha demostrado una gran estabilidad desde su puesta en marcha, en parte debido a su poco uso.
7. Han sido tratadas 35 pacientes con un tiempo total de irradiación de 230 min, con lo que la carga de trabajo es muy baja.
8. No existen resultados clínicos por parte de nuestro hospital acerca de la evolución clínica de las pacientes tratadas con RIO.
9. No obstante, la dosis en piel es del mismo orden de magnitud, ligeramente superior, a los resultados de otros equipos mientras que la dosis en ojos resultó ser tolerable desde un punto de vista de protección radiológica.



# Bibliografía

- AENOR (s.f.). “DIN 6812:2021-06 Medical X-ray equipment up to 300 kV”. URL: <https://tienda.aenor.com/norma-din-6812-2021-06-336021278>.
- Akhtari, Mani y Bin S. Teh (abr. de 2016). “Accelerated partial breast irradiation: advances and controversies”. En: *Chinese journal of cancer* 35.4. ISSN: 1944-446X. DOI: 10.1186/S40880-016-0095-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013323/>.
- Alemán Herrera María Dolores Rojas Martín, Araceli y col. (s.f.). *Estimaciones de la incidencia de cáncer en Canarias 2018*. Inf. téc. Servicio Canario de Salud.
- American Cancer Society (s.f.). *Estadificación del cáncer*. URL: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>.
- Armpilia, Christina y col. (2011). “A review on radiotherapy hypofractionation schedules for breast cancer treatment”. En: *Journal of Radiotherapy in Practice* 10.3, págs. 201-208. DOI: 10.1017/S1460396910000294.
- Attix, Frank Herbert (1986). *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. ISBN: 9783527617135. DOI: 10.1002/9783527617135.
- Backes, Floor J. y Douglas D. Martin (ago. de 2015). *Intraoperative radiation therapy (IORT) for gynecologic malignancies*. DOI: 10.1016/j.ygyno.2015.05.030.
- Bennie, Nick y Peter Metcalfe (jun. de 2016). “Practical IMRT QA dosimetry using Gafchromic film: a quick start guide”. En: *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine* 39.2, págs. 533-545. ISSN: 18795447. DOI: 10.1007/s13246-016-0443-0.
- Berman, Abigail T, John P Plastaras y Neha Vapiwala (2013). “Radiation oncology: a primer for medical students”. En: *Journal of Cancer Education* 28.3, págs. 547-553.
- Beyzadeoglu, Murat, Gokhan Ozyigit y Cuneyt Ebruli (2010). *Basic radiation oncology*. Vol. 71. Springer.
- Bhattacharyya, Tapesh y col. (abr. de 2015). *Hypofractionated radiotherapy in carcinoma breast: What we have achieved?* DOI: 10.4103/0973-1482.157342.
- Boletín Oficial del Estado (1998). *Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia*. Inf. téc. Boletín Oficial del Estado.
- (2015). *Real Decreto 1836/1999, de 3 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre instalaciones nucleares y radiactivas*. Inf. téc. Boletín Oficial del Estado.
- Brenner, David J y col. (1995). “A convenient extension of the linear-quadratic model to include redistribution and reoxygenation”. En: *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 32.2, págs. 379-390.
- Brunt, A. M. y col. (jul. de 2021). “Five-fraction Radiotherapy for Breast Cancer: FAST-Forward to Implementation”. En: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 33.7, págs. 430-439. ISSN: 1433-2981. DOI: 10.1016/J.CLON.2021.04.016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34023185/>.
- Budach, Wilfried, Edwin Bölke y Christiane Matuschek (sep. de 2015). *Hypofractionated radiotherapy as adjuvant treatment in early breast cancer. A review and meta-analysis of randomized controlled trials*. DOI: 10.1159/000439007.
- Burrows, Tom y col. (2016). “Micro-commissioning of an INTRABEAM Intraoperative Radiotherapy (IORT) X-ray source (XRS) using EBT3 Gafchromic film in conjunction with multichannel film dosimetry and Matlab analysis”. En: *Physica Medica* 2.32, págs. 424-425.
- Calvo, Felipe A. y col. (nov. de 2020). “ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer”. En: *Clinical and translational radiation oncology* 25, págs. 29-36. ISSN: 2405-6308. DOI: 10.1016/J.CTRO.2020.09.001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33005755/>.
- Chamberlain, Daniel, B Yu James y Roy H Decker (2020). *Pocket Guide to Radiation Oncology*. Springer Publishing Company.
- Consejo de Seguridad Nuclear (1990). *Guía de seguridad CSN 5.11 Aspectos técnicos de seguridad y protección radiológica de instalaciones médicas de rayos X para diagnóstico*. Inf. téc.

- Deschavanne, Patrick J y Bernard Fertil (1996). "A review of human cell radiosensitivity in vitro". En: *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 34.1, págs. 251-266.
- Diario Oficial de la Unión Europea (2014). *Directiva 2013/59/Euratom del Consejo, de 5 de diciembre de 2013, por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes*. Inf. téc.
- Folkert, Michael R. y col. (oct. de 2014). "20-year experience with intraoperative high-dose-rate brachytherapy for pediatric sarcoma: outcomes, toxicity, and practice recommendations". En: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 90.2, págs. 362-368. ISSN: 1879-355X. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2014.06.016. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25304795/>.
- GAFCHROMIC (s.f.). *GAFCHROMIC EBT3 Dosimetry Film*. URL: [www.FilmQAPro.com](http://www.FilmQAPro.com).
- Giordano, Sharon H. y col. (ene. de 2004). "Is Breast Cancer Survival Improving? Trends in Survival for Patients with Recurrent Breast Cancer Diagnosed from 1974 through 2000". En: *Cancer* 100.1, págs. 44-52. ISSN: 0008543X. DOI: 10.1002/cncr.11859.
- Haddock, Michael G. (ene. de 2017). *Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: A clinical review*. DOI: 10.1186/s13014-016-0752-1.
- Holmes, Dennis R., Michael Baum y David Joseph (oct. de 2007). "The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update)". En: *American Journal of Surgery* 194.4, págs. 507-510. ISSN: 00029610. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.06.018.
- Hsiu, Jeannie y col. (2021). "Evaluation of skin dose and skin toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy for early breast cancer". En: *J Appl Clin Med Phys* 22.8, págs. 139-147. DOI: 10.1002/acm2.13338.
- Huber, Kathryn y col. (2018). "Local and Regional Breast Cancer Recurrences: Salvage Therapy Options in the new era of Molecular Subtypes". En: 8, pág. 112. DOI: 10.3389/fonc.2018.00112. URL: [www.aromecancer.org](http://www.aromecancer.org).
- IAEA (International Atomic Energy Agency) (2005). "IAEA-TECDOC-398 Determinación de la dosis absorbida en radioterapia con haces externos". En: pág. 261. ISSN: 1098-6596. DOI: 10.1118/1.2969650.
- Ippolito, Edy y col. (2019). "Hypofractionated radiotherapy with concomitant boost for breast cancer: a dose escalation study". En: *The British journal of radiology* 92.1095. ISSN: 1748-880X. DOI: 10.1259/BJR.20180169. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30433824/>.
- Joiner, Michael C y Albert J van der Kogel (2018). *Basic clinical radiobiology*. CRC press.
- Jones, B y col. (s.f.). "The Role of Biologically Effective Dose (BED) in Clinical Oncology". En: ()
- Kates, Max y col. (2017). "High dose-rate Intra-Operative Radiation Therapy During High Risk Genitourinary Surgery: Initial Observations and a Proposal for its Study in Bladder Cancer". En: *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)* 3.3, págs. 191-199. ISSN: 2352-3727. DOI: 10.3233/BLC-170104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28824947/>.
- Kyrgias, George y col. (2016). *Intraoperative radiation therapy (IORT) in head and neck cancer: A systematic review*. DOI: 10.1097/MD.0000000000005035.
- Lee Jiade, Nancy Y y J Lu (2016). *Practical Guides in Radiation Oncology Radiation Therapy Techniques and Treatment Planning for Breast Cancer*. Springer International Publishing. ISBN: 978-3-319-40390-8. URL: <http://www.springer.com/series/13580>.
- Leeuwen, C. M. van y col. (mayo de 2018). *The alfa and beta of tumours: A review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies*. DOI: 10.1186/s13014-018-1040-z.
- León Marroquin, Elsa Y. y col. (2016). "Evaluation of the uncertainty in an EBT3 film dosimetry system utilizing net optical density". En: *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 17.5, págs. 466-481. ISSN: 15269914. DOI: 10.1120/jacmp.v17i5.6262.
- Lozares, Sergio y col. (ene. de 2021). "In vivo dosimetry in low-voltage IORT breast treatments with XR-RV3 radiochromic film". En: *Physica Medica* 81, págs. 173-181. ISSN: 1120-1797. DOI: 10.1016/J.EJMP.2020.12.011.
- Ma, C. M. y col. (2001). "AAPM protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology". En: *Medical Physics* 28.6, págs. 868-893. ISSN: 00942405. DOI: 10.1118/1.1374247.
- Milano, Michael T y col. (2021). "Single-and multifraction stereotactic radiosurgery dose/volume tolerances of the brain". En: *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 110.1, págs. 68-86.
- Ministerio de Sanidad (2013). *Radioterapia intraoperatoria en el tratamiento del cáncer de mama*. Inf. téc.
- Moulder, John E y Colin Seymour (2018). "Radiation fractionation: the search for isoeffect relationships and mechanisms". En: *International journal of radiation biology* 94.8, págs. 743-751.
- Njeh, Christopher F., Mark W. Saunders y Christian M. Langton (oct. de 2010). "Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI): A review of available techniques". En: *Radiation oncology (London, England)* 5.1. ISSN: 1748-717X. DOI: 10.1186/1748-717X-5-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920346/>.

- Orecchia, Roberto y col. (sep. de 2007). “Intraoperative radiotherapy for locally advanced prostate cancer: treatment technique and ultrasound-based analysis of dose distribution”. En: *Anticancer research* 27.5B, págs. 3471-3476. ISSN: 0250-7005. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972503/>.
- Organización Mundial de la Salud (s.f.). *Cáncer de mama*. URL: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- Pilar, Avinash y col. (2017). “Intraoperative radiotherapy: review of techniques and results”. En: DOI: 10.3332/ecancer.2017.750.
- Pollom, Erqi L y col. (2017). “Normal tissue constraints for abdominal and thoracic stereotactic body radiotherapy”. En: *Seminars in radiation oncology*. Vol. 27. 3, págs. 197-208.
- PTW-Freiburg (2006). *Ionizing radiation detectors*.
- (s.f.). “MP3 Water Phantom System”. URL: [http://chunsung.kr/pdf/radiation\\_therapy\\_1/41.pdf](http://chunsung.kr/pdf/radiation_therapy_1/41.pdf).
- Ren, Wenhui y col. (ago. de 2022). “Global guidelines for breast cancer screening: A systematic review”. En: *The Breast* 64, págs. 85-99. ISSN: 09609776. DOI: 10.1016/j.breast.2022.04.003.
- Roeder, Falk y Robert Krempien (ene. de 2017). “Intraoperative radiation therapy (IORT) in soft-tissue sarcoma”. En: *Radiation Oncology* 12.1. ISSN: 1748717X. DOI: 10.1186/s13014-016-0751-2.
- Rubio, Isabel T. y V. Suzanne Klimberg (2001). “Techniques of sentinel lymph node biopsy”. En: *Seminars in surgical oncology* 20.3, págs. 214-223. ISSN: 8756-0437. DOI: 10.1002/SSU.1036. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11523106/>.
- Silverstein, Melvin J. y col. (oct. de 2014). “Intraoperative Radiation Therapy: A Critical Analysis of the ELIOT and TARGIT Trials. Part 2—TARGIT”. En: *Annals of Surgical Oncology* 21.12, pág. 3793. ISSN: 15344681. DOI: 10.1245/S10434-014-3999-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189006/>.
- Smith, Benjamin D. y col. (jul. de 2009). “Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO)”. En: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 74.4, págs. 987-1001. ISSN: 1879-355X. DOI: 10.1016/J.IJROBP.2009.02.031. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19545784/>.
- Soriani, A y col. (2016). “Innovative approach in IORT sarcoma assessment using a dedicated treatment planning system”. En: *Physica Medica: European Journal of Medical Physics* 32, pág. 62.
- Sosin, Michael y col. (2018). “A prospective analysis of quality of life and toxicity outcomes in treating early breast cancer with breast conservation therapy and intraoperative radiation therapy”. En: *Frontiers in Oncology* 8.DEC. ISSN: 2234943X. DOI: 10.3389/FONC.2018.00545.
- Steenbeke, Femke y col. (2016). “Quality assurance of a 50-kV radiotherapy unit using EBT3 GafChromic film: a feasibility study”. En: *Technology in cancer research & treatment* 15.1, págs. 163-170.
- Tortora, Gerard J. y Bryan Derrickson (2014). *Principles of Anatomy & Physiology*. 14.<sup>a</sup> ed. ISBN: 9781118345009. DOI: 10.1016/j.nedt.2009.09.013.
- Trott, Klaus-Rüdiger (1982). “Experimental results and clinical implications of the four R’s in fractionated radiotherapy”. En: *Radiation and Environmental biophysics* 20.3, págs. 159-170.
- Universidad del País Vasco (s.f.). *Ajuste de datos. Regresión*. URL: <http://www.sc.ehu.es/sbweb/fisica3/datos/regresion/regresion.html>.
- Vaidya, Jayant S. y col. (feb. de 2014). “Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial”. En: *The Lancet* 383.9917, págs. 603-613. ISSN: 1474547X. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61950-9/ATTACHMENT/605F958D-CED4-48F3-9F92-43312F9DC479/MMC1. PDF. URL: <http://www.thelancet.com/article/S0140673613619509/fulltext> <http://www.thelancet.com/article/S0140673613619509/abstract> [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)61950-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)61950-9/abstract).
- Venselaar, Jack y José Pérez-Calatayud (2004). *A practical guide to quality control of brachytherapy equipment*. Inf. téc. EUROPEAN GUIDELINES FOR QUALITY ASSURANCE IN RADIOTHERAPY.
- Veronesi, Umberto y col. (dic. de 2013). “Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial”. En: *The Lancet Oncology* 14.13, págs. 1269-1277. ISSN: 1470-2045. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70497-2. URL: <http://www.thelancet.com/article/S1470204513704972/fulltext> <http://www.thelancet.com/article/S1470204513704972/abstract> [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(13\)70497-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(13)70497-2/abstract).
- WOMed (s.f.). *ioRT-50*. Inf. téc. URL: [https://www.womed.net/products/iort\\_50/](https://www.womed.net/products/iort_50/).
- Ziouèche-Mottet, Amira y col. (2014). *Eligibility criteria for intraoperative radiotherapy for breast cancer: study employing 12,025 patients treated in two cohorts*. Inf. téc. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/868>.





## **Apéndice A**

# **Calibración realizada por la empresa.**

En este apéndice se incluyen los certificados de calibración del equipo WOMed ioRT-50 para sus 5 aplicadores esféricos.

Cada certificado está desglosado en cuatro apartados:

1. Datos básicos. Se indica el aplicador que es y la descripción del haz de energía que se ha utilizado para la medida.
2. Curva dosis - profundidad en un medio de PMMA.
3. Perfiles de dosis en dos direcciones en un medio de PMMA.
4. Resultado del test.

# Acceptance test

(intra-operative)

WOLF-Medizintechnik GmbH  
 Am Wachtelberg 15  
 D – 07629 St.GANGLOFF / Thür  
 phone: +49 (036606) 60441

| 1. Basic data                                     |  |
|---|--|
| applicator:                                       | #12: SP55 <span style="float:right">serial no.: 1912 0002</span> |
| specification:                                    | spherical ioRT applicator, Ø 55 mm                               |
| energy level:                                     | #3: 70 kV / 7 mA / 0.5 mm Ti + 1 mm H2O                          |
| RFID-Code: (ID/ specification /energy /cycle/ SN) | 0000 0012 SP55 0003 0000 1912 0002 0000                          |

| 2. Dose rate measurement / half-value depth |                              |  |                                    |
|---|------------------------------|--|------------------------------------|
| test conditions                             |                              | - beam vertical, PTW slab phantom type 2962<br>- X-Ray-Dosimeter Unidos Webline, SN: 581<br>- chamber TM23342 SN: 2625<br><br>$\text{value of dose rate} = \text{measurement value} \cdot k_q$ |                                    |
|   |                              | T [°C]   | P [hPa]                            |
|   |                              | 20,8   | 976,3                              |
|   |                              | k <sub>q</sub>   |                                    |
|   |                              | 1,02   |                                    |
| measuring depth [mm <sub>PMMA</sub> ]       | measured dose rate [mGy/min] | relative depth dose curve  | approximated half-value depth [mm] |
| 0,5   | 1502                         |  | 19,6                               |
| 5   | 1245                         |  |                                    |
| 10  | 1045                         |  |                                    |
| 15  | 884,3                        |  |                                    |
| 20  | 754,4                        |  |                                    |

| 3. Dose Distribution              |                 |  |                    |
|-----------------------------------|-----------------|--|--------------------|
| test conditions                   |                 | - EBT3 gafchromic X-Ray film, with two orientations on applicator<br>- surface target dose of 8 Gy<br>- EPSON Scanner V850Pro + ImageJ |                    |
| surface dose rate                 | 1532,04 mGy/min |  |                    |
| exposure time                     | 235,0 sec       | 3,92 min   |                    |
| corrected time                    | 235 sec         | 3,92 min   |                    |
| exposure dose                     | 6000,49 mGy     |  |                    |
| film orientation                  | X               |  | Y                  |
|                                   |                 |  |                    |
| isodose                           | red (~99%)      | 5900   | yellow (~50%) 3000 |
|                                   | orange (~75%)   | 4500   | green (~25%) -     |
| at film measured half-value depth | 18,4 mm         | 18,8 mm  |                    |

| 4. Results   |            |           |
|--------------|------------|-----------|
| test passed? | yes / no   | Signature |
| date         | 08/07/2019 |           |
| tested by    |            |           |

# Acceptance test

(intra-operative)

WOLF-Medizintechnik GmbH  
 Am Wachtelberg 15  
 D – 07629 St.GANGLOFF / Thür  
 phone: +49 (036606) 60441

| 1. Basic data                                     |  |
|---|--|
| applicator:                                       | #11: SP50 <span style="float: right;">serial no.: 1911 0002</span> |
| specification:                                    | spherical ioRT applicator, Ø 50 mm                                 |
| energy level:                                     | #3: 70 kV / 7 mA / 0.5 mm Ti + 1 mm H2O                            |
| RFID-Code: (ID/ specification /energy /cycle/ SN) | 0000 0011 SP50 0003 0000 1911 0002 0000                            |

| 2. Dose rate measurement / half-value depth |                              |   |                                    |
|---|------------------------------|---|------------------------------------|
| test conditions                             |                              | - beam vertical, PTW slab phantom type 2962<br>- X-Ray-Dosimeter Unidos Webline, SN: 581<br>- chamber TM23342 SN: 2625<br><br>$\text{value of dose rate} = \text{measurement value} * kq$ |                                    |
|   |                              | T [°C]  | P [hPa]                            |
|   |                              | 20,8  | 976,3                              |
|   |                              | kq  |                                    |
|   |                              | 1,02  |                                    |
| measuring depth [mm <sub>PMMA</sub> ]       | measured dose rate [mGy/min] | relative depth dose curve   | approximated half-value depth [mm] |
| 0,5   | 1719                         |   | 19                                 |
| 5   | 1458                         |   |                                    |
| 10  | 1211                         |   |                                    |
| 15  | 1014                         |   |                                    |
| 20  | 856,1                        |   |                                    |

| 3. Dose Distribution              |  |  |                    |
|-----------------------------------|--|--|--------------------|
| test conditions                   |  | - EBT3 gafchromic X-Ray film, with two orientations on applicator<br>- surface target dose of 8 Gy<br>- EPSON Scanner V850Pro + ImageJ |                    |
| surface dose rate                 | 1753,38 mGy/min  |  |                    |
| exposure time                     | 205,3 sec  | 3,42 min   |                    |
| corrected time                    | 205 sec  | 3,42 min   |                    |
| exposure dose                     | 5990,715 mGy   |  |                    |
| film orientation                  | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>X</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Y</b></p> </div> </div> |  |                    |
| isodose                           | red (~99%)   | 5900   | yellow (~50%) 3000 |
|                                   | orange (~75%)  | 4500   | green (~25%) -     |
| at film measured half-value depth | 17,9 mm  | 18,1 mm  |                    |

| 4. Results   |            |           |
|--------------|------------|-----------|
| test passed? | yes / no   | Signature |
| date         | 08/07/2019 |           |
| tested by    |            |           |

# Acceptance test

(intra-operative)

WOLF-Medizintechnik GmbH  
 Am Wachtelberg 15  
 D – 07629 St.GANGLOFF / Thür  
 phone: +49 (036606) 60441

| 1. Basic data                                     |  |
|---|--|
| applicator:                                       | #10: SP45 <span style="float: right;">serial no.: 1910 0002</span> |
| specification:                                    | spherical ioRT applicator, Ø 45 mm                                 |
| energy level:                                     | #3: 70 kV / 7 mA / 0.5 mm Ti + 1 mm H2O                            |
| RFID-Code: (ID/ specification /energy /cycle/ SN) | 0000 0010 SP45 0003 0000 1910 0002 0000                            |

| 2. Dose rate measurement / half-value depth |                              |  |                                    |
|---|------------------------------|--|------------------------------------|
| test conditions                             |                              | - beam vertical, PTW slab phantom type 2962<br>- X-Ray-Dosimeter Unidos Webline, SN: 581<br>- chamber TM23342 SN: 2625<br><br>$\text{value of dose rate} = \text{measurement value} \cdot k_q$ |                                    |
|   |                              | T [°C]   | P [hPa]                            |
|   |                              | 20,8   | 976,3                              |
| measuring depth [mm <sub>PMMA</sub> ]       | measured dose rate [mGy/min] | relative depth dose curve  | approximated half-value depth [mm] |
| 0,5   | 2105                         |  | 17,5                               |
| 5   | 1757                         |  |                                    |
| 10  | 1435                         |  |                                    |
| 15  | 1192                         |  |                                    |
| 20  | 991                          |  |                                    |

| 3. Dose Distribution              |  |  |                    |
|-----------------------------------|--|--|--------------------|
| test conditions                   |  | - EBT3 gafchromic X-Ray film, with two orientations on applicator<br>- surface target dose of 8 Gy<br>- EPSON Scanner V850Pro + ImageJ |                    |
| surface dose rate                 | 2147,1 mGy/min   |  |                    |
| exposure time                     | 167,7 sec  | 2,79 min   |                    |
| corrected time                    | 168 sec  | 2,80 min   |                    |
| exposure dose                     | 6011,88 mGy  |  |                    |
| film orientation                  | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>X</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Y</b></p> </div> </div> |  |                    |
| isodose                           | red (~99%)   | 6000   | yellow (~50%) 3000 |
|                                   | orange (~75%)  | 4500   | green (~25%) -     |
| at film measured half-value depth | 17,4 mm  | 17,8 mm  |                    |

| 4. Results   |            |           |
|--------------|------------|-----------|
| test passed? | yes / no   | Signature |
| date         | 08/07/2019 |           |
| tested by    |            |           |

# Acceptance test

(intra-operative)

WOLF-Medizintechnik GmbH  
 Am Wachtelberg 15  
 D – 07629 St.GANGLOFF / Thür  
 phone: +49 (036606) 60441

| 1. Basic data                                     |   |
|---|---|
| applicator:                                       | #9: SP40 <span style="float: right;">serial no.: 1909 0002</span> |
| specification:                                    | spherical ioRT applicator, Ø 40 mm                                |
| energy level:                                     | #3: 70 kV / 7 mA / 0.5 mm Ti + 1 mm H2O                           |
| RFID-Code: (ID/ specification /energy /cycle/ SN) | 0000 0009 SP40 0003 0000 1909 0002 0000                           |

| 2. Dose rate measurement / half-value depth |                              |  |                                    |
|---|------------------------------|--|------------------------------------|
| test conditions                             |                              | - beam vertical, PTW slab phantom type 2962<br>- X-Ray-Dosimeter Unidos Webline, SN: 581<br>- chamber TM23342 SN: 2625<br><br>$\text{value of dose rate} = \text{measurement value} \cdot k_q$ |                                    |
|   |                              | T [°C]   | P [hPa]                            |
|   |                              | 20,8   | 976,3                              |
|   |                              | kq   | 1,02                               |
| measuring depth [mm <sub>PMMA</sub> ]       | measured dose rate [mGy/min] | relative depth dose curve  | approximated half-value depth [mm] |
| 0,5   | 2824                         |  | 15                                 |
| 5   | 2214                         |  |                                    |
| 10  | 1778                         |  |                                    |
| 15  | 1438                         |  |                                    |
| 20  | 1185                         |  |                                    |

| 3. Dose Distribution              |                 |  |               |      |
|-----------------------------------|-----------------|--|---------------|------|
| test conditions                   |                 | - EBT3 gafchromic X-Ray film, with two orientations on applicator<br>- surface target dose of 8 Gy<br>- EPSON Scanner V850Pro + ImageJ |               |      |
| surface dose rate                 | 2880,48 mGy/min |  |               |      |
| exposure time                     | 125,0 sec       | 2,08 min   |               |      |
| corrected time                    | 125 sec         | 2,08 min   |               |      |
| exposure dose                     | 6001 mGy        |  |               |      |
| film orientation                  | <b>X</b>        | <b>Y</b>   |               |      |
|                                   |                 |  |               |      |
| isodose                           | red (~99%)      | 5900   | yellow (~50%) | 3000 |
|                                   | orange (~75%)   | 4500   | green (~25%)  | 1500 |
| at film measured half-value depth | 14,8 mm         | 14,7 mm  |               |      |

| 4. Results   |            |           |
|--------------|------------|-----------|
| test passed? | yes / no   | Signature |
| date         | 08/07/2019 |           |
| tested by    |            |           |

# Acceptance test

(intra-operative)

WOLF-Medizintechnik GmbH  
 Am Wachtelberg 15  
 D – 07629 St.GANGLOFF / Thür  
 phone: +49 (036606) 60441

| 1. Basic data                                     |   |
|---|---|
| applicator:                                       | #8: SP35 <span style="float: right;">serial no.: 1908 0002</span> |
| specification:                                    | spherical ioRT applicator, Ø 35 mm                                |
| energy level:                                     | #3: 70 kV / 7 mA / 0.5 mm Ti + 1 mm H2O                           |
| RFID-Code: (ID/ specification /energy /cycle/ SN) | 0000 0008 SP35 0003 0000 1908 0002 0000                           |

| 2. Dose rate measurement / half-value depth |                              |  |                                    |
|---|------------------------------|--|------------------------------------|
| test conditions                             |                              | - beam vertical, PTW slab phantom type 2962<br>- X-Ray-Dosimeter Unidos Webline, SN: 581<br>- chamber TM23342 SN: 2625<br><br>$\text{value of dose rate} = \text{measurement value} \cdot k_q$ |                                    |
|   |                              | T [°C]   | P [hPa]                            |
|   |                              | 20,8   | 976,3                              |
| measuring depth [mm <sub>PMMA</sub> ]       | measured dose rate [mGy/min] | relative depth dose curve  | approximated half-value depth [mm] |
| 0,5   | 3830                         |  | 13,3                               |
| 5   | 2997                         |  |                                    |
| 10  | 2320                         |  |                                    |
| 15  | 1833                         |  |                                    |
| 20  | 1475                         |  |                                    |

| 3. Dose Distribution              |  |  |                    |
|-----------------------------------|--|--|--------------------|
| test conditions                   |  | - EBT3 gafchromic X-Ray film, with two orientations on applicator<br>- surface target dose of 8 Gy<br>- EPSON Scanner V850Pro + ImageJ |                    |
| surface dose rate                 | 3906,6 mGy/min   |  |                    |
| exposure time                     | 92,2 sec   | 1,54 min   |                    |
| corrected time                    | 92 sec   | 1,53 min   |                    |
| exposure dose                     | 5990,1 mGy   |  |                    |
| film orientation                  | <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><b>X</b></p> </div> <div style="text-align: center;"> <p><b>Y</b></p> </div> </div> |  |                    |
| isodose                           | red (~99%)   | 5900   | yellow (~50%) 3000 |
|                                   | orange (~75%)  | 4500   | green (~25%) -     |
| at film measured half-value depth | 14,4 mm  | 14,4 mm  |                    |

| 4. Results   |            |           |
|--------------|------------|-----------|
| test passed? | yes / no   | Signature |
| date         | 08/07/2019 |           |
| tested by    |            |           |

## Apéndice B

# Procedimiento para el ajuste hiperbólico del conjunto de datos $D$ vs $DO$

La regresión por mínimos cuadrados consiste en encontrar el valor más probable de una cantidad observada, tal que la suma de los cuadrados de las desviaciones de las observaciones respecto a este valor sea mínima.

Sea  $(x_i, y_i)$  el conjunto de datos que queremos ajustar y sea  $y = f(x)$  la función de ajuste. Si tenemos  $n$  medidas  $\sum_{i=1}^n (f(x_i) - y_i)^2$  debe ser mínima.

Minimizar la ecuación 5.1 es innecesariamente complicado ya que se puede realizar una simplificación.

$$\lim_{x \rightarrow \infty} \left( a + \frac{b}{x-c} \right) \rightarrow a \quad \text{y} \quad \lim_{x \rightarrow 0} \left( a + \frac{b}{x-c} \right) \rightarrow a - \frac{b}{c} \quad (\text{B.1})$$

Un estudio de los límites (ecuaciones B.1) indica que la función para valores de píxeles suficientemente grandes (sin dosis) converge al valor de  $a$ . Por contra, si el valor de píxel tiende a 0 encontraremos un valor máximo para la dosis igual a  $a - b/c$ .

Es razonable pensar que  $a$  es muy pequeño por lo que se puede aproximar a 0. Así, la ecuación se simplifica a  $D = b/(P - c)$ .

Realicemos un cambio de variable  $Y = 1/D$ :

$$Y = \frac{P-c}{b} = -\frac{c}{b} + \frac{1}{b}P = A + B \cdot P.$$

Es una recta a la que podemos aplicar el ajuste por mínimos cuadrados:

$$A = \bar{Y} - B \cdot \bar{P} \quad \text{y} \quad B = \frac{n(\sum P \cdot Y) - (\sum P)(\sum Y)}{n\sum P^2 - (\sum P)^2} \quad (\text{B.2})$$

Calculados  $A$  y  $B$  deshacemos el cambio:

$$b = 1/B$$

$$c = -A/B$$





# Apéndice C

## Perfiles en profundidad para los 5 aplicadores y las direcciones principales

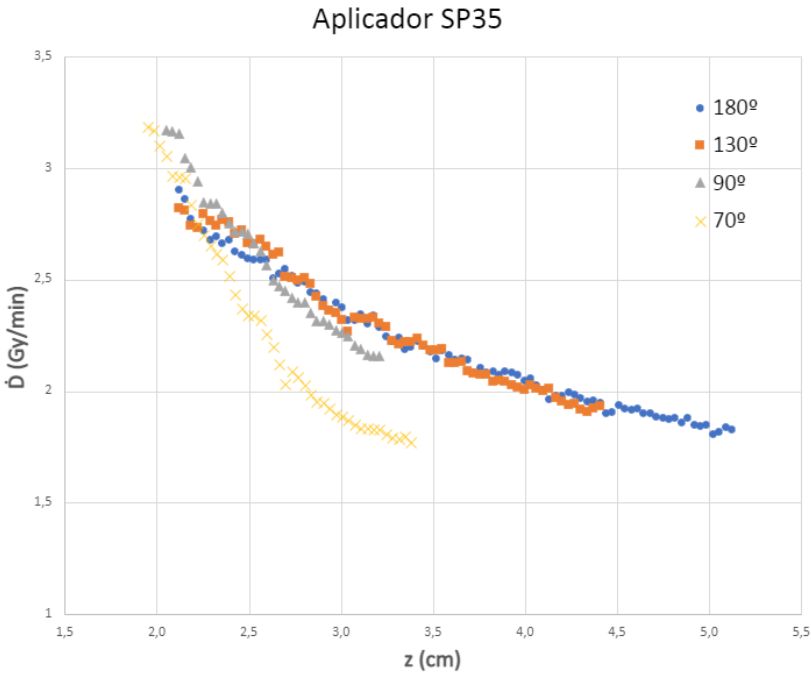


Figura C.1: Perfiles en profundidad para el aplicador SP35

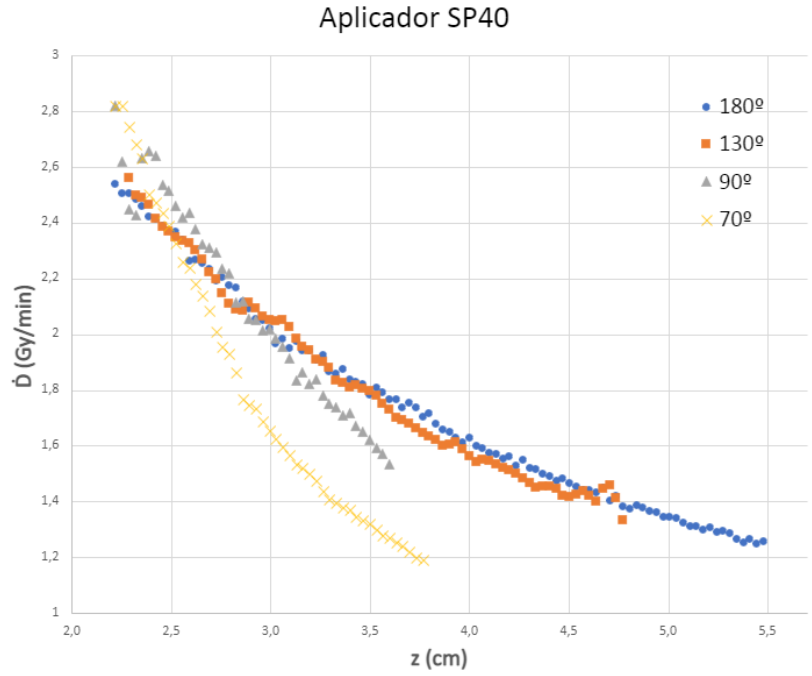


Figura C.2: Perfiles en profundidad para el aplicador SP40

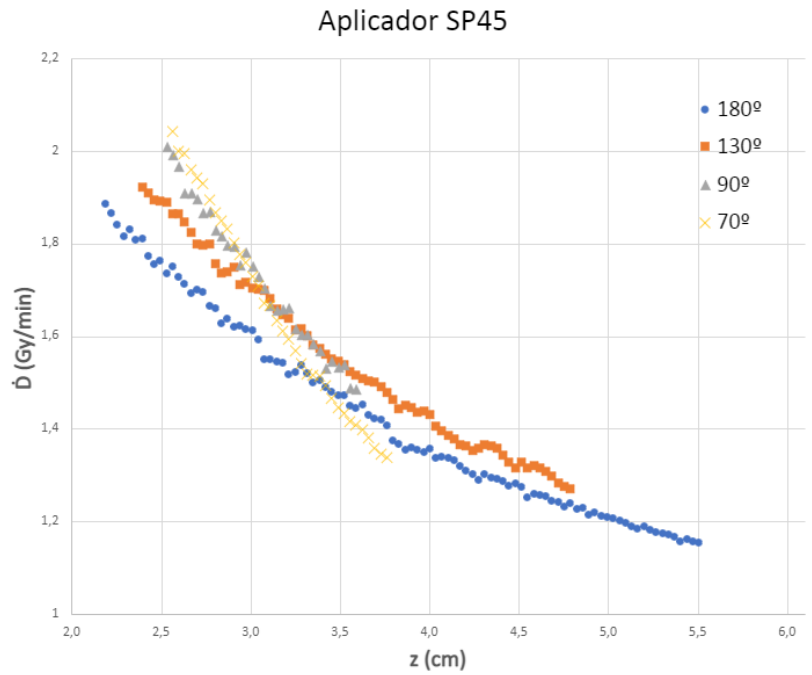


Figura C.3: Perfiles en profundidad para el aplicador SP45

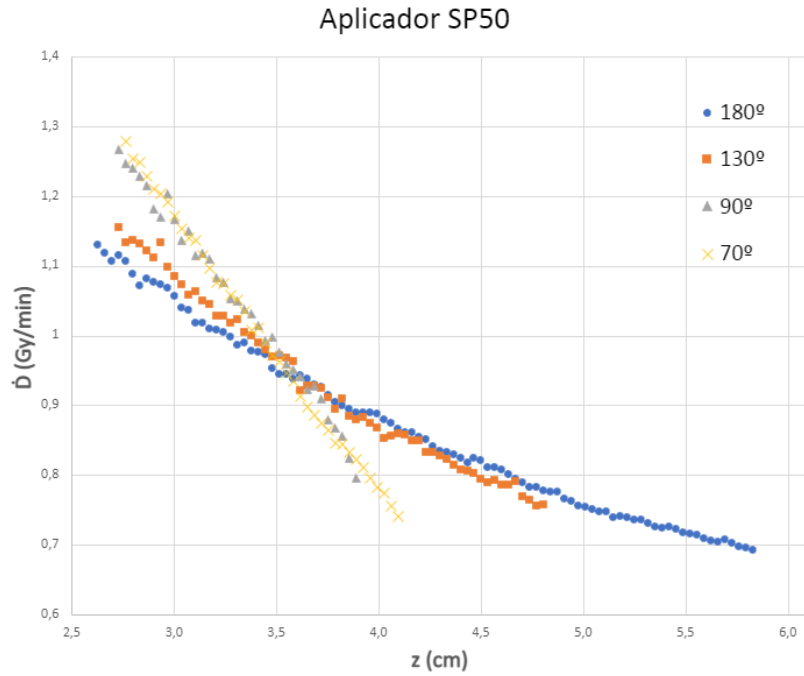


Figura C.4: Perfis em profundidade para o aplicador SP50

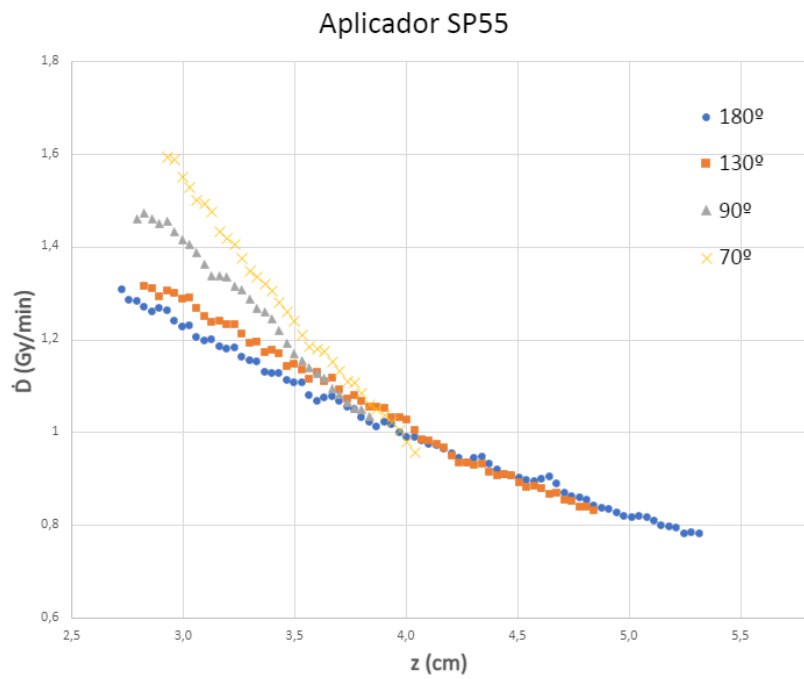
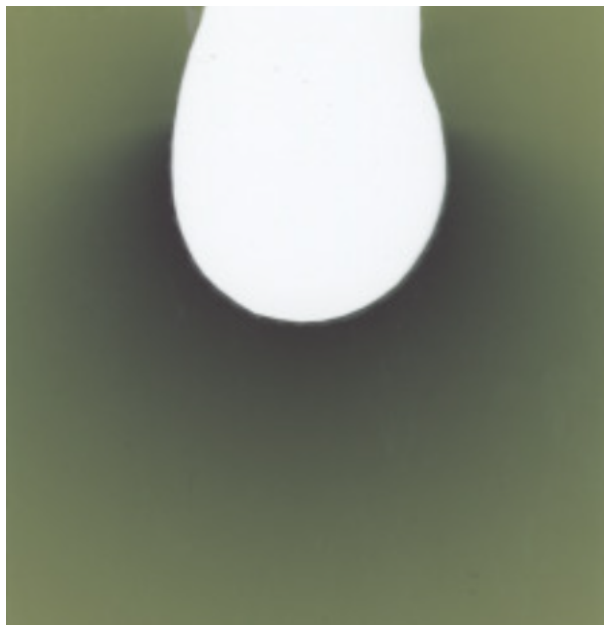


Figura C.5: Perfis em profundidade para o aplicador SP55



## Apéndice D

# Distribuciones dosimétricas en película radiocrómica para los 5 aplicadores



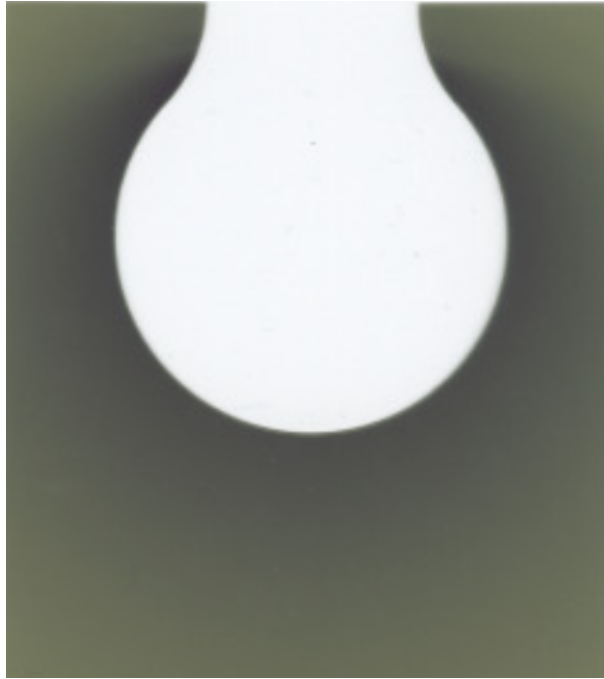
**Figura D.1:** Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP35



**Figura D.2:** Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP40



**Figura D.3:** Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP45



**Figura D.4:** Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP50



**Figura D.5:** Perfiles bidimensionales en película radiocrómica para el aplicador SP55





## Apéndice E

# Tasa de dosis superficial y coeficiente de atenuación

|            |             | SP35                   |       |     |     |      |       |     |       |
|------------|-------------|------------------------|-------|-----|-----|------|-------|-----|-------|
| z' (cm)    | z (cm)      | 70                     |       | 90  |     | 130  |       | 180 |       |
|            |             | Do                     | mu    | Do  | mu  | Do   | mu    | Do  | mu    |
|            |             | 2,0                    | 0,052 | 3,6 | 0,1 | 3,3  | 0,042 | 2,9 | 0,030 |
|            |             | Tasa de dosis (Gy/min) |       |     |     |      |       |     |       |
| <b>0</b>   | <b>1,75</b> | 2,0                    |       | 3,6 |     | 3,3  |       | 2,9 |       |
| <b>0,5</b> | <b>2,25</b> | 1,5                    |       | 2,5 |     | 2,7  |       | 2,5 |       |
| <b>1</b>   | <b>2,75</b> | 1,2                    |       | 1,8 |     | 3,75 |       | 2,1 |       |
| <b>2</b>   | <b>3,75</b> | 0,7                    |       | 0,9 |     | 1,4  |       | 1,6 |       |

**Tabla E.1:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP35. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas z (desde la superficie del aplicador) y z' (desde el centro del aplicador).

|            |            | SP40                   |       |     |       |     |       |     |       |
|------------|------------|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| z' (cm)    | z (cm)     | 70                     |       | 90  |       | 130 |       | 180 |       |
|            |            | Do                     | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    |
|            |            | 2,8                    | 0,070 | 2,9 | 0,059 | 2,6 | 0,035 | 2,2 | 0,024 |
|            |            | Tasa de dosis (Gy/min) |       |     |       |     |       |     |       |
| <b>0</b>   | <b>2</b>   | 2,8                    |       | 2,9 |       | 2,6 |       | 2,2 |       |
| <b>0,5</b> | <b>2,5</b> | 1,9                    |       | 2,2 |       | 2,1 |       | 2,0 |       |
| <b>1</b>   | <b>3</b>   | 1,4                    |       | 1,6 |       | 1,8 |       | 1,7 |       |
| <b>2</b>   | <b>4</b>   | 0,7                    |       | 0,9 |       | 1,3 |       | 1,4 |       |

**Tabla E.2:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP40. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas z (desde la superficie del aplicador) y z' (desde el centro del aplicador).

|            |             | SP45                   |       |     |       |     |       |     |       |
|------------|-------------|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
|            |             | 70                     |       | 90  |       | 130 |       | 180 |       |
| z' (cm)    | z (cm)      | Do                     | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    |
|            |             | 2,3                    | 0,055 | 2,2 | 0,044 | 2,0 | 0,030 | 1,9 | 0,023 |
|            |             | Tasa de dosis (Gy/min) |       |     |       |     |       |     |       |
| <b>0</b>   | <b>2,25</b> | 2,3                    |       | 2,2 |       | 2,0 |       | 1,9 |       |
| <b>0,5</b> | <b>2,75</b> | 1,7                    |       | 1,8 |       | 1,8 |       | 1,7 |       |
| <b>1</b>   | <b>3,75</b> | 1,3                    |       | 1,4 |       | 1,5 |       | 1,5 |       |
| <b>2</b>   | <b>5,75</b> | 0,8                    |       | 0,9 |       | 1,1 |       | 1,2 |       |

**Tabla E.3:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP45. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas z (desde la superficie del aplicador) y z' (desde el centro del aplicador).

|            |            | SP50                   |       |     |       |     |       |     |       |
|------------|------------|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
|            |            | 70                     |       | 90  |       | 130 |       | 180 |       |
| z' (cm)    | z (cm)     | Do                     | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    |
|            |            | 1,8                    | 0,062 | 1,8 | 0,054 | 1,7 | 0,038 | 1,6 | 0,032 |
|            |            | Tasa de dosis (Gy/min) |       |     |       |     |       |     |       |
| <b>0</b>   | <b>2,5</b> | 1,8                    |       | 1,8 |       | 1,7 |       | 1,6 |       |
| <b>0,5</b> | <b>3</b>   | 1,3                    |       | 1,3 |       | 1,4 |       | 1,4 |       |
| <b>1</b>   | <b>3,5</b> | 0,9                    |       | 1,0 |       | 1,2 |       | 1,2 |       |
| <b>2</b>   | <b>4,5</b> | 0,5                    |       | 0,6 |       | 0,8 |       | 0,9 |       |

**Tabla E.4:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP50. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas z (desde la superficie del aplicador) y z' (desde el centro del aplicador).

|            |             | SP55                   |       |     |       |     |       |     |       |
|------------|-------------|------------------------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
|            |             | 70                     |       | 90  |       | 130 |       | 180 |       |
| z' (cm)    | z (cm)      | Do                     | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    | Do  | mu    |
|            |             | 1,7                    | 0,061 | 1,6 | 0,054 | 1,4 | 0,034 | 1,4 | 0,029 |
|            |             | Tasa de dosis (Gy/min) |       |     |       |     |       |     |       |
| <b>0</b>   | <b>2,75</b> | 1,7                    |       | 1,6 |       | 1,4 |       | 1,4 |       |
| <b>0,5</b> | <b>3,25</b> | 1,3                    |       | 1,2 |       | 1,2 |       | 1,2 |       |
| <b>1</b>   | <b>3,75</b> | 0,9                    |       | 0,9 |       | 1,0 |       | 1,0 |       |
| <b>2</b>   | <b>4,75</b> | 0,5                    |       | 0,5 |       | 0,7 |       | 0,8 |       |

**Tabla E.5:** Tabla con la tasa de dosis en superficie y el coeficiente de atenuación para las direcciones consideradas para el aplicador SP55. También se incluyen las tasas de dosis calculadas a distintas profundidades, incluyendo la de prescripción (5 mm). Para mayor claridad, se incluyen las escalas z (desde la superficie del aplicador) y z' (desde el centro del aplicador).

## Apéndice F

# Modelo de libro de cálculo

En este apéndice incluye el libro de cálculo en donde se adjuntan los datos del control del equipo y los datos del tratamiento.

Cada libro incluye, por tanto, dos hojas principales:

**Hoja de datos del tratamiento de la paciente:** Se divide en 4 áreas:

1. Datos del paciente.
2. Datos del aplicador utilizado, de la prescripción de dosis y del tiempo de irradiación necesario..
3. Estimación de dosis en el volumen de prescripción.
4. Estimación de dosis en los órganos de riesgo: pulmón<sup>1</sup>, piel y ojos.

**Hoja de resultados del control de calidad del equipo RIO:** Se divide en 6 áreas:

1. Datos del equipo y del aplicador.
2. Medidas de tiempo muerto y linealidad.
3. Medidas de la calidad de haz a 0° del equipo respecto a la vertical.
4. Medidas de la calidad de haz a 45° del equipo respecto a la vertical.
5. Datos de presión y de temperatura.
6. Resultados del control.

---

<sup>1</sup>La dosis en pulmón se pretende poder estimar en un futuro próximo. En el momento actual faltan datos para poder hacerlo.

|                  |                |
|------------------|----------------|
| <b>Fecha</b>     | 02/08/2022     |
| <b>Paciente:</b> | LA DESCONOCIDA |
| <b>NºHª:</b>     | 12341234       |

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| <b>Aplicador</b>               | SP40 |
| <b>Prescripción a 5mm (Gy)</b> | 12,5 |
| <b>Tiempo (min)</b>            | 5,81 |
| <b>Mama</b>                    |      |

**Estimación de dosis**

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| <b>Dosis en superficie (Gy)</b> | 18,4 |
| <b>Dosis a 10 mm (Gy)</b>       | 8,7  |
| <b>V100 (12.5 Gy) en cc</b>     | 28,4 |
| <b>V80 (10 Gy) en cc</b>        | 53,7 |
| <b>V64 (8 Gy) en cc</b>         | 84,9 |

**Pulmón (cc)**

| <b>Volumen radiado (cc)<br/>con al menos</b> | <b>8 Gy</b> | <b>7 Gy</b> | <b>6 Gy</b> | <b>5 Gy</b> | <b>4 Gy</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|  | 0           | 5           | 31          | 97          | 241         |

|  |    |   |    |
|--|----|---|----|
| <b>Distancia aplicador-pulmón (mm)</b> | 15 | <b>Diámetro anteroposterior del pulmón ipsilateral (cm)</b> | 10 |
|--|----|---|----|

**Piel (Gy)**

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| <b>Distancia aplicador-piel (mm)</b> | 25  |
| <b>Dosis estimada (Gy)</b>           | 3,3 |

**Dosis medida (Gy)**

|             |               |
|-------------|---------------|
| <b>Piel</b> | 3,1 ± 0,67 Gy |
| <b>Ojos</b> | 1,3 ± 0,61 Gy |

FDO:

|        |            |                             |       |
|--------|------------|-----------------------------|-------|
| Fecha: | 08/02/2022 | TASA DE REFERENCIA (nC/min) | 3,163 |
|--------|------------|-----------------------------|-------|

|                |            |                  |           |
|----------------|------------|------------------|-----------|
| <b>Adjunto</b> | Iván Ribot | <b>Residente</b> |           |
| Voltaje cámara | 300V       |                  |           |
| kV equipo      | 70         |                  |           |
| Aplicador      | D3/30      | Filtro           | 0,5 mm Ti |

**MEDIDAS DE DOSIMETRIA, TIEMPO MUERTO Y LINEALIDAD**

|                    |         |        |            |
|--------------------|---------|--------|------------|
| Equipo de rayos X: | ioRT-50 | Fecha: | 08/02/2022 |
|--------------------|---------|--------|------------|

|                            |          |          |          |           |                |
|----------------------------|----------|----------|----------|-----------|----------------|
| Tiempos (min)              | 0,25     | 1        | 4        |           |                |
| Medida 1 (nC)              |          |          |          |           |                |
| Medida 2 (nC)              |          |          |          |           |                |
| Medida 3 (nC)              |          |          |          | Pendiente | R <sup>2</sup> |
| Promedio corregido por P-T | #¡DIV/0! | #¡DIV/0! | #¡DIV/0! | #¡DIV/0!  | #¡DIV/0!       |

**MEDIDAS PARA EL FACTOR DE CALIDAD DEL HAZ (1 min)**

| Prof. (mm) | Lectura (nC) | Calidad del haz | Calidad del haz REF |
|------------|--------------|-----------------|---------------------|
| 0          | 0,000        | #¡DIV/0!        | 0,550               |
| 10         | 1,632        |                 |                     |

**MEDIDAS PARA ÁNGULO (1 min)**

| Angulo del tubo a 0mm | Lectura (nC) | Relación dosis | Relación REF |
|-----------------------|--------------|----------------|--------------|
| 0°                    | 0,000        | #¡DIV/0!       | 0,503        |
| 45°                   | 1,445        |                |              |

|   |               |           |                |
|---|---------------|-----------|----------------|
| <b>MEDIDAS DE PRESIÓN Y TEMPERATURA</b> | Presión (kPa) | Temp (°C) | Corrección P-T |
|   | 98,80         | 21,00     | 1,027          |

**RESULTADOS**

|                        |                   |
|------------------------|-------------------|
| <b>TASA DE DOSIS</b>   | #¡DIV/0! #¡DIV/0! |
| <b>LINEALIDAD</b>      | #¡DIV/0!          |
| <b>CALIDAD DE HAZ</b>  | #¡DIV/0! #¡DIV/0! |
| <b>ÁNGULO DEL TUBO</b> | #¡DIV/0! #¡DIV/0! |



## Apéndice G

### Comparación de perfiles en profundidad

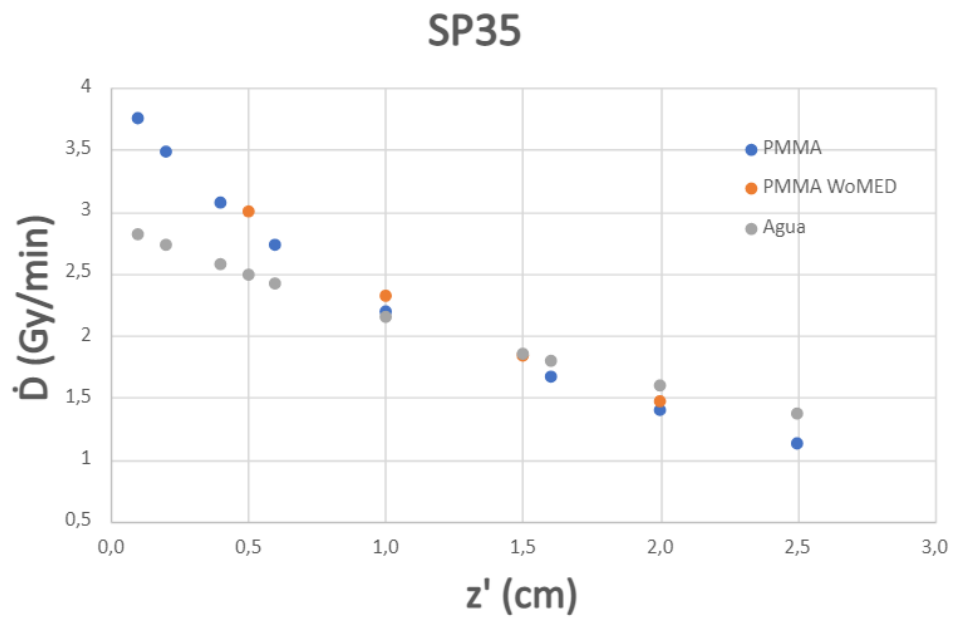
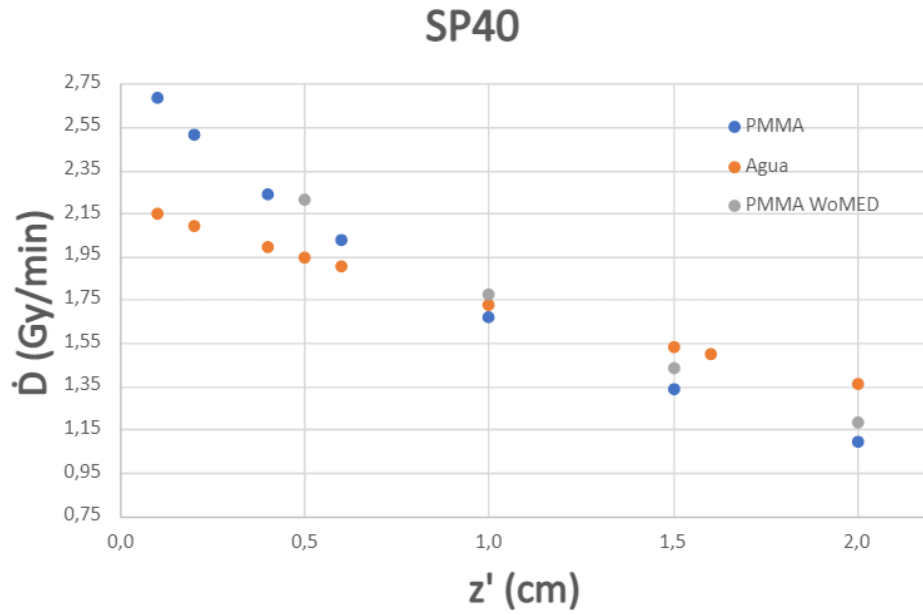
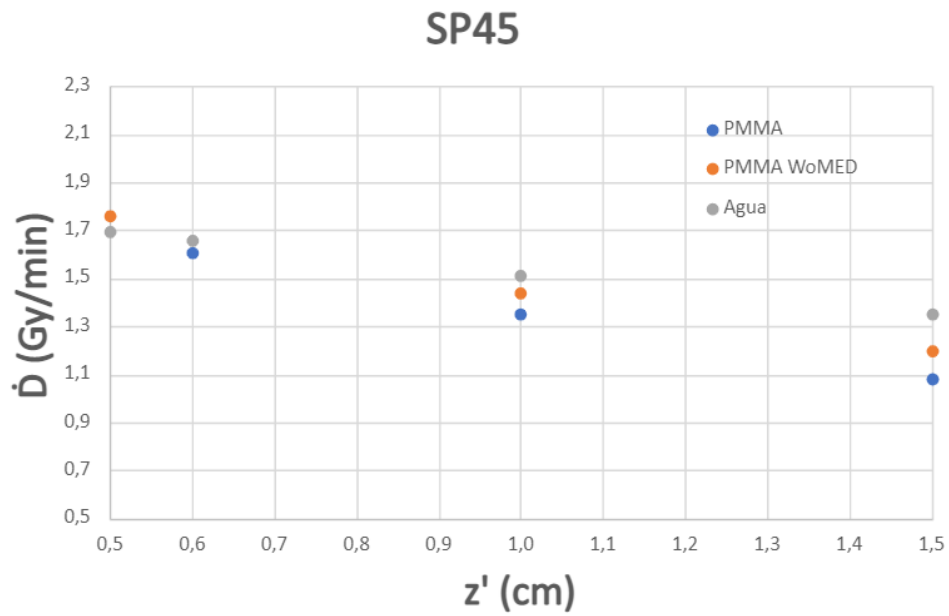


Figura G.1: Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP35

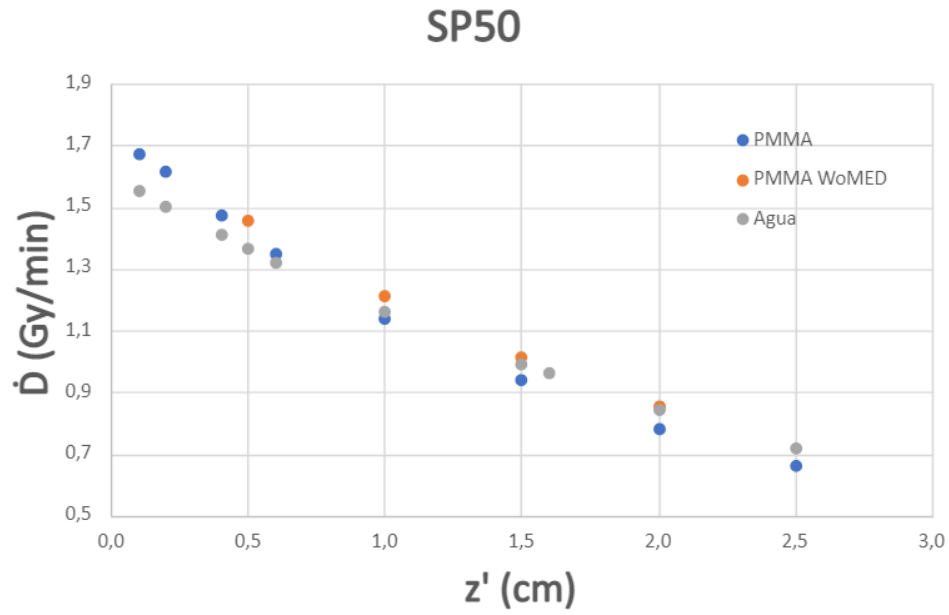


**Figura G.2:** Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP40

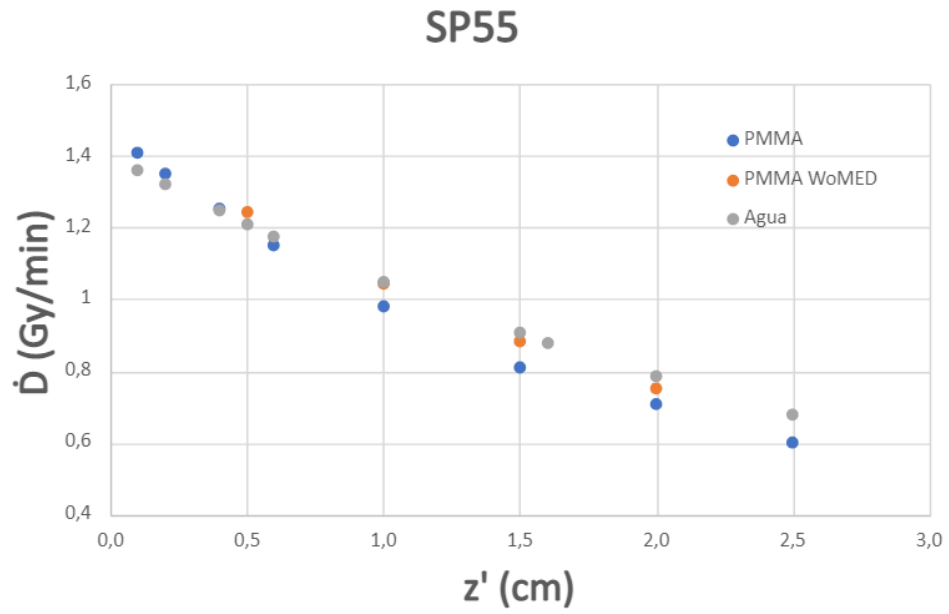


**Figura G.3:** Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP45





**Figura G.4:** Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP50



**Figura G.5:** Comparación de perfiles en profundidad para el aplicador SP55



## **Apéndice H**

# **Protocolo de esterilización de los aplicadores**

# Instructions for cleaning, disinfection and plasma sterilization



Manufacturer: WOLF-Medizintechnik GmbH

Devices: All spherical applicators of the ioRT-50

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>WARNINGS</b>                  | If the condition of applicator for cleaning or sterilization is unknown, consider it as potentially contaminated.<br>The applicator may only be used after proper cleaning, disinfection and sterilization. |
| <b>Limitations on processing</b> | The Applicator is designed for 100 sterilization cycles.  |

| <b>INSTRUCTIONS</b>                             |  |
|---|--|
| <b>Pre-treatment at the point of use:</b>       | Remove gross soil with disposable low-linting cloth/paper wipe.  |
| <b>Containment and transportation:</b>          | To transport the applicators, a transport container should be covered with soft cloths. It is recommended to start the cleaning process as soon as possible after usage.<br>If there is a long break between usage and cleaning, keep the applicators moist to prevent the dirt from drying out.   |
| <b>Preparation before cleaning:</b>             | Remove dirt particles and other foreign matter with a disposable sponge or with a gauze swab dipped in water.<br>Check all surfaces of the applicator for dirt particles or foreign material, especially the internal lumens. If dirt particles are visible, clean the applicator again.<br>Shake off or wipe loose drops of water and place the closed applicators on a clean surface to allow them to dry completely.  |
| <b>Cleaning and disinfection:<br/>Automated</b> | When selecting the washer-disinfector (WD) it must be ensured that the WD has a proven effectiveness according to ISO 15883. It is recommended to use the detergent „deconex <sup>®</sup> 23 NEUTRAZYM“ of Borer Chemie AG, 4828 Zuchwil, Switzerland .<br>The concentrations, temperatures and exposure times specified by the manufacturer of the cleaning agent and disinfectant as well as instructions for final rinsing must be strictly adhered to. When loading the washer-disinfector, be careful to allow liquids to drain from the applicators.<br>Use the following process flow: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pre-rinse, 2 min</li> <li>- cleaning (45°C, 10 min)</li> <li>- intermediate rinse, warm water (40 - 45°C, 1 min),</li> <li>- disinfection (94 °C, 10 min)</li> <li>- final rinse, 3 min (with sterile or low-germ (maximum 10 microbes/ml) and low endotoxin (maximum 0.25 endotoxin units/ml) water)</li> <li>- drying, 10 – 25 min</li> </ul> <p>When drying ensure that the air used is filtered (oil-free, germ-free and low in particles).</p> |

|  |   |
|--|---|
| <b>Cleaning and disinfection: Manual</b> | Manual cleaning and disinfection is not recommended.  |
| <b>Maintenance:</b>                      | A special maintenance is not necessary.   |
| <b>Inspection and Function Testing:</b>  | Check the applicators after cleaning / disinfection for damaged surfaces and chipping as well as for corrosion.   |
| <b>Packaging:</b>                        | <p>The applicators are packaged individually in single use sterile Tyvek-Heat-Seal Pouch with STERRAD<sup>®</sup> chemical indicator 150 x 320 mm.<br/>(Co: ASP; PN: 12532)</p> <p>The sterile barrier system must be suitable for low temperature gas plasma sterilization with STERRAD<sup>®</sup> 100NX. Ensure that the pack is large enough to contain the applicators without stressing the seals. The sterile barrier system must be tear and stitch resistant and allow a simple aseptic presentation. The applicator should be placed in the bag so that the labeling is visible from the outside.</p> |
| <b>Sterilization:</b>                    | <p>For sterilization use the following STERRAD<sup>®</sup> -process.<br/>STERRAD<sup>®</sup> 100NX: <b>Standard Cycle</b> (with 2 consecutive half cycles)<br/>Active ingredient use (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) per half cycle: 5,4 ml, 59% (1 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Ampule)<br/>Concentration at injection: 95-98%<br/>Storage: upright storage in a suitable sterilization basket with metal flange facing downwards</p> <p><b>Attention</b><br/>Low temperature gas plasma sterilization can cause discoloration of material. However, this does not affect the applicator function.</p>              |
| <b>Final inspection</b>                  | After sterilization check the applicators for damaged surfaces and chipping. Damaged applicators may not be used for medical purposes.  |
| <b>Storage:</b>                          | <p>The applicators must be stored dry and dust-free.</p> <p><b>Attention</b><br/>The user is responsible for ensuring sterility during transport and storage of sterilized packs. The shelf life of a packaged sterile component is event related and depends on the condition of the container or packaging material, as well as the storage conditions, conditions of shipment and frequency of handling. Carry out an appropriate test to ensure the quality of the sterilization and the processing methods.</p>  |
| <b>Additional Information:</b>           | Don't use alkaline detergents!  |
| <b>Manufacturer contact:</b>             | <p>WOLF-Medizintechnik GmbH<br/>Am Wachtelberg 15<br/>D - 07629 St. Gangloff<br/>Email: <a href="mailto:info@womed.net">info@womed.net</a><br/>Fon: +49 (0) 36606 60441</p>   |



## **Apéndice I**

### **Declaración de autoría**

**DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA DEL TRABAJO CIENTÍFICO,  
PARA LA DEFENSA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER**

Fecha: 23/09/2022.....

Quien se suscribe:

|  |
|--|
| Autor: Iván Ribot Hernández<br>D.N.I.: 78714906M |
|--|

Hace constar que es la autor(a) del trabajo:

|   |
|---|
| <small>Título completo del trabajo.</small> Implantación de la radioterapia intraoperatoria durante la resección del lecho tumoral de pacientes con cáncer de mama en el Hospital Universitario de Canarias |
|---|

En tal sentido, manifiesto la originalidad de la conceptualización del trabajo, interpretación de datos y la elaboración de las conclusiones, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores, se han referenciado debidamente en el texto de dicho trabajo.

**DECLARACIÓN:**

- ✓ Garantizo que el trabajo que remito es un documento original y no ha sido publicado, total ni parcialmente.
- ✓ Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él.
- ✓ No he incurrido en fraude científico, plagio o vicios de autoría; en caso contrario, aceptaré las medidas disciplinarias sancionadoras que correspondan.

Fdo.