

**“ESTUDIO DE LA IDONEIDAD DE LA PELÍCULA  
RADIOCRÓMICA GAFCHROMIC® EBT3 PARA LA  
VERIFICACIÓN DOSIMÉTRICA RELATIVA DE  
PLANIFICACIONES DE RADIOTERAPIA CON  
INTENSIDAD MODULADA (IMRT)”**

**PROYECTO FIN DE MASTER**

**Máster de Física Médica de la UNED**

Alumno: FRANCISCO CANDELA RODRÍGUEZ

Tutor: JOAN ROSELLÓ FERRANDO

*A mi padre, por quien soy lo que soy*

**PROYECTO FIN DE MASTER**

**“ESTUDIO DE LA IDONEIDAD DE LA PELÍCULA  
RADIOCRÓMICA GAFCHROMIC® EBT3 PARA LA  
VERIFICACIÓN DOSIMÉTRICA RELATIVA DE  
PLANIFICACIONES DE RADIOTERAPIA CON INTENSIDAD  
MODULADA (IMRT)”**

Alumno: Francisco Candela Rodríguez

Tutor: Joan Roselló Ferrando



## Índice

1	Introducción. ....	1
1.1	La Radioterapia en el tratamiento contra el cáncer. ....	1
1.1.1	Efectos biológicos de la radiación: Radiobiología.....	1
1.1.2	Características de los equipos actuales de Radioterapia .....	3
1.2	Fases de un Tratamiento de Radioterapia.....	5
1.3	Técnicas de planificación: Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) y de Intensidad Modulada (IMRT). ....	7
2	IMRT y Controles de Calidad. ....	10
2.1	Problemas dosimétricos de la IMRT. ....	10
2.2	Pruebas de Control de Calidad en IMRT. ....	11
2.3	Comparación de distribuciones planares de dosis. El método gamma. ....	12
2.4	Características de los equipos de medida 2D para IMRT.....	14
2.5	Características de la película radiocrómica Gafchromic® EBT3 (Datos del Fabricante). 15	
2.6	Características del escáner EPSON 10000XL (Datos del Fabricante).....	17
3	Caracterización del conjunto película – escáner para su empleo en IMRT.....	18
3.1	Material empleado.....	18
3.2	Análisis del efecto de la luz del escáner sobre la placa. Validez del re-escaneo.....	19
3.2.1	Procedimiento.....	19
3.2.2	Resultados.....	20
3.2.3	Conclusiones.....	20
3.3	Análisis del efecto de la luz ambiente.....	21
3.3.1	Procedimiento.....	21
3.3.2	Resultados.....	22
3.3.3	Conclusiones.....	23

3.4	Análisis de la característica Dosis-Respuesta. ....	24
3.4.1	Procedimiento.....	24
3.4.2	Resultados.....	24
3.4.3	Conclusiones.....	25
3.5	Análisis de la homogeneidad de respuesta del escáner. Función de corrección. ....	25
3.5.1	Procedimiento.....	25
3.5.2	Resultados.....	26
3.5.3	Conclusiones.....	27
4	Conclusiones globales y Discusión. ....	28
5	Referencias.....	30

# 1 Introducción.

El objetivo del presente trabajo es verificar la idoneidad de las películas radiosensibles del tipo Gafchromic® EBT3 para la realización de los controles de calidad previos a los tratamientos de radioterapia con intensidad modulada (IMRT). Por tanto, dado lo específico del tema, conviene comenzar en esta introducción situando el problema en su contexto dentro del campo de la Física Médica, para continuar luego describiendo aquellas técnicas radioterápicas que harán necesarios los controles de calidad (la IMRT), analizando entonces la precisión necesaria en las medidas, que será lo que finalmente justificará las características exigibles a las películas.

## 1.1 La Radioterapia en el tratamiento contra el cáncer.

La Radioterapia consiste en el tratamiento de las lesiones tumorales mediante radiaciones ionizantes, generalmente fotones con energías en el rango de entre 1 y 20 MeV. Es, junto a la Cirugía y la Quimioterapia, una de las tres principales armas terapéuticas en la lucha contra el cáncer, por la que pasarán la mitad de los pacientes diagnosticados, en tratamientos exclusivos o en combinación con otra modalidad.

A priori podría dudarse de la utilidad terapéutica de las radiaciones ionizantes, ya que son lesivas tanto para células tumorales como sanas; pero sin embargo sí resulta posible su uso con un nivel de daño aceptable en los tejidos sanos gracias a dos características básicas de la Radioterapia:

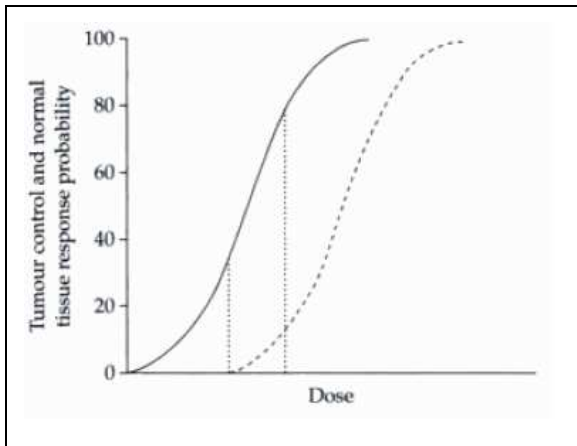
- la mayoría de los tumores son **menos resistentes** que los tejidos sanos a la radiación.
- mediante el diseño de los equipos y las técnicas empleadas es posible **focalizar la radiación** en las zonas tumorales, reduciéndola en los tejidos sanos circundantes.

### 1.1.1 Efectos biológicos de la radiación: Radiobiología

A las energías de fotones empleadas en Radioterapia la interacción radiación-materia ocurre fundamentalmente por efecto **Compton**, con alguna contribución de fotoeléctrico y de creación de pares, provocando con ello en las moléculas del medio roturas de enlaces químicos, que conducirán a la creación de radicales libres y a la aparición de ionización.

Los efectos sobre un cierto volumen estarán relacionados con la cantidad de energía depositada en él, y para cuantificarla se define la magnitud “**dosis de radiación absorbida**” (o simplemente “dosis”), como la energía por unidad de masa depositada por la radiación en una determinada zona, siendo su unidad en el Sistema Internacional el J/Kg, con el nombre especial de **Gray (Gy)**.

La Radiobiología, ciencia que estudia los efectos de la radiación sobre los tejidos vivos, nos dice que una lesión del ADN radio-inducida consiste en la rotura doble de la cadena, y puede ocurrir tanto por efecto directo como indirecto de la interacción con los fotones. Esta segunda causa es debida al efecto químico de los radicales libres generados (sobre todo  $H^+$  y  $OH^-$  de la hidrólisis del agua, por ser la molécula más abundante); y, dado que el volumen ocupado por el ADN es mínimo frente al celular, es con diferencia la causa predominante. Por ello, el número de lesiones en el ADN por unidad de dosis de radiación recibida será mayor cuando más expuesto esté este al entorno acuoso, y dado que esto depende de la fase del ciclo celular en que se halle la célula (mientras durante la interfase el ADN está relativamente aislado del entorno acuoso, durante la mitosis está mucho más expuesto), la radiación causará muchas más lesiones en las células en división<sup>1</sup>. El punto clave para la Radioterapia es que, dado que poseer un mayor número de células en división es característico de los tejidos cancerosos, una



**Figura 1.** El efecto diferencial de la radiación en tumores y tejidos sanos abre una “ventana terapéutica”, intervalo de dosis que da una alta probabilidad de control tumoral (TCP), manteniendo la probabilidad de aparición de efectos secundarios (NTCP) en niveles considerados aceptables. [Ref. 2]



**Figura 2.** Acelerador lineal para Radioterapia (elaboración propia)

misma dosis de radiación les causará más daño que a los sanos.

Por otro lado, como las células tumorales tienen los mecanismos de autoreparación dañados, un mismo daño sub-letal en el ADN puede tener peores efectos que en las sanas, que por el contrario si consiguen repararlo en mayor grado (son más eficientes que las tumorales en evitar que se acumulen lesiones sub-letales hasta convertirse en una lesión letal). Este efecto diferencial se aprovecha fraccionando la dosis a intervalos tales que entre cada dos las células sanas se reparen apreciablemente más que las tumorales; fraccionando el

<sup>1</sup> Por lo mismo, el daño es mayor cuanto mejor oxigenadas estén las células, porque la mayor concentración de oxígeno permite una mayor formación de  $H_2O_2$  por efecto de la radiación.

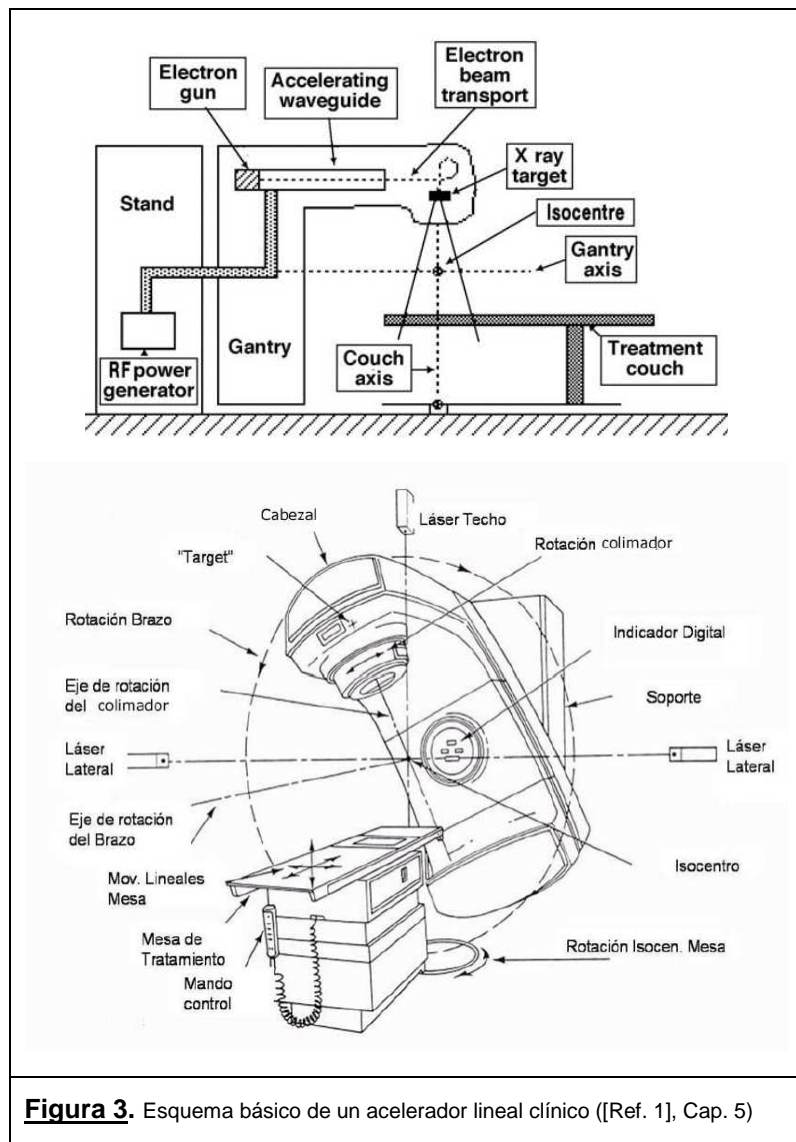


tratamiento de radioterapia en varias sesiones, generalmente una al día, hasta alcanzar la total dosis prescrita.

Finalmente, la muerte celular por radiación ocurre tras un acumulo de lesiones de tal magnitud que impida la mitosis, provoque la apoptosis, o que directamente destruya la célula.

Por todo esto, si representamos la relación dosis-efecto para células sanas y tumorales, observaremos que, aun siendo ambas curvas crecientes, el crecimiento comienza antes para las tumorales (ver Figura 1).

Esta característica permite elegir como dosis de tratamiento aquella que dé una adecuada probabilidad de control tumoral (TCP) pero que a la vez mantenga en niveles aceptables la probabilidad de complicaciones (NTCP). Es lo que se llama “ventana terapéutica”<sup>2</sup>.



**Figura 3.** Esquema básico de un acelerador lineal clínico ([Ref. 1], Cap. 5)

### 1.1.2 Características de los equipos actuales de Radioterapia

La ventana terapéutica puede aumentarse si logramos concentrar mayores dosis de radiación sobre la zona que se desea tratar, reduciéndola sobre el resto de órganos de riesgo y tejidos sanos circundantes; y es con este objetivo con el que se diseñan las unidades de tratamiento<sup>3</sup>.

<sup>2</sup> Los valores de dosis que consiguen todo esto se basan en protocolos médicos establecidos, de uso general en la profesión, y basados en ensayos clínicos o estudios retrospectivos.

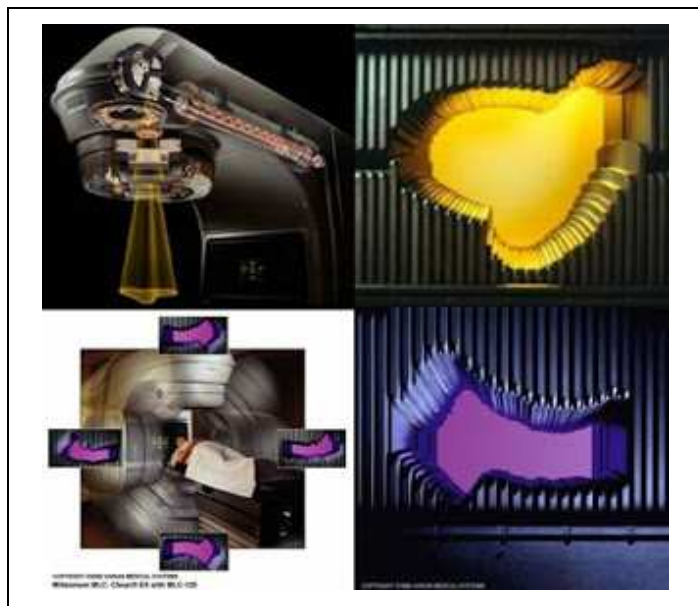
Los actuales equipos de radioterapia externa generan la radiación mediante un acelerador lineal de electrones, que tras alcanzar energías del orden de varios MeV impactan sobre un blanco de material con alto número atómico, generando con ello un haz de fotones de alta energía, sobre todo por radiación de frenado. El dispositivo de aceleración está montado sobre un sistema rotatorio, llamado “cabezal” o “gantry”, que permite que la radiación incida sobre el paciente desde casi cualquier ángulo, denominándose a cada una de estas incidencias “haz” o “campo”. Para concentrar dosis sobre la zona a tratar reduciéndola fuera de ella, un tratamiento típico de radioterapia generalmente consta de varios haces de radiación (cada uno con un ángulo de gantry diferente), de modo que la dosis se concentre en la región cercana al centro de giro (el denominado **isocentro**), lugar donde se situará la lesión usando para ello el movimiento de la mesa sobre la que está colocado el paciente (en los 3 ejes, vertical, lateral y longitudinal). La mesa también puede rotar sobre un eje que pasa por el isocentro, en lo que se conoce como rotación isocéntrica, (ver [Figura 2](#)), para posibilitar más direcciones de incidencia que con sólo el giro del cabezal.

El cabezal emite un haz de radiación de fluencia casi uniforme y sección rectangular, cuya forma y tamaño son ajustables mediante un sistema de colimación. Este sistema está constituido por dos pares ortogonales de **mordazas** que bloquean la radiación que incide sobre ellas, dejando pasar sólo la del campo que conforman. Todo este sistema de colimación puede girar sobre un eje perpendicular al plano de fluencia, el llamado **eje del colimador**, de forma que este campo rectangular puede estar orientado en cualquier angulación.

Un diseño básico de un acelerador lineal de uso clínico, o **CLINAC**, se muestra en la [Figura 3](#),

que permite ver los elementos principales antes descritos: el cabezal o “gantry”, el soporte o estativo sobre la que éste rota, y la mesa donde se sitúa al paciente.

Pero dado que la forma del tumor no es en general rectangular, de esta manera se irradiaría mucho tejido sano junto al tumoral, por lo que para reducir dosis fuera del volumen a tratar existe en el cabezal un sistema de colimación más, el denominado colimador multiláminas (en



**Figura 4.** Haces de radioterapia modulados mediante el Colimador Multiláminas, o MLC (izq.), y un detalle del mismo (dcha.) (Varian Medical Systems)

<sup>3</sup> Conviene aclarar que nos centraremos en la radioterapia externa (la radiación se genera fuera del paciente), dejando de lado la interna o braquiterapia (fuentes radiactivas dentro o sobre el paciente), ya que es la externa la que utiliza de la película bajo análisis en este trabajo.

adelante **MLC**), que consigue conformar el campo de radiación a aquella forma con la que desde cada angulación se vea al tumor. Consta de un conjunto de hojas (o láminas) radio-opacas, colocadas una junto a otra como libros en una estantería, pudiendo cada una moverse independientemente adelante y atrás. De este modo, eligiendo el giro de colimador apropiado, la fluencia del cabezal puede adoptar casi cualquier conformación. En la [Figura 4](#) podemos ver dos conformaciones diferentes obtenidas mediante un colimador multiláminas (dcha.), la fluencia de un campo conformado (superior izq.), y, a modo de ejemplo, un esquema básico de un tratamiento con 4 campos (inferior izq.).

El MLC absorbe la mayor parte de la radiación que incide sobre la parte que bloquea, minimizando así la dosis sobre los tejidos sanos, pero siempre hay una pequeña parte que lo atraviesa, o que pasa entre dos láminas, o que sufre dispersiones en sus bordes, ya que el MLC no es tan eficiente como las mordazas del sistema de colimación principal. Veremos que será esto lo que obligará a introducir el control de calidad donde participan las películas.

## **1.2 Fases de un Tratamiento de Radioterapia.**

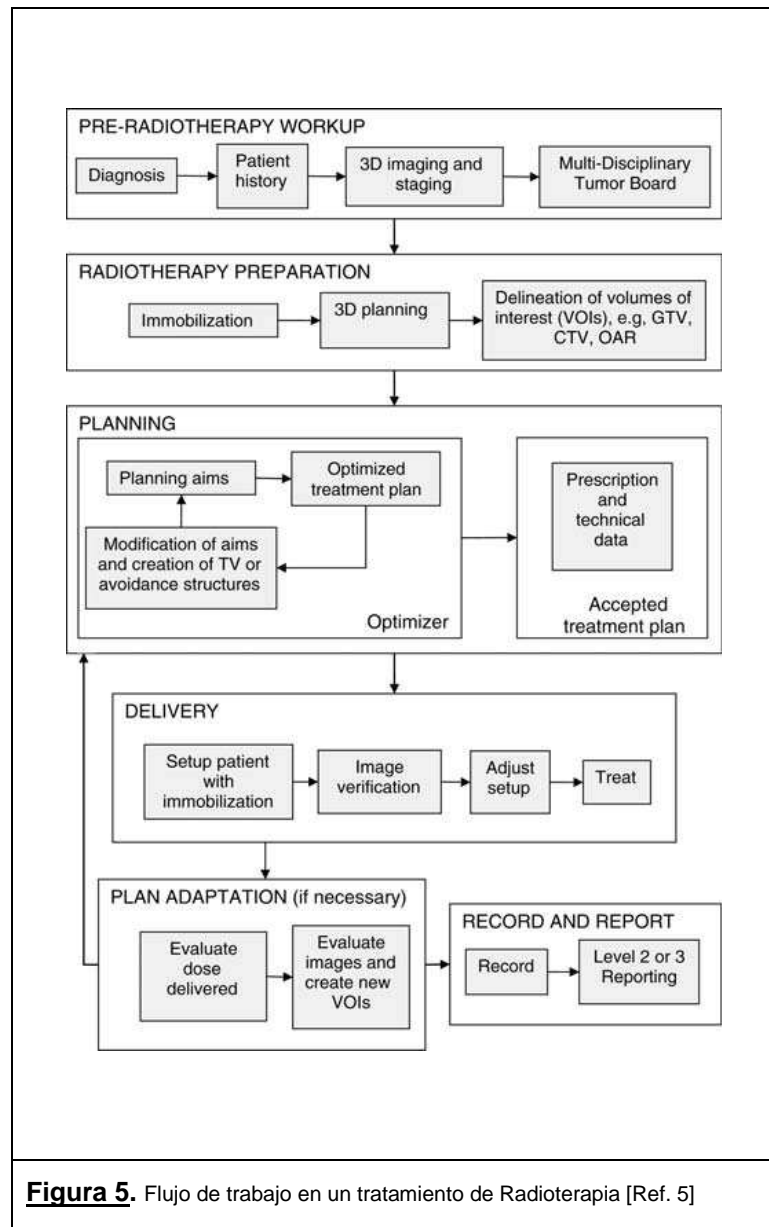
En Radioterapia obtener un tratamiento clínicamente aceptable implica conseguir una adecuada **distribución de la dosis** en todo el volumen a tratar, cumpliendo a la vez las **limitaciones de dosis** de todos los órganos de riesgo (en general diferentes para cada uno). Para alcanzar este objetivo es necesario el concurso de equipos y profesionales diversos (la Radioterapia es una técnica intrínsecamente multidisciplinar). El flujo de tareas implicadas en un proceso de Radioterapia puede resumirse del siguiente modo (ver [Figura 5](#)):

- Se comienza con la realización de un estudio tomográfico (en adelante **CT**) que incluye tanto la lesión como los posibles órganos de riesgo, y que en determinados casos es complementado con otras técnicas de imagen tales como la Resonancia Magnética. Se le conoce como CT de planificación, y por razones que enseguida veremos se realiza en la misma posición anatómica en que se efectuará el tratamiento.
- Mediante todos estos conjuntos de imágenes, y una vez registrados entre sí, el oncólogo radioterapeuta localiza las lesiones tumorales presentes, define los volúmenes clínicos a irradiar (**CTVs**, “**Clinical Target Volumes**”), y contornea los órganos sanos a proteger (**OARs**, “**Organs at Risk**”). A cada CTV se le añade un margen que cubra las incertidumbres geométricas debidas al movimiento interno de la lesión tumoral y al posicionamiento del paciente en el acelerador, definiendo con ello el volumen blanco (**PTV**, “**Planning Target Volume**”). Se establece entonces una pauta de tratamiento (dosis total y fraccionamiento diario) para el PTV y todos los límites dosimétricos para cada OAR que se consideren necesarios para acotar la probabilidad de aparición de cada posible efecto adverso.
- A partir de todos estos datos el servicio de Radiofísica planifica el llamado **plan de tratamiento**, que consta de un conjunto de ángulos de incidencia y energías de radiación, cada uno con una forma de colimación del MLC y un porcentaje de

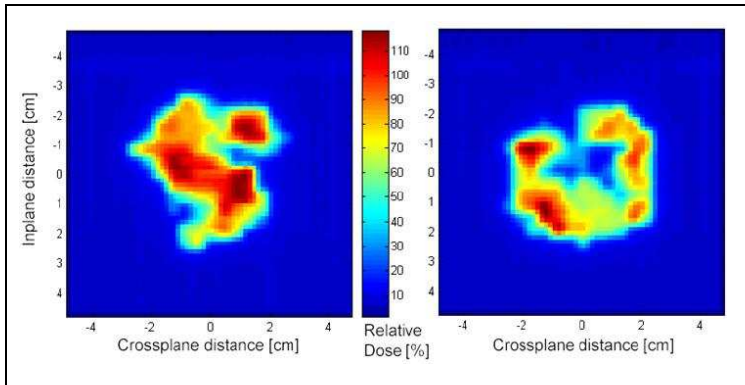
contribución a la dosis total. Una vez establecido se realiza un cálculo de la distribución de dosis 3D resultante mediante un software de planificación, conocido como sistema de planificación, **planificador, o TPS** (“*Treatment Planning System*”).

- A la vista de los resultados obtenidos se repite iterativamente el apartado anterior, modificando algunos parámetros, hasta que el resultado sea compatible con los valores pedidos para PTVs y OARs (Fase de evaluación).

Para que el sistema de planificación pueda calcular la distribución de dosis en el paciente es necesario conocer cómo interactúa la radiación en su interior, y esto se consigue mediante el ya citado CT de planificación, que permite calcular la distribución 3D de deposición de energía en el volumen interno del paciente porque el número Hounsfield de cada vóxel del CT (su valor en una cierta escala) está relacionado con las características de la interacción con la radiación empleada (con la densidad electrónica del medio, que a su vez gobierna la probabilidad de interacción Compton). Por este motivo se debe realizar en la misma posición anatómica en que se tratará luego el paciente (empleando para asegurarlo sistemas de inmovilización y de imagen cuya descripción se aparta del objetivo del presente trabajo).



### 1.3 Técnicas de planificación: Radioterapia Conformada Tridimensional (3D-CRT) y de Intensidad Modulada (IMRT).



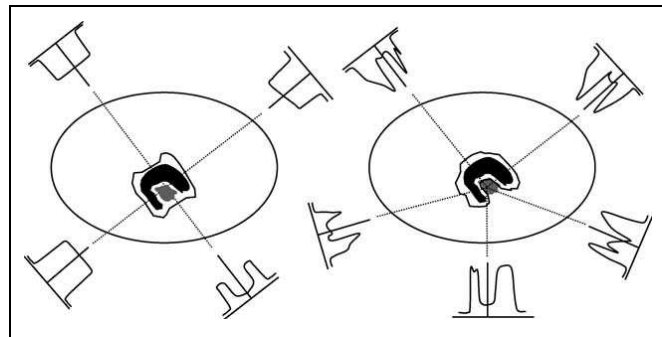
**Figura 6.** Fluencia no uniforme para un campo, expresada como dosis depositada en un plano a cierta profundidad de un cubo de material de densidad agua, y representada en falso color. (Varian Medical Systems).

La técnica estándar de planificación de tratamientos de radioterapia es la denominada **Radioterapia Conformada 3D (3D-CRT), o Radioterapia Convencional**, que es la que de algún modo hemos estado mencionando sin definirla. Una planificación de 3D-CRT parte de elegir un conjunto de campos con aquellas angulaciones del cabezal o gantry que mejor eviten los OARs, colimándolos mediante el

MLC lo más posible para que la fluencia de radiación se limite al PTV, y dando a cada uno el peso sobre el total del tratamiento que mejores resultados dé respecto a cobertura (con la dosis de tratamiento) y uniformidad del PTV.

En general es evidente que este planteamiento inicial no bastará para conseguir un tratamiento clínicamente aceptable, debido a que el contorno externo del paciente es irregular y a que son diferentes las características radiológicas del tejido atravesado por los diferentes rayos de un campo. Todo ello provoca que con haces de fluencia uniforme como los descritos no suelen conseguirse distribuciones de dosis uniformes sobre un PTV.

Deben por tanto hacerse no uniformes las fluencias de entrada de cada campo a fin de compensar estas absorciones diferenciales y generar sobre el PTV una distribución de dosis lo más cercana posible a la pauta clínica. Inicialmente se empleaban para ello cuñas y compensadores, que son materiales absorbentes de espesor variable que se interponen entre el haz y el paciente, pero posteriormente se vio que mediante el colimador multiláminas (MLC)

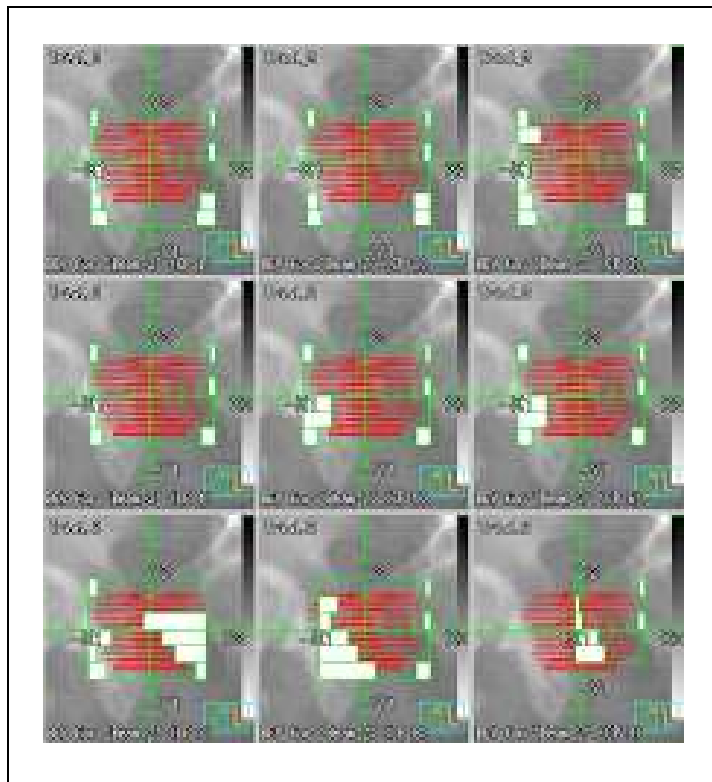


**Figura 7.** Planificaciones 3D-CRT (izq.) vs IMRT (dcha.). En la primera se modula el haz mediante cuñas que “inclinan” el perfil de dosis o pocos segmentos que bloqueen parte del campo, y no puede conseguir líneas de isodosis con grandes concavidades. La IMRT genera fluencias con alto grado de inhomogeneidad, creando isodosis con grandes concavidades, siendo así capaz de una mejor protección de los OARs. En la imagen la zona negra es el PTV, la gris un OAR, y la línea una curva de isodosis. [Ref. 5]

podían conseguirse estos mismos efectos [Ref. 3] e ir mucho más allá<sup>4</sup>, siendo hoy día el método estándar para la modulación de fluencia en Radioterapia.

Para conseguir obtener mediante el MLC un perfil de fluencia no uniforme en un campo se le divide en otros menores, a los que se denomina “segmentos”, dando a cada uno una diferente conformación del MLC, e irradiándose entonces uno detrás de otro, cada uno con un determinado porcentaje de la fluencia total entregada por ese campo (fluencia antes de ser bloqueada por el MLC). Con este esquema, y aunque la fluencia dentro de cada segmento sea uniforme, la suma de todos ellos dará una fluencia no uniforme (ver [Figura 6](#), [Figura 7](#), y [Figura 8](#)).

Cuando el número de segmentos totales de un tratamiento pasa de un determinado valor, se considera que hablamos de **Radioterapia de Intensidad Modulada, o IMRT** (*Intensity Modulated RadioTherapy*), y en caso contrario se sigue hablando de 3D-CRT<sup>5</sup>. La diferencia es que, aunque ambas se basan en el empleo de múltiples haces o angulaciones colimados a la forma del PTV y con perfiles de fluencia ajustados para uniformizar la dosis en él, en la IMRT el grado de modulación de la fluencia es mucho mayor, y puesto que esto se consigue a base de bloquear mediante el MLC la radiación del cabezal, los efectos de transmisión a través del MLC serán mucho mayores, lo que, como veremos, conducirá a la necesidad de controles individualizados para cada tratamiento.



**Figura 8.** Patrón de segmentos para un campo de IMRT (obtenida con el sistema de planificación Pinnacle 3D v 7.6 dePhilips).

<sup>4</sup> Este sistema de modulación mediante el MLC resulta útil también porque permite definir diferentes escalones de dosis dentro del PTV, con lo que se puede tratar diferentes zonas a diferentes dosis, según la necesidad clínica, lo que se conoce como sobreimpresión (o boost) integrada.

<sup>5</sup> En realidad lo que se describe es IMRT con la técnica “step&shoot”. Existen otras formas de conseguir fluencias irregulares, como la IMRT dinámica (el MLC se mueve durante la irradiación), o la arcoterapia dinámica (además se mueve el gantry), pero dado que presentan los mismos problemas dosimétricos bastará con referirse a esta técnica para ilustrar los problemas para los que se crean los controles de calidad de IMRT.

Por último, a la hora de definir los segmentos de cada campo en un tratamiento de IMRT se pueden seguir dos enfoques principales:

- Uno es la llamada **planificación directa**, en la que partiendo de los campos abiertos se van añadiendo a mano los segmentos, conformados cada uno según determinados criterios anatómicos y dosimétricos, basados en soluciones de clase con resultados adecuados para un determinado tipo de tratamiento (dado que siempre existe un grado de similitud en la anatomía entre pacientes) [Ref. 9].
- Otro enfoque es la **planificación inversa**, en la que se parte de una función de objetivo donde se le dice al software los criterios dosimétricos que deseamos para los PTV, las dosis que estamos dispuestos a aceptar para los OAR, y la importancia relativa que damos a cada criterio. Con estos datos el algoritmo de optimización busca la solución que mejor los satisface en términos de fluencia y dosis de cada campo, hallando también el patrón de segmentos que permite obtenerla. Para ello existen diversos algoritmos iterativos, que en cada paso modifican algún parámetro del plan, evalúan si esto mejora la función de optimización, y valoran si dejan el cambio o lo rechazan según diferentes criterios. Aunque su análisis detallado escapa del objeto de este trabajo, diremos que los hay de varios tipos, tanto deterministas (gradiente, gradiente conjugado, programación lineal, máxima verosimilitud,...), como aleatorios (“*simulated annealing*”, algoritmos genéticos,...).

De todas formas, sea cual sea el modo de obtener los segmentos, veremos a continuación que la administración de estos tratamientos plantea la misma serie de problemas, que conducen inevitablemente a la necesidad de realizar controles individuales para cada tratamiento de IMRT.



## **2 IMRT y Controles de Calidad.**

Expondremos a continuación los problemas que plantean el cálculo y administración de un tratamiento de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), y describiremos los controles de calidad que resultan necesarios para asegurar la equivalencia entre las distribuciones de dosis del plan calculadas y las finalmente irradiadas.

### **2.1 Problemas dosimétricos de la IMRT.**

Hemos visto que la elevada modulación de la fluencia en IMRT se consigue mediante el uso del MLC para descomponer cada campo en varios segmentos, cada uno con diferente conformación. Debido al gran número de segmentos por campo necesarios (típicamente del orden de 10), el acelerador entrega fluencia un orden de magnitud superior a la de la 3D-CRT, estando bloqueada casi toda por el MLC, de forma tal que al paciente le llega 1/10 de lo emitido (es decir, la misma dosis clínica pero con la superior conformación de la IMRT). Por este motivo la dosimetría incluye efectos casi ausentes en la 3D-CRT, básicamente una relevante contribución a la dosis total es debida a fotones que logran atravesar las láminas, o que pasan por los espacios entre ellas, o que sufren dispersiones en sus bordes. Por otro lado, para su uso en IMRT el acelerador debe estar ajustado en perfectas condiciones, con tolerancias de posicionamiento del MLC lo suficientemente bajas como para efectuar la irradiación según lo previsto en el planificador ( $\pm 1\text{mm}$ ).

El primer punto conlleva efectos no bien modelados por el software de cálculo del planificador; y el segundo implica la precisión mecánica y dosimétrica del acelerador, que aunque siempre se comprueba mediante controles rutinarios, no tienen la precisión requerida en la IMRT (sólo se trata de asegurar que se mantienen los valores correctos para tratamientos de campo abierto o de baja modulación con 3D-CRT, donde una tolerancia de  $\pm 2\text{mm}$  en el posicionamiento del MLC es aceptable), y además se hacen sólo en un conjunto discreto de conformaciones.

Dado que por ambos motivos no está garantizado que los cálculos del planificador se correspondan en el grado suficiente con la realidad, la IMRT exige hacer controles de calidad individualizados para cada plan de tratamiento de cada paciente, que permitan asegurar que el tratamiento recibido se corresponde con el deseado (con el mostrado por el planificador).



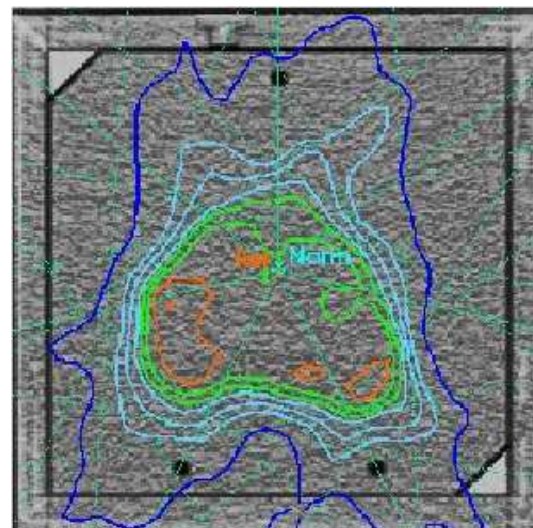
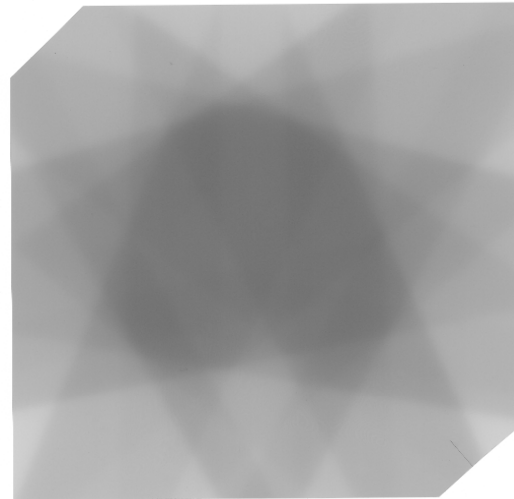
## 2.2 Pruebas de Control de Calidad en IMRT.

El control de calidad para IMRT consiste en la realización de determinadas medidas previas al inicio de cada tratamiento, contrastándolas después con las magnitudes equivalentes calculadas mediante el planificador. Como ya se ha adelantado, se busca con ello tanto chequear la bondad del cálculo mismo como realizar un control de calidad de la habilidad del MLC para efectuar el tratamiento según lo prescrito, chequeando en definitiva todo el proceso terapéutico, desde la planificación a la irradiación.

Se miden fundamentalmente tres cosas, por un lado las fluencias de cada uno de los campos (mediante un detector 2D), y por otro, y tras irradiar el plan sobre un maniquí de material equivalente a agua, la distribución de dosis en determinados planos (también mediante un detector 2D) y la dosis en determinados puntos del mismo maniquí (mediante una cámara de ionización).

Las **fluencias de radiación de cada campo** se suelen referir en unidades dosimétricas, correspondientes a la distribución 2D de dosis que se obtendría si esa fluencia incidiese perpendicularmente sobre un maniquí semiinfinito de material equivalente a agua y se midiese la dosis depositada en un determinado plano a cierta profundidad. Con este significado en adelante hablaremos indistintamente de fluencia o de dosis.

Las **distribuciones de dosis en planos relevantes** del tratamiento se miden irradiando los mismos campos del paciente sobre un maniquí, generalmente cúbico y de material equivalente a agua, situando en el seno del mismo un detector 2D en el plano de interés. En el sistema de planificación existe un CT de este maniquí, por lo que es posible volcar sobre el mismo los campos del tratamiento y



**Figura 9.** Disposición del maniquí durante los controles (arriba), Tras disparar el tratamiento completo sobre el maniquí, se deben comparar las imágenes medidas (centro) con las calculadas (abajo).

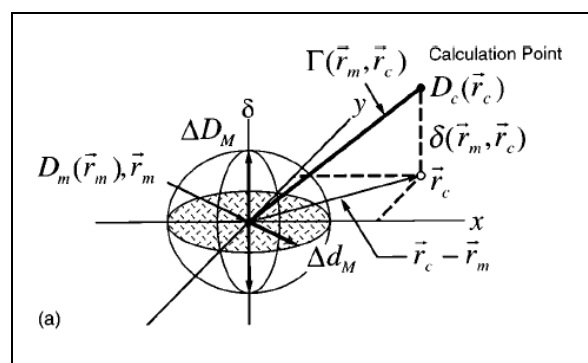
obtener así las dosis calculadas, que pueden entonces compararse con las medidas.

Por tanto, en ambos casos se generan imágenes 2D (con valor de píxel relacionado con la dosis recibida) que se comparan luego con la equivalente calculada por el sistema de planificación, decidiendo entonces si cumple con los requisitos y tolerancias establecidas para el tratamiento de pacientes mediante los métodos que a continuación describiremos.

### 2.3 Comparación de distribuciones planares de dosis. El método gamma.

Al comparar una imagen dosimétrica medida con su correspondiente calculada surge el problema de cómo cuantificar la similitud, es decir, de cómo asignar un valor o **índice** a cada punto  $r_m$  de la imagen medida que nos indique lo cercano que está el valor medido de la dosis  $D_m(r_m)$  al predicho en la calculada  $D_c(r_m)$ . Se podría utilizar para ello el valor absoluto de la **diferencia de dosis (DD)** entre ellas para cada punto,  $|D_m(r_m)-D_c(r_m)|$ , con el criterio de paso de que su valor sea menor o igual que una cierta cantidad  $\Delta D_M$  (en % sobre la dosis esperada); pero es fácil ver que, salvo en zonas de bajo gradiente de dosis, esto no funcionará a causa de la incertidumbre de posicionamiento del equipo de medida, porque en zonas muy inhomogéneas pequeños desplazamientos dan lugar a grandes errores en el valor del índice. En estas zonas de alto gradiente se podría pensar en utilizar la denominada **DTA (“Distance to Agreement”)**, o distancia (en mm) entre un punto  $r_m$  de la imagen medida y el punto más cercano  $r_c$  de la calculada ( $r(r_c, r_m)=|r_c-r_m|$ ) cuyas dosis coincidan ( $D_c(r_c)=D_m(r_m)$ ), siendo el criterio de paso que sea menor o igual que un cierto valor  $\Delta d_M$ ; pero, al contrario que en el caso anterior, este enfoque no resulta útil en zonas de bajo gradiente porque su valor puede ser muy alto aún con diferencias de dosis muy pequeñas (y por tanto en imágenes muy similares).

Con este esquema habría que utilizar en cada punto uno u otro índice según sea alto o bajo el gradiente, no quedando claro que hacer en zonas de gradientes intermedios. Para evitar esta ambigüedad es necesario definir un índice combinado, válido en toda la imagen. Podría considerarse que cada valor  $D_m(r_m)$  de la imagen medida es lo suficientemente similar al correspondiente de la calculada  $D_c(r_m)$  si  $r_m$  pasa **alguna de las dos** pruebas anteriores (DD o DTA). Esto resuelve el problema de cual elegir en cada caso, pero sólo da un resultado binario (pasa-no pasa) sin indicar como antes el grado de cumplimiento mediante un valor numérico. Afortunadamente existe un método que



**Figura 10.** Para cada punto  $r_m$  el eje vertical representa la diferencia de dosis (DD) con  $r_m$  y el plano horizontal las coordenadas relativas a  $r_m$ . El punto más cercano en que esta distribución relativa de dosis corta el plano horizontal es la DTA. El elipsoide representa los límites aceptables para el índice gamma. [Ref. 6]

combina ambos índices, y hoy considerado como el estándar, que nos permite tener tanto un criterio de aceptación como un valor numérico que nos diga cuanto nos apartamos de él, y que es el propuesto por Low et al<sup>[Ref. 6]</sup>, y conocido como **método gamma**.

Para calcular el índice de este método gamma se comienza por definir un sistema de referencia  $(r, \delta)$ , siendo  $r$  las coordenadas espaciales relativas a  $r_m$  de cada punto de la imagen, (es decir,  $r(r_m, r) = |r - r_m|$ ), y  $\delta$  la diferencia entre las dosis medida y calculada (es decir,  $\delta(r_m, r) = D_c(r) - D_m(r_m)$ ). Se define luego el llamado **elipsoide de aceptación**, cuya expresión es (siendo  $\Delta D_M$  y  $\Delta d_M$  los criterios de aceptación para DD y DTA  $r(r_c, r_m)$ ):

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r)}{\Delta D_M^2}}$$

Y con este esquema se considera que un punto  $r_m$  pasa la prueba si alguna parte de la superficie  $\delta(r_m, r)$  intersecta al elipsoide. Dado que la fluencia es una magnitud continua, esto significará que habrá puntos de esta superficie interiores o sobre el elipsoide.

Este planteamiento permite que pasen la prueba puntos que no pasaban DD ni DTA, porque ahora no se analiza sólo lo que ocurre en el origen (DD) o sobre la circunferencia de radio  $\Delta d_M$  (DTA), sino que se analiza lo que pasa en todos los puntos del círculo de radio  $\Delta d_M$  (con criterios de diferencia de dosis diferentes según la distancia  $r_m$ ).

Podemos expresar lo anterior matemáticamente si definimos la función siguiente, conocida como **función gamma** (Figura 10):

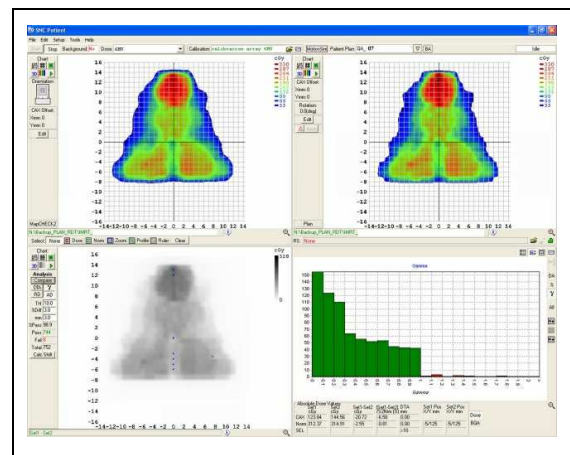
$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}}$$

el criterio de aceptación quedará entonces como que  $r_m$  pasa la prueba si  $\Gamma(r_m, r_c) \leq 1$  para algún  $r_c$  (basta con que existe un punto que lo cumpla). Si esto pasa es que la distribución de dosis corta el elipsoide de aceptación en algún punto  $r_c$ .

Si se define entonces el **índice gamma** como el valor mínimo de la función gamma para ese punto  $r_m$ :

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\}$$

el **criterio de aceptación** quedará finalmente expresado como que  $\gamma(r_m) \leq 1$ . La distribución sobre la imagen de  $\gamma(r)$  permite identificar así qué puntos no pasan la prueba, cuantificando además el grado de cumplimiento o incumplimiento (no es igual puntos con  $\gamma=1,2$  que puntos con  $\gamma=2$ ).



**Figura 11.** Resultado del análisis gamma para un campo de un tratamiento con IMRT.

A la vista de ello, basándonos en el porcentaje de puntos que pasan el criterio gamma, puede decidirse si una determinada medida de fluencia de IMRT es o no aceptable (lo similar que es globalmente a la calculada), siendo lo establecido exigir que sea mayor del 95%.

Para que todo esto tenga sentido los equipos de medida para IMRT deben ser capaces de obtener imágenes 2D de fluencia con las suficientes precisión y resolución para que el resultado del método gamma sea fiable. Normalmente el criterio establecido es que los límites son  $\Delta D_M=3\%$  y  $\Delta d_M=3\text{mm}$  (criterio  $\gamma_{(3,3)}$ ), y por ello cualquier fuente de incertidumbre de medida existente debe ser pequeña frente a estos valores.

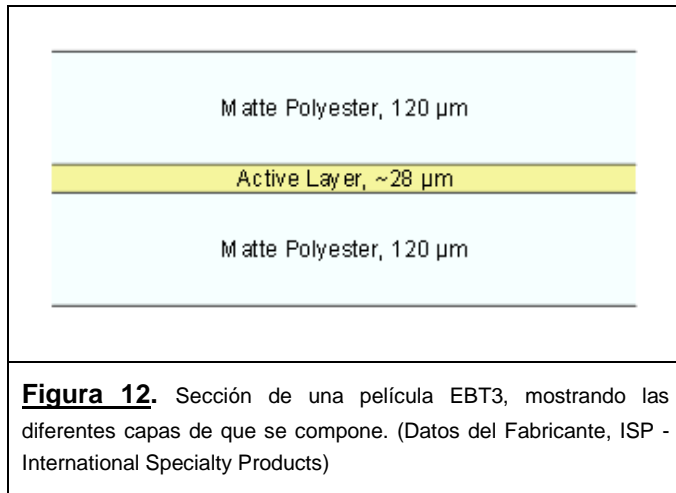
## **2.4 Características de los equipos de medida 2D para IMRT.**

Los detectores 2D para IMRT pueden ser de dos tipos: matrices de detectores convencionales (cámaras de ionización o diodos), que son más fáciles de utilizar pero que sólo analizan un conjunto pequeño de puntos separados del orden de 1cm, o películas de materiales radiosensibles, que pese a su más difícil manejo ofrecen una mejor resolución espacial, razón por la que son el método de referencia, imprescindibles para la puesta en marcha de la técnica y el correcto ajuste de los parámetros del sistema de cálculo del planificador. Estas películas, tras irradiarse, se escanean, comparando después mediante algún programa informático la imagen obtenida con su correspondiente calculada.

Las películas radiosensibles eran tradicionalmente radiográficas, con una respuesta a la radiación de sobra conocida, pero la cada vez mayor escasez de reveladoras y el creciente precio de las propias películas ha motivado su progresiva sustitución por un nuevo tipo de material, las películas **radiocrómicas**, de funcionamiento muy diferente. Las películas radiocrómicas poseen un principio activo que sufre una polimerización por efecto de la radiación, y que las oscurece en grado creciente con la dosis absorbida. Esto implica que al escanear posteriormente la película por transmisión la imagen resultante tendrá un tono más oscuro en aquellas zonas más irradiadas. Hay varios fabricantes de películas radiocrómicas, pero el mayoritario es Gafchromic® con su película EBT, hoy de uso mayoritario en el campo de los controles de IMRT. Recientemente ha aparecido la 3ª generación (EBT3), cuyo análisis es objeto de este trabajo.

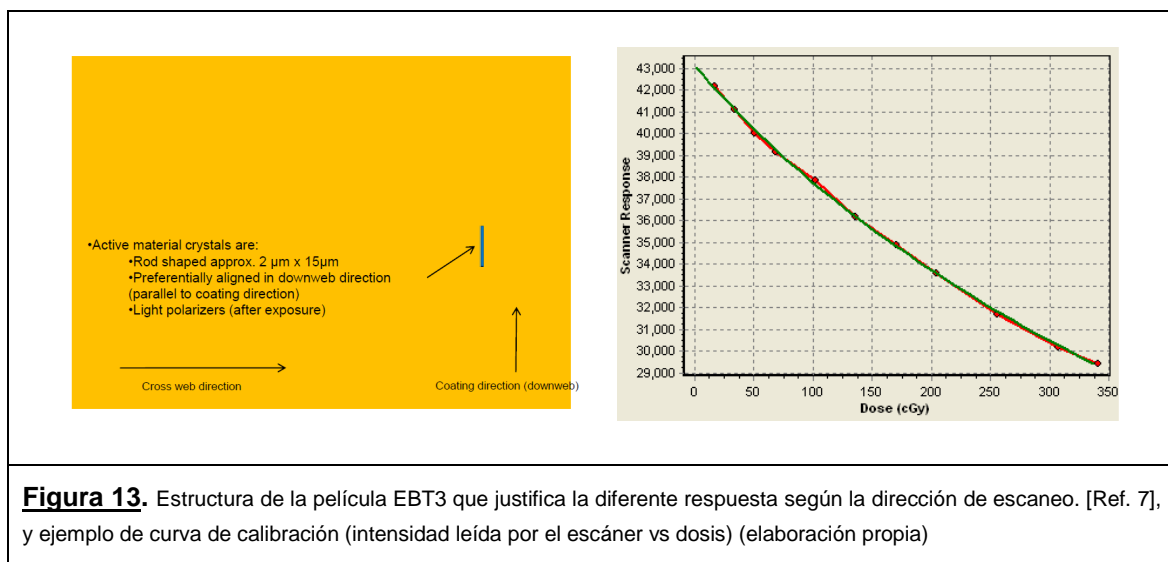
En cualquier caso, dado que el escaneo es un paso obligado en el proceso, conviene destacar que en el análisis de la película estamos en realidad **valorando el conjunto película-escáner**; y que aspectos como la resolución espacial y dosimétrica de la imagen dependerán tanto de las características del escáner como de las de la propia película. Por este motivo los resultados del presente trabajo se darán para el modelo de escáner utilizado, pudiendo no ser válidos para otros modelos de características diferentes.

## 2.5 Características de la película radiocrómica Gafchromic® EBT3 (Datos del Fabricante).



Siempre según datos del fabricante [Ref. 7], la película radiocrómica consta de tres capas, una central de 28 µm de espesor que es la que contiene el principio activo, y a ambos lados dos capas de poliéster de 120 µm de espesor cada una, que la protegen y dan al conjunto la necesaria rigidez (Figura 12). La capa sensible es de composición igual que en la anterior versión, EBT2, y contiene mayoritariamente [Ref. 8] Carbono (42,3%), Hidrógeno (39,7%), Oxígeno

(16,2%), y, en proporciones mucho menores, Nitrógeno (1,1%), Litio (0,3%) y Cloro (0,3%), con lo que el número atómico efectivo ( $Z_{eff}$ ) es 6,98 [Ref. 4], muy similar al agua en términos de densidad ( $Z_{eff} = 7,3$ ), y equivalente a ella en lo relativo a la interacción con la radiación de megavoltaje. El rango de dosis absorbidas donde puede utilizarse sin saturación llega hasta los 8Gy.



Una vez irradiadas las películas radiocrómicas se “auto-revelan”, ya que la propia polimerización cambia la transparencia de la película sin necesidad de hacer nada más, pudiendo por tanto prescindir de reveladoras. Este proceso de oscurecimiento por polimerización no es instantáneo, sino que comienza en el mismo momento de la irradiación y continúa a ritmo asintóticamente decreciente durante las siguientes horas. Según datos del fabricante, la mayoría del proceso ha tenido ya lugar tras las primeras 6h, y entre las 6h y las

24h sólo aumenta del orden de un 1%, considerándose estabilizado a los 15 días, más allá de los cuales se ennegrece sólo por envejecimiento.

Al escanear la placa irradiada, el espectro de absorción de la película para la luz blanca del escáner tiene el máximo principal en torno a 636 nm y el secundario en torno a 585 nm, por lo que la mayor relación señal-ruido se obtiene al analizar los datos del canal rojo de la imagen, que es de hecho lo que recomienda el fabricante.

Igual que ya pasaba con las películas radiográficas, indica el fabricante que la relación entre densidad óptica y dosis absorbida no es lineal, y debe ser establecida mediante un proceso de calibración; para lo que se debe irradiar un conjunto de películas a dosis conocidas y ajustar los datos a una curva, la curva de calibración.

Dado que las placas generalmente se leen a las 24-26h de la irradiación (cuando el proceso de ennegrecimiento no ha acabado aún del todo), para que la lectura de dosis tenga sentido es necesario emplear una curva de calibración obtenida con placas escaneadas también con el mismo intervalo de tiempo tras la irradiación. Si se desea escanear una placa tras un tiempo diferente no podrá utilizarse la misma calibración, puesto que la placa se habrá oscurecido más, y será necesario disponer de otra calibración para ese tiempo. No puede calcularse esta nueva curva modificando los puntos de la anterior con un factor multiplicativo global (reescalando así la curva de calibración) porque el ritmo de oscurecimiento por autorevelado depende de la dosis recibida, y es por ello siempre necesario generar la nueva curva a partir de un conjunto de placas de calibración escaneadas tras el mismo tiempo post irradiación en el que deseemos escanear las placas del control de calidad.

Por otro lado, por irregularidades del proceso de producción el comportamiento es ligeramente diferente para cada lote de fábrica, y por ello resulta necesario obtener una curva de calibración para cada número de **lote** que se desee emplear, irradiando placas de ese lote a un conjunto de dosis conocidas. Y dado que la iluminancia de cada escáner es en principio diferente, una curva de calibración sólo vale para leer placas en el **escáner** para el que se obtuvo.

Las placas ennegrecen solas con el tiempo, aún en ausencia de luz, por lo que tienen una fecha de caducidad indicada en la caja. Aún dentro de su caducidad este fenómeno ocurre, y hace que la calibración sólo tenga validez durante un tiempo (unos meses), tras lo cual deberá repetirse de nuevo.

Finalmente, hay otro aspecto a tener en cuenta, y es que las moléculas del principio activo son alargadas ([Figura 11](#)) y por el proceso de fabricación quedan alineadas siempre según una de las direcciones de la película [Ref. 7], por lo que no se consigue la misma respuesta en el escáner si se coloca la placa en apaisado (“*landscape*”) o si se hace rotándola 90° y se coloca en vertical (en “retrato” o “*portrait*”). Por ello son necesarias dos curvas de calibración, una para cada orientación, empleándose luego la correspondiente al modo en que se escanee la placa irradiada que se desea analizar.



## 2.6 Características del escáner EPSON 10000XL (Datos del Fabricante).



**Figura 14.** Escáner EPSON 10000XL tamaño A3, y colocación de las placas para su escaneo. (Epson)

El escáner EPSON 10000XL es uno de los recomendados por el fabricante para el análisis de las películas. Es un escáner de sobremesa de gama alta y tamaño A3, que permite escanear a resoluciones espaciales de 75ppp y profundidades de color de hasta 48 bits (16 bits por color RGB), guardando las imágenes en formato tiff sin aplicar ningún tipo de filtro sobre los resultados. De este modo cumple con los requisitos recomendados por Gafchromic® para los controles de calidad en tratamientos de IMRT.

Aunque las placas de controles de IMRT generalmente cabrían físicamente en un escáner A4, dado que es de esperar que su respuesta en las zonas externas no sea tan estable, el tamaño A3 proporciona un área central de mayor tamaño donde sea más homogénea. (Estos aspectos se verificarán más adelante en este trabajo).

Una precaución importante es que para que la respuesta sea uniforme en el tiempo la lámpara debe estar suficientemente caliente, y por ello antes de empezar debemos hacer un mínimo de **5 escaneos en vacío**.

En estas condiciones se coloca la película sobre el escáner tal y como se muestra en la [Figura 14](#) (imagen inferior), procurando que quede paralela a los ejes del escáner y en la orientación (apaisada o retrato) elegida para el posterior análisis. Se realiza entonces un escáner previo para establecer el área a guardar en la imagen, y se escanea esa zona guardando el resultado en formato tiff.

### **3 Caracterización del conjunto película – escáner para su empleo en IMRT.**

Para valorar la adecuación de la película EBT3 para controles de calidad en IMRT es necesario analizar todas las variables que podrían tener influencia en cualquier parte del proceso, con capacidad de alterar significativamente el valor de los píxeles de la imagen escaneada. Dado que el escaneo es un paso obligado, en realidad valoramos el conjunto placa-escáner, por lo que debemos usar uno de los modelos recomendados, como el EPSON 1000XL.

Primeramente analizaremos si la luz del propio escáner altera el ennegrecimiento de la placa (y sucesivos escaneos dan resultados diferentes) o si le afecta la exposición prolongada a la luz ambiente (oscureciendo la placa) (Sec. 3.2 y 3.3). Seguidamente se expondrá (Sec. 3.4) el modo de obtener la curva dosis-respuesta que permita analizar placas de controles de tratamientos de IMRT. En todos estos casos no se hacen hipótesis sobre la homogeneidad espacial de respuesta del escáner, por lo que para aislar estos efectos se realizan los escaneos siempre en una misma región pequeña, situada en el centro del área activa. Esta homogeneidad espacial de la respuesta del escáner se analiza en el último apartado (Sec. 3.5), valorando su influencia para los controles de IMRT.

#### **3.1 Material empleado.**

En todas las pruebas, además de la propia película radiocrómica del tipo **Gafchromic® EBT3**, se ha utilizado el escáner tamaño A3 modelo **Epson 1000XL** (Figura 14), escaneando las placas siempre en formato tiff, color RGB, y 75ppp, y sin aplicar ningún tipo de filtro. El valor obtenido en cada pixel corresponde a la cantidad de luz transmitida, por lo que es mayor para menores dosis y viceversa. Por las características propias de la película esta luz transmitida tiene mayor contraste en el canal rojo de su espectro, por lo que será en que se utilice en los análisis.

Antes de comenzar a escanear placas se calienta la lámpara del escáner realizando 5 escaneos en vacío, tras lo cual la respuesta ya es constante con el tiempo. Las imágenes adquiridas se analizan luego mediante el programa de análisis de películas **FAR** (J. Roselló, [Ref. 9] Apéndice 7), que nos permite obtener valores de píxel, junto con promedios y desviaciones de los mismos en una región, así como comparaciones gamma entre pares de imágenes. Los datos se analizan estadísticamente utilizando para ello las funciones implementadas en el programa Microsoft® EXCEL 2010, que se utiliza asimismo para obtener los gráficos con los resultados que se muestran.

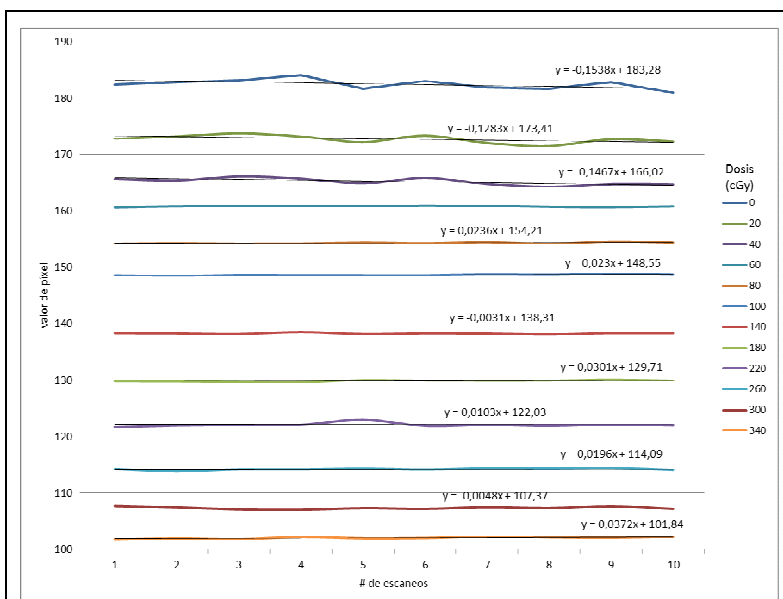


Por último, dado que según anuncia el fabricante, y aquí comprobaremos, la lectura del escáner depende de la orientación de la placa (retrato “*portrait*” o apaisada “*landscape*”), todo el proceso se hace para los dos casos en las situaciones donde esto sea relevante.

### 3.2 Análisis del efecto de la luz del escáner sobre la placa. Validez del re-escaneo.

La película radiocrómica se sabe que es ligeramente sensible a la luz (sobre todo a la componente UV), y por ello el fabricante recomienda utilizarla aislada de la luz. Dado que durante el escaneo es iluminada por un haz intenso, es necesario cuantificar la alteración que esto introduce en el oscurecimiento inicial, puesto que si fuese relevante, cualquier error que obligase a repetir el escaneo anularía la prueba, obligando a una nueva irradiación con otra película. De existir, el efecto puede depender de la dosis inicial de irradiación, puesto que a mayor grado de oscurecimiento menor número de moléculas susceptibles de foto-polimerizarse quedan en la placa. En este apartado cuantificaremos estos fenómenos.

#### 3.2.1 Procedimiento.



**Figura 15.** Efecto del reescaneo para varias placas irradiadas a diferentes dosis. El eje vertical representa la lectura del escáner (valor de píxel para el canal rojo y en 8 bits) y el horizontal el número de escaneo.

Se irradia una serie de placas rectangulares de 2cm<sup>2</sup> a un abanico de dosis entre 0cGy y 340cGy (cubriendo de sobra el rango clínico), se dejan autorevelar protegidas de la luz durante 24 horas y se escanean 10 veces seguidas para cada dirección de escaneo (apaisado o retrato) a una profundidad de 8 bits. Cada una de las imágenes así obtenidas se analiza mediante el programa FAR [Ref. 9], seleccionando en su zona central una región (en adelante ROI) de 15x15 píxeles en la que se calcula el promedio y la desviación

estándar del valor de píxel,  $\{M_i=(m_i \pm \sigma_i), i=1, \dots, 10\}$ . Como ya hemos adelantado se utilizan para ello sólo los datos del canal rojo por ser el de mayor señal-ruido de la imagen (según descrito en [Ref. 7]).

El tamaño del ROI elegido es lo suficientemente pequeño para que sean despreciables las inhomogeneidades espaciales de película y escáner, pero lo suficientemente grande para asegurar una desviación estadística baja y estable en el valor del píxel promedio. Las diferencias de valor de píxel dentro del ROI serán entonces debidas a fluctuaciones en el proceso de detección, por lo que podemos suponer que siguen una misma **distribución normal**, que son **independientes entre sí** (el valor de un píxel no depende del que se obtuvo en las anteriores medidas), y que tienen todas una misma **desviación estándar** (este punto se confirma analizando la similitud entre las desviaciones muestrales de las medidas).

Es razonable suponer que el efecto diferencial de cada escaneo sea el mismo, por lo que se efectúa para cada placa (cada nivel de dosis) y dirección de escaneo un análisis de regresión lineal para la función Dosis vs nº de escaneos a los que se haya sometido la película, obteniendo así unos valores para la pendiente. Posteriormente, bajo las hipótesis anteriores, se analiza la influencia de cada escaneo mediante un test de hipótesis usando la prueba t-Student, tomando para ello como hipótesis nula  $H_0$  la de que no la hay (la pendiente es cero), y como hipótesis alternativa  $H_1$  la de que si hay influencia (la pendiente no es nula).

Dado que el fenómeno afecta a la placa pero no al proceso de escaneo, bastaría con efectuar el análisis para una de las dos orientaciones (apaisado o retrato), pero se repite para la otra para afianzar el resultado. El criterio utilizado es que en cada nivel de dosis debe aceptarse  $H_1$  en cualquiera de ellas para considerar que la luz afecta a la placa de modo estadísticamente significativo.

### **3.2.2 Resultados.**

La desviación estadística para el valor promedio de píxel en el ROI de cada medida es de 0,5-0,6 valores de píxel (prácticamente coincide con la mínima posible para 8 bits) en todos los casos y orientaciones de escaneo, lo que refuerza la hipótesis de que siguen una misma función de distribución. En % será inversamente proporcional al valor de píxel, o directamente proporcional a la dosis, siendo 0,3% para dosis bajas y 0,6% para las altas.

El resultado de la prueba con la t-Student es que a nivel de confianza 99% (1% de posibilidad de error al aceptar  $H_1$ ) no podemos rechazar la hipótesis nula de que el escaneo no afecta la placa, por lo que no hay ningún efecto demostrable sobre la película. Ocurre lo mismo a nivel de confianza 90% (10% de posibilidad de error al aceptar  $H_1$ ), y además no depende de la orientación de la placa.

En cada serie de medidas la desviación estadística de los 10 valores obtenidos para el promedio en el ROI tiene un valor de 0,9 para dosis bajas y de 0,2 para las altas (respectivamente 0,5% y 0,1% de su valor).

### **3.2.3 Conclusiones.**

No se han detectado efectos estadísticamente significativos de la luz del escáner sobre la placa hasta 10 escaneos. La desviación típica entre escaneos es del mismo orden (de hecho algo inferior para dosis altas) a la del ROI de cada película y en ellas, al usar un ROI sobre la misma

zona, dominan las variaciones respuesta inter medida sobre las de ennegrecimiento intra película, o incertidumbre intrínseca.

La dispersión entre las medidas de cada serie es proporcional a la luz transmitida, menor cuanto mayor es la dosis de irradiación. Es debida a limitaciones en la reproducibilidad del escáner, y no al efecto de la luz ambiente, como demuestra el hecho de que su valor oscile pero no mantenga una tendencia constante (ver [Figura 15](#)), al menos de magnitud que podamos detectar con el análisis estadístico.

En la práctica clínica de IMRT la placa de control de calidad se escanea dos veces (un previo para establecer el área a escanear y el propio escaneo), y tan sólo alguna más en caso de que algo vaya mal en el proceso. Por esto, se considera que 10 escaneos es un valor más que suficiente para el uso clínico, y no se espera encontrar en él efectos debidos al reescaneo. En el resto de apartados de este estudio usaremos este hecho, reescaneando la placa cuando resulte conveniente.

### **3.3 Análisis del efecto de la luz ambiente.**

Aunque la película radiocrómica se almacena siempre protegida de la luz, cuando se utiliza se hace sin recurrir a cuarto oscuro, y por ello debemos valorar el efecto que tiene la luz ambiente. Esto nos dirá cuanta precaución debemos tener y el tiempo que podemos tenerla expuesta a la luz sin que ello afecte a la medida.

#### **3.3.1 Procedimiento.**

Se irradian dos conjuntos de placas de 2cm<sup>2</sup> de un mismo lote, dejándose uno de ellos a cubierto y el otro expuesto a la luz ambiente (tubos fluorescentes). Cada conjunto está compuesto por varias placas irradiadas a diferentes dosis entre 60cGy y 220 cGy (todas dentro del rango de uso clínico), a fin de ver si el efecto depende de la dosis inicial de radiación. Tras 25 horas de autorevelado se escanean todas las placas, re-escaneándolas después cada varias horas. Dado que el fenómeno no depende de la orientación de escaneo, se elige la apaisada “*landscape*” para el siguiente análisis (aunque se ha verificado que la orientación retrato “*portrait*” da resultados similares).

En cada una de las imágenes así obtenidas, siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.2.1, se selecciona mediante el programa FAR un ROI donde se obtiene el valor medio de píxel y su desviación típica, y se hacen las mismas hipótesis que el citado apartado 3.2.1 sobre normalidad e independencia de los datos, considerando además el resultado anterior de que la luz del escáner no tiene efecto adicional, a fin de permitir el re-escaneo.

Para valorar las diferencias en el valor promedio de píxel del ROI que existan entre placas expuestas y no expuestas a la luz ambiente, y que indicaría una sensibilidad a la misma, se define la variable  $\Delta_{i,t}$ , diferencia de dosis entre placas expuestas y protegidas, ambas previamente irradiadas a dosis  $i$ , y tras un tiempo  $t$  de ese instante:

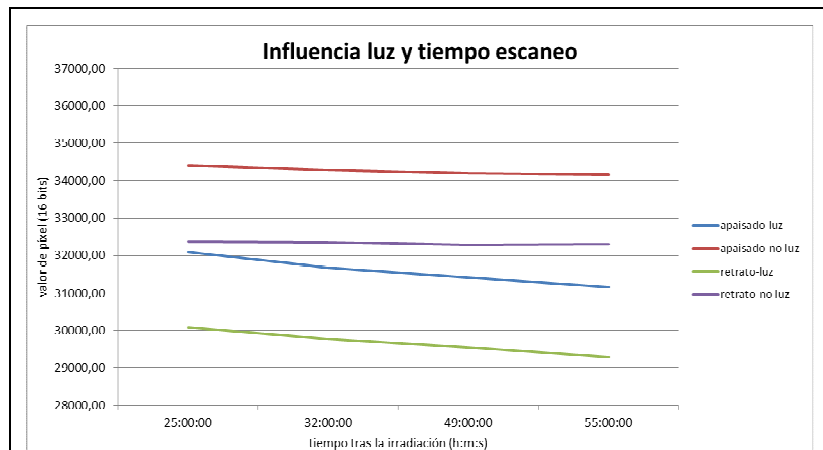
$$\Delta_{i,t} = (D_{i,t} \pm 2\sigma_{i,t}) = (D_{i,t}^{luz} - D_{i,t}^{protegida}) \pm (\sigma_{i,t}^{luz} + \sigma_{i,t}^{protegida})$$

Suponiendo como antes que las medidas siguen una misma distribución normal y que son independientes, consideraremos con nivel de confianza mayor del 95% que la luz ambiente ha tenido efecto sobre la lectura en el caso de que una de estas diferencias  $D_{i,t}$  esté más alejada del cero que  $2*(2\sigma_{i,t})$ , donde  $\sigma_{i,t}$  es la desviación estadística de una medida.

En cuanto a la dependencia del fenómeno con la dosis, esta se analiza realizando un ajuste por mínimos cuadrados sobre de los resultados de  $\Delta_{i,t}$  para un mismo tiempo  $t$ , y efectuando un test de hipótesis con la prueba de t-Student, con la hipótesis nula la de que la pendiente es cero y la alternativa de que no lo es.<sup>6</sup>

### 3.3.2 Resultados.

Analizando los datos para la variable  $\Delta_{i,t}$ , su valor es en todos los casos superior al doble de la desviación típica global (suma de la de las dos placas), por lo que puede considerarse que, bajo las hipótesis citadas de normalidad e independencia, y con nivel de confianza mayor del 95%, la luz tiene efecto sobre las placas, y ya incluso tras las primeras 25 horas de autorevelado.



**Figura 16.** Efecto de la luz ambiente para dos placas irradiadas a una misma dosis, una de ellas expuesta además a la luz ambiente, y escaneadas luego en las dos direcciones. El eje vertical representa la lectura para el canal rojo, y el horizontal el tiempo transcurrido desde la irradiación.

Sobre la dependencia con la dosis, con un nivel de confianza del 95% no puede rechazarse la hipótesis nula del test de Student, por lo que no puede demostrarse dependencia con la dosis previa.

En cuanto a la magnitud de este fenómeno, a las 25 horas de la irradiación (momento en que se escanean las películas de tratamientos de IMRT) la placa expuesta presenta una lectura (promediando para todas las dosis) un 6.8% menor (en comparación, la desviación individual de cada medida está en el rango 0.3-0.6%); tras 55 horas, mientras la lectura de las placas no expuestas cae en promedio un 0.7%, lo hacen un 9.6% en las expuestas; y al final del proceso

<sup>6</sup>El efecto de la luz ambiente es de esperar que dependa débilmente con la dosis dentro del rango clínico (estamos lejos de la saturación de la placa), por lo que la aproximación lineal es adecuada, siempre que los resultados confirmen este punto.

de autorevelado (tras 212 horas), la lectura de las protegidas ha caído un 1.4% y la de las expuestas un 14.1%.

Mientras en la placa protegida el ennegrecimiento extra que va apareciendo es debido al proceso de autorevelado, en la expuesta hay un 8.9% añadido por efecto de la luz ambiente tras 55 horas, llegando a un 12.7% tras 212 horas.

### 3.3.3 Conclusiones.

La magnitud del fenómeno es relevante, ya que si tenemos en cuenta que en los controles de calidad de IMRT se efectúan comparaciones  $\gamma_{3,3}$  entre dosis medidas y calculadas (3% de DD

y 3mm de DTA), estas tolerancias son menores que el efecto de la luz, que es ya del 6.8% en el momento de escaneo más utilizado en la práctica (25 horas tras la irradiación). Por ello, aunque una exposición de unos minutos, típica de su uso normal, no afecta al resultado, dejadas al descubierto unas pocas horas hace que las placas ya no deban utilizarse. Si, por poner un ejemplo, durante la realización de los controles se dejase abierta por comodidad la caja donde vienen las placas, las primeras placas saldrían bien, pero las últimas de la caja, que tendrían la mayor exposición acumulada, darían falsos resultados. Y la situación sería peor si la exposición a la luz fuese sólo en una parte de la placa, lo que daría puntos calientes donde no los hay, falseando el resultado.

Por otro lado, a un nivel de confianza del 95% no ha podido demostrarse de modo estadísticamente significativo la dependencia del fenómeno con la dosis inicial. Esto parece contradecir lo que indica tanto la intuición como la información del fabricante, de que en las zonas más irradiadas existe una menor concentración de moléculas susceptibles de oscurecerse por la luz ambiente; sin embargo, puesto que no nos hemos acercado a la zona de saturación, siempre había moléculas activas suficientes y en concentración elevada, y por ello no se contradice la información del fabricante. Dado que las dosis irradiadas cubren el rango clínico, se considera suficiente con este resultado para concluir que las películas son adecuadas para su uso en controles de calidad en IMRT. Si se desea utilizar la placa para analizar rangos de dosis más elevados que los usados en IMRT, este aspecto deberá ser reevaluado.

	dosis	tiempo transcurrido desde la irradiación			
		25:00:00	32:00:00	49:00:00	55:00:00
% Diferencias	60	-6,5%	-6,9%	-7,4%	-7,9%
	80	-6,4%	-6,5%	-7,2%	-8,0%
	100	-6,0%	-7,0%	-7,3%	-7,7%
	120	-7,3%	-8,3%	-8,7%	-9,4%
	140	-6,3%	-7,3%	-8,4%	-8,9%
	160	-6,5%	-7,7%	-7,6%	-8,6%
	180	-8,2%	-9,3%	-9,8%	-10,4%
	200	-7,0%	-8,3%	-8,7%	-9,7%
	220	-7,0%	-8,4%	-8,6%	-9,2%
	prom	-6,8%	-7,7%	-8,2%	-8,9%

**Figura 17.** Porcentaje de oscurecimiento debido a la luz ambiente en las primeras 55 horas tras la irradiación para cada dosis, y para el promedio de todas las placas.

### 3.4 Análisis de la característica Dosis-Respuesta.

Igual que ya pasaba con las películas radiográficas, la relación entre la intensidad de luz transmitida por la placa durante el escaneo y la dosis absorbida no es lineal, y debe ser establecida mediante un proceso de calibración. Este proceso busca obtener una curva que relacione la lectura del escáner con la dosis recibida por la placa, que permita así usar en adelante las películas como dosímetros.

#### 3.4.1 Procedimiento.

Para establecer la curva Dosis–respuesta, es decir, para calibrar las películas, se comienza por irradiar un conjunto de ellas, de tamaño 2cm<sup>2</sup> y de un mismo lote de fabricación, a un conjunto de dosis conocidas (entre 0cGy y 340cGy) que cubren el rango clínico usado en IMRT. Posteriormente, transcurrido el mismo tiempo en que luego se vayan a leer las placas de control de calidad (25 horas en este caso), se escanean todas en una misma zona del escáner. Las imágenes así adquiridas, como en anteriores ocasiones, se analizan mediante el programa FAR recogiendo datos sobre el valor promedio de píxel y su desviación estadística, ambos en el canal rojo de la imagen y para un ROI de 15x15 píxeles en la zona central de cada una. Finalmente los datos así obtenidos se ajustan por mínimos cuadrados a un polinomio de Newton del orden que se considere necesario, que será el que minimice el error estadístico del ajuste:

$$E = \sqrt{\frac{\sum (\text{estimado} - \text{medido})^2}{n^\circ \text{ _ datos} - 1 - \text{grado} \text{ _ pol}}}$$

Como, según datos del fabricante [Ref. 7] que ya se mencionaban en la Sec. 2.5, por la distribución anisotrópica de las moléculas del principio activo sobre las placas la respuesta del escáner depende de su orientación durante el escaneo (vertical o apaisada), es necesario generar dos curvas de calibración, una para cada caso.

#### 3.4.2 Resultados.

Se comprueba con los datos que las lecturas son diferentes para las dos orientaciones de la placa, siendo en todos los casos la desviación estadística de cada medida en torno al 0.6%, independiente de la dosis.

Al ajustar en ambos casos los datos a un polinomio de orden n, el error estadístico es para los casos n=1,2,3,y 4:

orden	1	2	3	4
Error est	1415	295	652	802

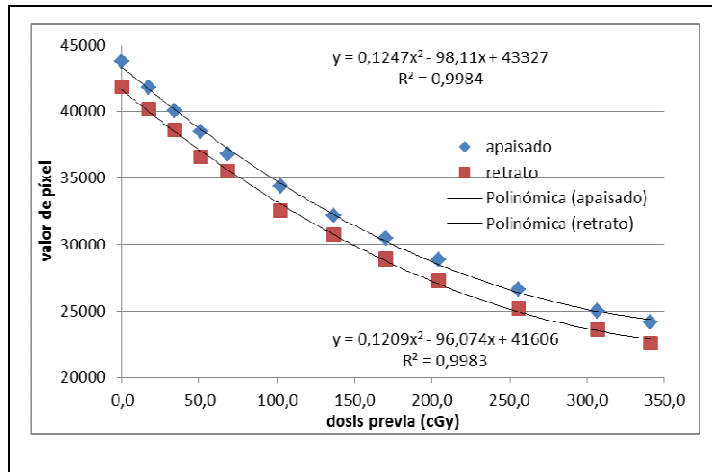
Elegimos el grado con menor error, que es el de orden 2, para el que se obtiene que R<sup>2</sup> es 0.9984 para la orientación apaisada y 0.9983 para la retrato (Figura 18). Esto junto con el hecho de que mediante el método de las diferencias divididas de Newton sean despreciables los términos superiores, justifica que se considere suficiente este ajuste para el uso clínico de las placas.

Los coeficientes del ajuste se observan en la **Figura 18**. Salvo el término independiente, son en ambas curvas similares, por lo que podemos hacer la hipótesis de que ambas se diferencian en una cantidad aditiva, el promedio de las diferencias (apaisado-retrato) para todos los casos ( $1558 \pm 200$ ). Para la diferencia apaisado-retrato no puede demostrarse estadísticamente dependencia con la dosis.

### 3.4.3 Conclusiones.

Se han establecido dos curvas de calibración para este tipo de películas EBT3 de cara a su uso en controles de IMRT, uno para placas colocadas sobre el escáner en sentido vertical y otra para sentido apaisado.

Deberá emplearse una u otra según el modo en que se escanee la placa de control de calidad de IMRT.



**Figura 18.** Curvas de calibración para las dos orientaciones de la placa sobre el escáner ajustadas a polinomio de orden 2. Se elige el orden que minimiza el error estadístico del ajuste, y se acepta el resultado si es suficientemente alto el coeficiente de correlación. El eje horizontal está expresado en cGy y el vertical en valor de píxel promedio de un área 15x15, central a la imagen.

## 3.5 Análisis de la homogeneidad de respuesta del escáner. Función de corrección.

Hasta ahora todos los escaneos se han efectuado en una zona pequeña y central del escáner, a fin de obviar la posible no uniformidad de respuesta que pueda haber. Pero es conocido que por variaciones de iluminancia en la lámpara la respuesta del escáner puede depender de la posición en que se coloque la placa, variando así la lectura obtenida. Por ello debemos analizar cuánto y cómo afecta este hecho al resultado de las medidas de control de calidad de IMRT.

### 3.5.1 Procedimiento.

Se irradian 3 placas a valores de dosis bajo, medio y alto dentro del rango clínico (para valorar si el efecto depende de la dosis). Se define un sistema de coordenadas sobre la superficie del escáner y tras 24h se escanean las placas en diversas posiciones del escáner según un patrón reticular con paso de 5cm. Además, en una región central del eje de avance de la lámpara se escanean dos perfiles con paso de 1cm, a fin de obtener una mayor resolución. En todas estas imágenes, y como en anteriores ocasiones, se escoge como región de interés (ROI) una zona central, siempre del mismo tamaño, y se analiza en ella el valor medio y la desviación del valor

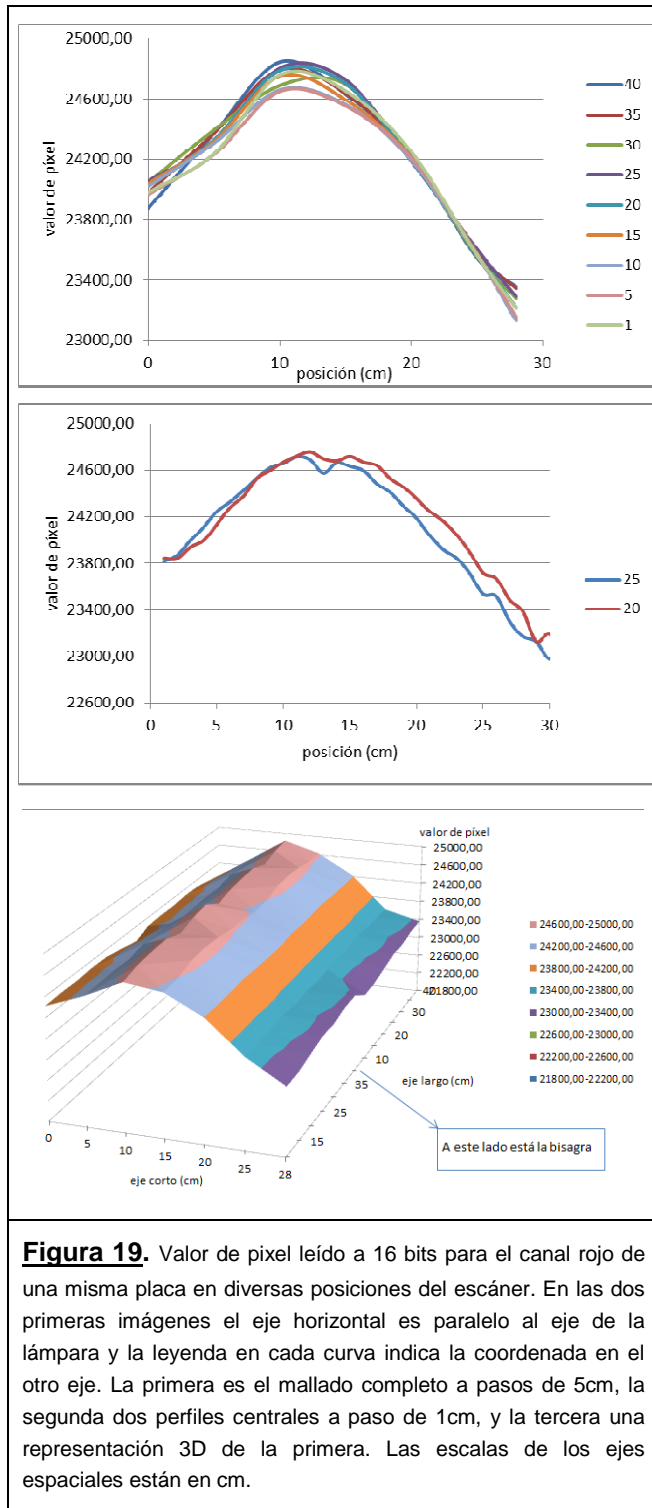
de pixel. Con todos estos datos se elabora un mapa 2D de las lecturas, que nos da la respuesta del escáner.

El procedimiento completo se ha realizado con dos escáneres diferentes del mismo modelo Epson 10000XL, para así asegurar que el resultado observado corresponde con una característica real del escáner y no con algún tipo de defecto de la unidad utilizada.

### 3.5.2 Resultados.

La variación entre medidas a lo largo del **eje perpendicular a la lámpara** es 0.3%, inferior a la desviación media de cada ROI de medida (0.5%). Haciendo como siempre las hipótesis de normalidad e independencia de las medidas, podemos realizar una regresión lineal seguida de un test de hipótesis con t-Student bajo la hipótesis nula  $H_0$  de que la pendiente es cero (que la respuesta es plana en ese eje), y de ello se concluye que a nivel de confianza 95% la hipótesis  $H_0$  no puede rechazarse.

Las diferencias existentes entre las medidas a lo largo del **eje paralelo a la lámpara** es del 2.1%, superior al doble de la desviación media de cada ROI de medida (0.5%), por lo que bajo las hipótesis de normalidad e independencia el resultado es estadísticamente significativo con nivel de confianza del 95%. Solamente se mantienen estables en la zona central del escáner (15cm centrales), siendo la situación peor en el lado donde se haya la bisagra de cierre de la tapa del escáner.





Los resultados, dentro de la incertidumbre de medida, son los mismos para los dos escáneres analizados y para las placas irradiadas a dosis bajas, medias y altas dentro del rango clínico, por lo que se considera que no depende de estos factores.

### **3.5.3 Conclusiones.**

La variación a lo largo del eje de la lámpara no es estadísticamente significativa, quedando su posible existencia oculta por el ruido existente. En el eje transversal la variación es significativa y comparable a las tolerancias que se desea evaluar, ya que con esta imagen medida se efectúan luego comparaciones  $\gamma_{3,3}$  (3%-3mm) con la correspondiente imagen calculada, pudiendo por ello afectar el resultado de la prueba si no se tiene en cuenta.

La dependencia con la posición sólo existe en la dirección del escáner paralela a la lámpara porque es debida a su iluminancia no uniforme, y por este mismo motivo no se observa dependencia de la dosis a la que se haya irradiado la película.

Aunque la zona central del escáner es lo suficientemente uniforme para realizar los controles de IMRT, si por el tamaño de las imágenes resultase necesario emplear zonas mayores, deberá usarse una función de corrección (puede hacerse así puesto que el efecto no depende de la dosis). Esta función puede determinarse para cada escáner con un mallado como el usado aquí, y luego interpolando en el resto de puntos. De esta forma hallaríamos una matriz que, multiplicada pixel a pixel por la matriz escaneada, permitiese obtener la imagen que saldría de un escaneado ideal. Por último, dado que la luminancia puede cambiar con el tiempo, deberá estudiarse con la práctica la periodicidad con la que esta matriz debe ser reevaluada.

## 4 Conclusiones globales y Discusión.

La película EBT3 en combinación con el escáner Epson 10000XL se considera adecuada para su uso en radioterapia, ya que las placas pueden reescanearse un número adecuado de veces sin alterar su lectura, y puede establecerse una equivalencia entre el oscurecimiento de la placa y la dosis absorbida, aunque dependiente de la orientación de la placa en el escáner.

Sin embargo hay que tomar ciertas precauciones, como son que las placas deben estar el mayor tiempo posible protegidas de la luz ambiente, y que en campos de fluencia grandes, donde entran en juego zonas periféricas del escáner, hay que aplicar una función de corrección por la inhomogeneidad de respuesta espacial del escáner.

Estas conclusiones se enmarcan en los resultados más recientes sobre las características de las placas, de los que citaremos dos, el artículo de *Casanova et al* [Ref. 10] sobre las características de la película EBT3, que analiza los siguientes puntos:

- Respuesta con la dosis: El mejor canal en cuanto a relación señal-ruido es el rojo hasta 10Gy, tal y como hemos utilizado aquí, siendo a partir de ahí mejor el verde.
- Sensibilidad a la orientación sobre el escáner (paisaje o retrato): El principio activo no ha cambiado, luego la dependencia continúa en la EBT3, tal y como concluimos también en el presente trabajo.
- Ennegrecimiento post-irradiación: Ya es importante a las 2 horas (como corresponde a un proceso exponencial decreciente). En este trabajo no hemos analizado ennegrecimientos en tiempos tan tempranos, ya que el objetivo era estudiar la adecuación para los controles de IMRT, que nunca se escanean antes de las 24h.
- Dependencia con la energía y la tasa de dosis: No la observan (el ennegrecimiento está relacionado sólo con la dosis, lo que permite utilizarlos como dosímetros; si fuese de otra manera la calibración resultaría más complicada)
- Dependencia con el lado de la película que enfrentemos a la luz del escáner: No se observa en la EBT3 (esperable, puesto que las dos capas de soporte son del mismo grosor, a diferencia de la EBT2).
- Comparación (índice gamma) de controles de calidad de IMRT realizados con la película EBT3 y con su predecesora la EBT2: El resultado es similar.

Y el artículo de *Soriaux et al* [Ref. 11], que evalúa las características e incertidumbres del conjunto película EBT3 - escáner Epson 10000XL para fotones, electrones y protones, utilizando para ello el canal más sensible (rojo hasta 12Gy y verde desde ahí), y que:

- Estima la incertidumbre total de la curva de calibración (lectura y ajuste) en el rango 0-10Gy en 1.5% para fotones y protones y 2% para electrones a dosis >0.8Gy: Está en consonancia con el valor de  $R^2$  obtenido en este trabajo.

- Estima incertidumbres intra e inter placa (reproducibilidad de la medida y dispersión entre placas): 0.55% global y 0.1% si usamos una misma región del escáner y mismo ROI en la película. En nuestro caso los valores equivalentes son 0.53% y 0.15%.
- No analiza la uniformidad del escáner, puesto que los datos corresponden a la dispersión de las medidas y no a su diferente valor entre posiciones, que como hemos visto puede tomar valores relevantes (se centran en analizar la propia placa y no su utilidad práctica para controles de IMRT).
- Observa una débil dependencia con la energía y tasa de dosis: Está por debajo del límite de detección que hemos usado, y en cualquier caso tiene una magnitud no relevante para los controles de calidad de IMRT, que es lo que buscamos validar.
- Influencia de la luz ambiente: La consideran pequeña, pero sólo exponen las placas en las condiciones de un uso normal, y no simulan un almacenamiento post-irradiación expuesto a la luz.

Por todo ello concluimos que nuestros datos están en consonancia con la literatura más reciente sobre estas películas.

## 5 Referencias.

- [Ref. 1] E. B. Podgorsak. “Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students”. International Atomic Energy Agency, Sep 2005.
- [Ref. 2] Knowles M.A., Selby P. “Introduction to cellular and molecular biology of cancer”. Oxford University Press, 2005
- [Ref. 3] Bortfeld, T. R., Kahler, D. L., Waldron, T. J., Boyer, A. L. “X-ray field compensation with multileaf collimators,” Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1994; 28:723–730.
- [Ref. 4] McCullough EC, Holmes WT. “Acceptance testing computerized radiation treatment planning system: Direct utilization of CT scan data”, Med. Phys., 1985; 12:237-242.
- [Ref. 5] ICRU 83: “Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam IMRT”. Journal of the ICRU Vol. 10 No 1 Report 83. Ed. Oxford University Press, 2010.
- [Ref. 6] D. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic, and J. A. Purdy, “A technique for the quantitative evaluation of dose distributions”, Med. Phys., 1998; 25:656-668
- [Ref. 7] “Especificaciones de la película Gafchromic® EBT3”. Manual del Fabricante. <http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/Advanced%20Materials/gafchromic-ebt3.pdf>
- [Ref. 8] R Arráns, H Miras, M Ortiz-Seidel, JA Terrón, J Macías y A Ortiz-Lora. “Dosimetría con películas radiocrómicas”, Rev. Fis. Méd., 2009;10(2):83-104.
- [Ref. 9] J. Roselló, “Planificación de tratamientos radioterápicos con intensidad modulada basados en la perspectiva de la anatomía que tiene el haz para su conformación y fluencia”. Tesis Doctoral. Universidad de Sevilla, 2006.
- [Ref. 10] Casanova Borca, V., et al., Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. Journal of Applied Clinical Medical Physics, [S.l.], v. 14, n. 2, mar. 2013. ISSN 15269914.
- [Ref. 11] Sorriaux J, et al., Evaluation of Gafchromic EBT3 films characteristics in therapy photon, electron and proton beams, Physica Medica (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmp.2012.10.001>.