



Tesis de Doctorado en Física

Sistemas avanzados para dosimetría de radiación ionizante

Advanced dosimetry systems for ionizing radiation

Autor:
Lic. José A. VEDELAGO

Director:
Dr. Mauro VALENTE
Co-director:
Dr. Facundo MATTEA

Esta tesis es presentada como requisito para optar por el grado de
DOCTOR EN FÍSICA
en la
Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación
UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Marzo de 2019, Córdoba, Argentina



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Clasificación

[87.53.-j] Ionizing-radiation therapy physics

[87.53.Dq] Photon dosimetry: measurements

[87.53.Hv] Electron and positron dosimetry: measurements

[87.53.Kn] Conformal radiation treatment

[87.53.Ly] Stereotactic radiosurgery

[87.53.Qe] Proton, neutron, and heavier particle dosimetry: measurements

[87.55.-x] Treatment strategy

[87.55.N-] Radiation monitoring, control, and safety

[87.55.Qr] Quality assurance in radiotherapy

[87.66.-a] Radiation measurement

[87.66.-Ff] Chemical dosimetry

Palabras clave

- Física Aplicada a la Medicina
- Física Médica
- Radiación ionizante
- Dosimetría
- Dosimetría de gel

Artículos científicos que sostienen la presente tesis

Esta tesis describe la investigación del autor durante el transcurso de los estudios doctorales desarrollados en la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina. Este trabajo se llevó a cabo en el Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X (LIIFAMIR^X) de la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación (FAMAF) de la UNC y del Instituto de Física Enrique Gaviola (IFEG) del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). El apoyo financiero fue otorgado por el CONICET mediante una beca de doctorado, y por medio de subsidios para investigación otorgados por diferentes instituciones que fueron pertinentemente mencionadas.

A continuación se detalla una lista de 10 artículos publicados en revistas científicas internacionales indexadas con proceso de revisión de pares, que son parte de la producción científica estrictamente derivada del presente trabajo de tesis:

- I J. Vedelago, A. Quiroga & M. Valente. **Characterization of ferric ions diffusion in Fricke gel dosimeters by using inverse problem techniques**. *Radiation Effects and Defects in Solids*, 169(10): 845–854, 2014.
<https://dx.doi.org/10.1080/10420150.2014.958749>
- II F. Mattea, M. Romero, J. Vedelago, A. Quiroga, M. Valente & M. Strumia. **Molecular structure effects on the post irradiation diffusion in polymer gel dosimeters**. *Applied Radiation and Isotopes*, 100: 101-107, 2015.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.apradiso.2015.03.007>
- III F. Mattea, D. Chacón, J. Vedelago, M. Valente & M. Strumia. **Polymer gel dosimeter based on itaconic acid**. *Applied Radiation and Isotopes*, 105: 98-104, 2015.
<https://dx.doi.org/10.1016/10.1016/j.apradiso.2015.07.042>
- IV M. Romero, F. Mattea, J. Vedelago, D. Chacón, M. Valente, C. Igarzabal Álvarez & M. Strumia. **Analytical and rheological studies of modified gel dosimeters exposed to X-ray beams**. *Microchemical Journal*, 127: 231-236, 2016.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2016.03.009>
- V J. Vedelago, D. Chacón, F. Malano, R. Conejeros, R. Figueroa, D. Garcia, G. González, M. Romero, M. Santibañez, M. Strumia, J. Velásquez, F. Mattea & M. Valente. **Fricke and polymer gel 2D dosimetry validation using Monte Carlo simulation**. *Radiation Measurements*, 91: 54-64, 2016.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radmeas.2016.05.003>
- VI S. Triviño, J. Vedelago, F. Cantargi, W. Keil, R. Figueroa, F. Mattea, A. Chautemps, M. Santibañez & M. Valente. **Neutron dose estimation in a zero power nuclear reactor**. *Radiation Physics and Chemistry*, 127: 62-67, 2016.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.06.011>

-
- VII** F. Mattea, J. Vedelago, F. Malano, C. Gomez, M. Strumia & M. Valente. **Silver nanoparticles in X-ray biomedical applications**. Radiation Physics and Chemistry, 130: 442-450, 2017.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.10.008>
- VIII** J. Vedelago, C. Gomez, M. Valente & F. Mattea. **Green synthesis of silver nanoparticles aimed at improving theranostics**. Radiation Physics and Chemistry, 146: 55-67, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2018.01.001>
- IX** M. Valente, J. Vedelago, D. Chacón, F. Mattea, J. Velásquez & P. Pérez. **Water-equivalence of gel dosimeters for radiology medical imaging**. Applied Radiation and Isotopes, 141: 193-198, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.03.005>
- X** J. Vedelago, F. Mattea & M. Valente. **Integration of Fricke gel dosimetry with Ag nanoparticles for experimental dose enhancement determination in theranostics**. Applied Radiation and Isotopes, 141: 182-186, 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2018.02.028>

Los trabajos anteriores sostienen la presente tesis y por lo tanto son citados en el texto de acuerdo a la numeración aquí establecida.

Resumen

Los tratamientos con radiación contra el cáncer han evolucionado con el objetivo de aumentar su eficiencia y en busca de favorecer la recuperación de los pacientes. La complejidad de estos tratamientos de radioterapia impone requisitos rigurosos a los sistemas de dosimetría de radiación ionizante, siendo los más importantes las propiedades de tejido-equivalencia y la capacidad de realizar estimaciones tridimensionales. Por ello, es necesario contar con sistemas avanzados de dosimetría no convencional, que permitan satisfacer los requerimientos dosimétricos actuales.

Con ese objetivo, se desarrollaron e investigaron materiales y metodologías para realizar mediciones dosimétricas en técnicas de radioterapia novedosas, apuntando a resolver situaciones que no pueden ser solucionadas por sistemas tradicionales o que lo hacen de manera parcial.

Estos sistemas fueron utilizados para realizar determinaciones dosimétricas experimentales en campos de radiaciones complejos y las mediciones de los sistemas avanzados se compararon con sistemas tradicionales como la cámara de ionización. También se llevaron a cabo comparaciones con el sistema de planificación de tratamiento que se utiliza para el tratamiento de pacientes.

Para terapias en fase de investigación que requieren dosimetría en campos mixtos de radiación gamma y neutrones, se realizaron modificaciones de dosímetros avanzados que permitieron estimar la contribución de cada tipo de radiación a la dosis total. Con el objetivo de efectuar determinaciones dosimétricas en terapias más novedosas que involucran diagnóstico y tratamiento en simultáneo, llamadas teranósticas, se desarrolló un sistema de dosimetría avanzada, que permite realizar monitoreos en línea y cuantificar potenciales refuerzos de dosis en los tratamientos.

En todos los casos, los resultados fueron contrastados con simulaciones Monte Carlo para contar con validaciones independientes de las mediciones y con mecanismos de predicción de las diferentes situaciones estudiadas.

Por último, se implementaron herramientas para obtener comparaciones cuantitativas en una, dos o tres dimensiones de las distribuciones de dosis medidas, contrastándolas con las distribuciones obtenidas por sistemas dosimétricos convencionales o por medio de simulaciones Monte Carlo.

Abstract

Cancer radiation treatments have evolved with the aim of increasing their efficiency and seeking to favour the recovery of patients. The complexity of these radiotherapy treatments imposes rigorous requirements on ionizing radiation dosimetry systems, being the most important the properties of tissue-equivalence and the ability to make three-dimensional estimations. Therefore, it is necessary to have advanced non-conventional dosimetry systems to fulfil current dosimetry requirements.

With this objective, materials and methodologies were developed and investigated in order to perform dosimetry measurements in novel radiotherapy techniques, aiming at solving situations that cannot be satisfied by traditional systems or they are satisfied with limitations.

These systems were used to perform experimental dosimetry determinations in complex radiation fields and the measurements of the advanced systems were compared with traditional systems such as the ionization chamber. Comparisons were also made with the treatment planning system used to treat patients.

For therapies in the research phase that requires dosimetry determinations in mixed fields of gamma radiation and neutrons, advanced dosimeters were modified with the purpose of estimate the contribution of each type of radiation to the total dose.

In order to perform dosimetry determinations on innovative therapies involving simultaneous diagnosis and treatment, called theranostics, an advanced dosimetry system was developed, which allows online monitoring and the quantification of potential dose reinforcements in treatments.

In all cases, the results were contrasted with Monte Carlo simulations in order to have independent validations of the measurements and prediction mechanisms for the different cases studied.

Finally, several tools were implemented to obtain quantitative comparisons in one, two or three dimensions of the measured dose distributions, contrasting them with the distributions obtained by conventional dosimetry systems or by means of Monte Carlo simulations.

Agradecimientos

Un enorme agradecimiento a Mauro, mi director de tesis, quien ideó este proyecto y porque sin él hubiese sido difícil concretarlo,

A Facundo, mi co-director de tesis, quien fue una guía constante y siempre estuvo dispuesto a enseñarme,

A todos los miembros del Laboratorio de Instrumentación e Investigación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X (LIIFAMIRx), en especial a Pedro, Pancho, David, Seba y Andrés,

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), por otorgarme la beca de doctorado,

A la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación (FAMAF) de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), por brindarme un espacio en el cual pasé muchas horas de mi vida,

A la Facultad de Ciencias Químicas (FCQ) de la UNC, por permitirme utilizar sus instalaciones,

A la Secretaría de Ciencia y Técnicas (SeCyT) de la UNC, por los subsidios otorgados, A Marcelo y César, por abrirme las puertas al mundo de la química,

A Oscar y Sergio, que siempre supieron dar consejos valiosos,

A Carlos, Gustavo y Jorge que se tomaron el trabajo de revisar este escrito,

A Walter y todo el personal del Reactor Nuclear RA-0,

A todos los coautores de las publicaciones científicas,

Por otro lado, mi agradecimiento a las instituciones externas con las que realicé investigaciones en conjunto: la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), el Instituto Zunino, el Sanatorio Allende, la Clínica Inmunomédica ICOS y la Universidad de la Frontera (UFRO),

A mis colegas de oficina: Mariano, Raúl, Luis y Carde, por los momentos compartidos,

Un especial agradecimiento para toda mi familia, que me acompaña incondicionalmente,

Por último pero no menos importante, agradezco a Caro, que siempre estuvo a mi lado brindándome todo su amor.

A todos ellos, mi más profundo agradecimiento por hacer esta tesis posible.

Índice general

Artículos científicos que sostienen la presente tesis	III
Resumen/Abstract	v
Agradecimientos	VII
Abreviaturas	XI
1. Introducción	1
1.1. Requerimientos dosimétricos actuales	1
1.2. Sistemas avanzados de dosimetría	5
1.3. Hipótesis y objetivos	9
2. Materiales y métodos	11
2.1. Fuentes de radiación ionizante	11
2.2. Detectores convencionales de radiación ionizante	12
2.3. Dosimetría avanzada	15
2.3.1. Materiales para dosimetría avanzada	15
2.3.2. Técnicas de lectura de dosímetros no convencionales	18
2.3.3. Estabilidad de la señal post-irradiación	19
2.3.4. Mejora de la estabilidad térmica de los dosímetros avanzados	21
2.3.5. Sistemas con nanopartículas metálicas para teranóstica	22
2.4. Simulaciones Monte Carlo como método dosimétrico	24
2.5. Método de comparación de distribuciones de dosis	29
3. Resultados y discusiones	31
3.1. Caracterización de sistemas dosimétricos avanzados	31
3.1.1. Estabilidad de la señal post-irradiación	31
3.1.2. Modificación de la matriz de gelatina	36
3.1.3. Estudio de la tejido-equivalencia	41
3.1.4. Dependencia en energía	44
3.2. Aplicaciones en teleterapia	48
3.2.1. Dosimetría 1D y 2D	48
3.2.2. Dosimetría 3D	55
3.3. Dosimetría de campos mixtos	59
3.3.1. Gel de Fricke dopado con ácido bórico	59
3.3.2. Poly(HEMA) ¹⁰ B	63

3.4. Teranóstica con nanopartículas metálicas	67
3.4.1. Nanopartículas para dosimetría avanzada	67
3.4.2. Aplicaciones con rayos X	73
3.5. Discusiones generales	81
4. Conclusiones y perspectivas futuras	85
4.1. Conclusiones	85
4.2. Perspectivas futuras	86
Bibliografía	89

Abreviaturas

BFGD	Gel de Fricke dopado con ácido benzoico
BNCT	Terapia por Captura Neutrónica en Boro
FWHM	Ancho total a media altura
HU	Índice de Hounsfield
IGRT	Radioterapia Guiada por Imágenes
ITABIS	Gel polimérico a base de ácido atacónico
LET	Tranferencia lineal de energía
MC	Monte Carlo
MRI	Imágenes por resonancia magnética
NIPAM	Gel polimérico a base de N-isopropilacrilamida
NPs	Nanopartículas
PDD	Porcentaje de dosis en profundidad
PAGAT	Gel polimérico a base de acrilamida
ROI	Región de interés
SSD	Distancia fuente-superficie
TAC	Tomografía axial computada
TLD	Dosímetros termoluminiscentes
TPS	Sistema de planificación de tratamiento

Capítulo 1

Introducción

El descubrimiento de los “rayos X” se remonta al año 1895, cuando Wilhelm Conrad Röntgen inicia sus pruebas de diagnóstico radiológico. Un año después, Leopold Freund realizó el primer tratamiento exitoso de radioterapia en una niña con problemas de un nervio veloso [1].

De acuerdo con estudios realizados por la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Para su tratamiento, la radioterapia es una de las principales modalidades de terapia del cáncer, que suelen combinarse con quimioterapia y/o cirugía con el objetivo de maximizar la efectividad del tratamiento [2]. En radioterapia, la clave para optimizar los resultados del tratamiento radica en administrar la radiación de tal manera que el volumen objetivo reciba el 100 % de la dosis necesaria para matar todas las células cancerosas. Idealmente, el tejido sano circundante al tumor no debería recibir radiación, evitando potenciales daños futuros [3].

En la actualidad existen diversos tipos de procedimientos médicos que involucran el uso de radiación ionizante, desde métodos de diagnóstico por imágenes, como una radiografía convencional o una tomografía axial computada (TAC), hasta los más modernos tratamientos para neoplasias.

Desde el punto de vista de la física, la rama denominada dosimetría es la que se encarga de cuantificar la energía depositada en el tejido humano cuando es expuesto a radiación ionizante. Así, los equipamientos y tratamientos brindados a los pacientes requieren de rigurosos controles de calidad, que en la práctica se realizan con detectores comercialmente disponibles. Si bien estos sistemas dosimétricos permiten una implementación rutinaria con relativa baja complejidad, presentan ciertas limitaciones con respecto a la complejidad de los campos de radiación a los cuales se exponen los pacientes [4].

1.1. Requerimientos dosimétricos actuales

La administración de radiación asociada con técnicas modernas de teleterapia o radioterapia de haz externo, como la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), la Radioterapia de Arco Modulado Volumétrico (VMAT), la Radioterapia Estereotáctica de Cuerpo (SBRT), entre otras, derivan en complejas distribuciones de dosis que deben registrarse correctamente en la anatomía del paciente para obtener resultados positivos del tratamiento [5].

Con el fin de aumentar la eficacia de los tratamientos, los equipamientos médicos para radioterapia han sido mejorados incorporando dispositivos para imágenes dando lugar a la Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT) para la validación de la posición del paciente inmediatamente antes del tratamiento y durante el mismo [5]. Los sistemas de

IGRT utilizan imágenes de rayos X de kV y permiten realizar tomografía computada de haz cónico. Además, en los últimos años se han insertado en el mercado unidades que incorporan sistemas de imágenes por resonancia magnética [6]. Los sistemas de posicionamiento del paciente que se logran con estas técnicas exceden a la resolución espacial de los dosímetros convencionales de uso rutinario, por lo que son necesarios sistemas avanzados de dosimetría con resolución espacial comparable a la de los sistemas de imágenes.

También existe un conjunto de terapias oncológicas disponibles en menor grado para tratamiento de pacientes, ya sea por el costo económico del equipamiento necesario o por tratarse de técnicas que aún se encuentran en etapa de desarrollo. Entre las técnicas de alto costo, pero con un número relativamente grande de centros para tratamiento de pacientes, se destaca la hadronterapia. En la hadronterapia se utilizan haces de partículas pesadas, llamadas hadrones, especialmente iones, para combatir los tejidos tumorales, y gracias a las propiedades de interacción de estas partículas con tejidos blandos, es posible tratar casos de tumores resistentes, como los hipóxicos, que no son tratables con rayos X convencionales [7]. Los hadrones más utilizados para terapia son protones o iones de carbono, ya que actualmente son tecnológicamente viables y presentan mejores efectos biológicos con respecto a otras partículas más pesadas [8]. Sin embargo, debido a las características propias de la interacción de los hadrones con los tejidos, las distribuciones de energía absorbida que generan son extremadamente complejas y requieren de sistemas dosimétricos capaces de discriminar las contribuciones de las partículas secundarias generadas.

Por otro lado, existen técnicas menos difundidas que involucran el uso de neutrones para tratar pacientes con cáncer. En particular, una técnica llamada Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) consiste en inyectar al paciente moléculas que contienen átomos de boro y que poseen afinidad por los tejidos tumorales. Gracias a la elevada probabilidad de interacción de neutrones térmicos con el isótopo de boro 10, se producen eventos de captura que liberan una elevada cantidad de energía en dimensiones espaciales del orden del tamaño celular. Así, se logra un daño selectivo en el tejido celular previniendo posibles complicaciones en órganos sanos [9, 10]. Los campos neutrónicos utilizados en estas técnicas involucran también niveles de exposición elevados a radiación gamma, lo que impone requerimientos particulares de discriminación de contribuciones en los sistemas dosimétricos.

Finalmente, cabe mencionar las técnicas de radioterapia que combinan de manera simultánea tratamiento y diagnóstico, llamadas teranósticas. En la mayoría de estas metodologías, que aún se encuentran en proceso de investigación, se emplean nanopartículas (NPs) metálicas de alto número atómico con el objetivo de aumentar la eficiencia del tratamiento y poder realizar en simultáneo el monitoreo del mismo [11]. En estas técnicas se puede generar un aumento local de la dosis gracias a la interacción de la radiación con las nanopartículas. La determinación experimental del refuerzo dosimétrico debido a la presencia de NPs no es una tarea sencilla y requiere del desarrollo y la adaptación de sistemas dosimétricos no convencionales para tal fin [12]. Además, la detección de las emisiones fluorescentes producto de desexcitaciones electrónicas en los átomos que forman las NPs, permite realizar monitoreo en línea en el exterior del paciente o volumen a tratar.

En este marco de complejidad de los tratamientos de radioterapia modernos, la dosimetría de gel emerge como una potencial solución a los requerimientos dosimétricos. La dosimetría de gel se basa en dosímetros químicos, siendo los más difundidos aquellos constituidos por soluciones de óxido ferroso, comúnmente conocidos como Fricke, y los de tipo polimérico [5]. La incorporación del uso de dosimetría de gel a prácticas

clínicas requiere de una cuidadosa caracterización y comprensión de las condiciones que necesitan ser fielmente mantenidas en los procedimientos dosimétricos. Condiciones tales como la temperatura durante la preparación, el almacenamiento en ambientes con temperatura y luminosidad controlada, el control de la temperatura durante la irradiación y la eventual lectura por imágenes de resonancia magnética, pueden ser importantes dependiendo del sistema utilizado [5]. Un criterio razonable consiste en mantener estas condiciones dentro de las tolerancias establecidas para el sistema dosimétrico particular que se está utilizando, con el fin de asegurar la reproducibilidad.

Los recientes desarrollos en las técnicas de radioterapia permiten obtener un depósito de energía localizada en los tumores protegiendo el tejido sano circundante. Es necesario obtener la distribución de dosis absorbida en el paciente, especialmente cuando se adoptan diferentes campos de irradiación, por lo que la determinación de dosis debe lograrse con una alta precisión y la resolución más confiable posible. Tanto los métodos dosimétricos como las herramientas computacionales se desarrollan y adaptan para maximizar el rendimiento de estas técnicas. A pesar de que los sistemas de planificación del tratamiento están soportados por algoritmos tridimensionales y que los modelos computarizados han alcanzado un nivel considerable, es obligatorio realizar también mediciones experimentales para obtener validaciones físicas, de acuerdo a lo establecido por organismos internacionales como la *International Atomic Energy Agency* (IAEA), la *International Commission on Radiological Protection* (ICRP) y la *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM).

En la Tabla 1.1 se presentan ventajas y desventajas de dosímetros tradicionales y en base a gel, en donde se incluyen la cámara de ionización, los dosímetros termoluminiscentes, los arreglos de diodos y los films dosimétricos como sistemas convencionales.

La cámara de ionización es considerada el detector estándar de referencia para dosimetría en el ámbito clínico y si bien existen en varias formas y tamaños, dependiendo de los requerimientos específicos, todos los modelos son básicamente una cavidad llena de gas rodeada por una pared exterior conductora con un electrodo de recolección central [13]. De esta manera, al exponerse a radiación ionizante, la carga generada en el gas es colectada y puede relacionarse de manera directa con la dosis absorbida en agua. Las cámaras de ionización se utilizan junto con un electrómetro, que permite coleccionar corrientes del orden de 10 nA o menores, y los laboratorios primarios de calibración pueden brindar certificados de calibración para el conjunto de cámara y electrómetro, según lo establecen protocolos internacionales como el IAEA TRS-398 o el AAPM TG-51 [14].

Los dosímetros termoluminiscentes (TLD) consisten en un volumen sensible con una masa pequeña, usualmente entre 1 y 100 mg, de material dieléctrico cristalino que contiene “activadores” adecuados para que funcione como un emisor termoluminiscente [15]. Los activadores, que están presentes en cantidades ínfimas, proporcionan dos tipos de centros o imperfecciones de la red cristalina: las trampas para los electrones y huecos, que pueden capturar y mantener los portadores de carga eléctrica por largos períodos de tiempo, y los centros de luminiscencia, que al entregarles energía térmica de manera controlada, emiten luz al permitir que los electrones y los huecos se recombinen. Luego, esta emisión de luz es detectada y correlacionada con la dosis absorbida en el detector. Los más usados actualmente son LiF (TLD-100), ^7LiF (TLD-700) y ^6LiF (TLD-600) [16].

Un dosímetro de diodo de silicio es un diodo de unión p-n, que es producido a partir de un diodo de silicio tipo p dopando la superficie para obtener el material opuesto [13]. Estos diodos se denominan p-dosímetros de Si y son adecuados para la dosimetría gracias a los pares electrón-hueco que se producen al exponerlos a radiación ionizante. La

corriente eléctrica generada puede ser colectada y correlacionada con la dosis absorbida. Otro diodo ampliamente utilizado en dosimetría es el transistor de efecto de campo metal-óxido-semiconductor (MOSFET), que consiste en un transistor de silicio en miniatura con una excelente resolución espacial. Los MOSFET ofrecen muy poca atenuación del haz de radiación gracias a su tamaño pequeño, lo que los hace particularmente útiles para dosimetría *in vivo*, y poseen una respuesta típica del orden de 100 mV/Gy [17].

Los films o películas radiográficas se utilizan para varias funciones importantes en radiología diagnóstica, radioterapia y protección radiológica, ya que pueden servir como detectores de radiación, dosímetros relativos, dispositivos de visualización y medios de archivo [13]. La película no expuesta a rayos X consiste en una base de plástico delgada con una emulsión sensible a la radiación, granos de bromuro de plata (AgBr) suspendidos en gelatina recubiertos de manera uniforme en uno o ambos lados. Unos films más modernos son las películas radiocrómicas, siendo los más utilizados los films *gafchromic* EBT3, que poseen una capa activa nominal de 27 μm de espesor [18]. Estos sistemas consisten en una película incolora con una composición casi equivalente al tejido blando que desarrolla un color azul al exponerse a la radiación ionizante, gracias a un colorante especial que polimeriza. Los cambios en las propiedades de absorción de luz visible de la película se pueden medir con un densitómetro y correlacionarlo con la dosis.

Tabla 1.1: Comparación de dosímetros de gel frente a dosímetros convencionales. Esta tabla fue adaptada de la tesis doctoral de M. Valente, Universidad de Milán, Italia, 2007 [19].

	Cámara de ionización	TLD	Diodos	Film	Geles dosimétricos
Integración de dosis	✓	✓	✓	✓	✓
Alta resolución espacial	✓	✓	✓	✓	✓
Propiedades de tejido-equivalencia	×	×	×	✓	✓
Independencia en energía incidente	✓	×	×	×	×✓
Bajo costo	✓	×	×	✓	✓
Implementación simple	✓	×	✓	×	×
Tiempo de uso	✓	×	×	✓	✓
Independencia en tasa de dosis	×	×	×	×	✓
Independencia a diferentes LET	×	×	×	×	×✓
Discriminación γ -n en campos mixtos	×	✓	×	×	✓
Capacidad 3D	×	×	×	×	✓
Estabilidad post-irradiación	✓	×	✓	✓	×✓
Independencia orientación haz	✓	✓	×	×	✓

Los sistemas descriptos, considerados como sistemas dosimétricos “convencionales” se comparan con las propiedades de los geles dosimétricos en la Tabla 1.1.

Al considerar la dependencia de la respuesta a diferente transferencia lineal de energía (LET), todos los sistemas dosimétricos presentan inconvenientes y requieren de correcciones. En particular, los dosímetros de gel también pueden presentar una dependencia de la respuesta a la calidad del haz incidente, pero no es necesariamente una limitación ya que es posible realizar curvas de calibración para cada calidad de haz con el que luego se va a trabajar.

Entre las desventajas comparativas que presentan los dosímetros de gel se puede mencionar la estabilidad de la señal luego de la irradiación y la estabilidad del material sensible a variaciones de temperatura. Por ello, estudios rigurosos de estas propiedades son necesarios para favorecer la implementación de los dosímetros de gel.

En cuanto a la capacidad de discriminar componentes en campos mixtos γ -n, la modificación y adaptación de sistemas avanzados de dosimetría de gel permite realizar estimaciones dosimétricas, pero más investigaciones al respecto son necesarias.

Las modalidades de teleterapia modernas generan distribuciones de dosis extremadamente complejas en los pacientes. Por ejemplo, en prácticas de radiocirugía el gradiente de distribución de dosis puede superar los 4 Gy/mm, por lo que una resolución de imagen no isotrópica podría resultar en diferencias de dosis mayores al 20% [20, 21]. Para poder realizar controles de calidad de este tipo de tratamientos, la resolución espacial de los sistemas dosimétricos debería ser al menos comparable con los gradientes de dosis.

Una de las principales ventajas de los geles dosimétricos frente a otros detectores, es el hecho de que al ser tejido-equivalente no generan perturbaciones en el campo de radiación [22] y además poseen la capacidad de ser dosímetros de tipo integradores [23]. Por esto, es necesario contar con caracterizaciones precisas de las propiedades de tejido-equivalencia de los geles dosimétricos, incluso luego de su irradiación.

Cabe destacar que en las técnicas de teranóstica mediante la presencia de nanopartículas metálicas, la dosimetría de gel es el único sistema dosimétrico con potencial para determinar experimentalmente y en tres dimensiones, cambios en los niveles de dosis debidos a la presencia de nanopartículas [VII, X]. La mayoría de las investigaciones respecto a refuerzos dosimétricos en sistemas infundidos con nanopartículas metálicas fueron realizadas cuantificando supervivencia de tejidos celulares [24] o por medio de simulaciones estocásticas de transporte de radiación [25]. Hasta la fecha, hay muy pocos reportes sobre el uso de nanopartículas con dosímetros físicos. Por ejemplo, se ha reportado un aumento de la dosis en dosímetros de solución de Fricke infundidos con micropartículas de oro con diámetros entre 1,5 y 3,0 μm [26]. También se incluyeron NPs de óxido de cerio en estos dosímetros para estudiar el aumento de la sensibilidad de respuesta pero no se reportó refuerzo dosimétrico [27]. Por ello, estudios exhaustivos de dosímetros de gel infundidos con nanopartículas metálicas son necesarios para realizar cuantificaciones experimentales.

Por los motivos expuestos, la dosimetría de gel representa una herramienta con potencial para satisfacer los requerimientos dosimétricos actuales, tanto para terapias convencionales como para técnicas en fase de investigación. Por otro lado, la complejidad de uso e implementación de la dosimetría de gel, que requieren de comprensión de los procesos físicos y químicos involucrados, obligan a que la manipulación de estos sistemas sea realizada por personal experto altamente capacitado. Las investigaciones publicadas en el área de la dosimetría de gel se han incrementado con tendencia supra-lineal desde el año 2012 [28].

Es importante considerar también las herramientas de comparación de las distribuciones de dosis adquiridas por diferentes detectores o bien calculadas por los sistemas de planificación. Dado que las distribuciones de dosis pueden ser generadas a partir de diferentes principios, obtener comparaciones cuantitativas no es una tarea sencilla. Algunos métodos simples como restar dos distribuciones no son representativos de las incertidumbres relacionadas con el posicionamiento del paciente. Una propuesta para comparar distribuciones de dosis que intenta mitigar este inconveniente es la realizada por Low *et al* [29], ya que tiene en cuenta tolerancias de diferencias en valores de dosis y de localización espacial. Sin embargo, la implementación de este criterio aún se ve limitado en instituciones para tratamientos de pacientes.

1.2. Sistemas avanzados de dosimetría

La creciente complejidad de las técnicas de administración de dosis en los tratamientos modernos de radioterapia exige el uso de procedimientos de control de calidad con alta resolución espacial, capacidades tridimensionales, características de integración de dosis y tejido-equivalencia [30]. Se han propuesto muchos sistemas con el objetivo de satisfacer

esas necesidades, entre los cuales se destacan los dosímetros de gel, que se analizan principalmente mediante imágenes por resonancia magnética (MRI) [31, 32], lecturas ópticas [33, 34], o con TAC [35, 36].

La principal característica que distingue a los dosímetros de gel es que el material sensible del mismo se encuentra infundido en una matriz gelificante que le da la propiedad de rigidez y permite mantener la distribución de dosis absorbida en tres dimensiones. Estas matrices de gel están compuestas principalmente por agua, por lo que al exponer estos sistemas a radiación ionizante, el efecto predominante de la interacción de la radiación con la materia es la radiólisis del agua. Si bien son necesarios estudios cuantitativos específicos, este es el motivo principal por el cual estos dosímetros son considerados tejido-equivalentes. Dentro de los dos tipos de dosímetros de gel mencionados, los de Fricke [37] pueden estar dopados con ácido benzoico [38] y los poliméricos están compuestos por un monómero y un entrecruzante que pueden variar en composición química [39, 40].

Los dosímetros de gel de Fricke son esencialmente una matriz de gel que contiene sulfato ferroso que, cuando se expone a la radiación ionizante, se oxida a sulfato férrico a una tasa proporcional a la dosis absorbida [37]. Cuando estos dosímetros se combinan con un colorante adecuado, como el anaranjado de xilenol, pueden ser analizados por métodos de lectura ópticos [41] y también mediante imágenes por resonancia magnética nuclear [2].

Alternativamente, los dosímetros de gel polimérico pueden registrar y cuantificar la dosis absorbida debido a la formación de redes entrecruzadas, generalmente denominadas hidrogeles [39]. Típicamente, no se requiere ningún colorante para estos materiales, porque la formación de hidrogel produce cambios de densidad óptica en el rango visible, relacionados con la exposición a la radiación ionizante del material sensible, lo suficientemente grande como para ser detectado por métodos de transmisión óptica [42]. Estos cambios también están relacionados con cambios en la distribución de protones de la estructura molecular del material que pueden ser medidos por medio de cambios en los tiempos de relajación, que permiten su análisis mediante MRI [43].

Una de las principales ventajas de los dosímetros de gel polimérico sobre los dosímetros de gel de Fricke es la estabilidad de la señal por largos períodos de tiempo luego de la irradiación. La difusión de iones de férricos es una limitación bien conocida para la dosimetría de gel de Fricke, que puede ser minimizada con una lectura adecuada de la muestra inmediatamente después de la irradiación [44, 45], por lo que se requiere de protocolos de lectura rigurosos. Por su parte, alguno de los dosímetros de gel de polímero tienen la desventaja de requerir materiales más tóxicos en el proceso de fabricación [43, 46].

En la Tabla 1.2 se comparan las características principales de los dos tipos de dosímetros de gel mencionados.

Tabla 1.2: Comparación entre los dosímetros de gel más difundidos: geles de Fricke y geles poliméricos.

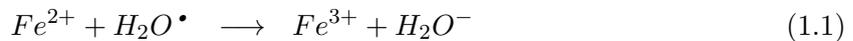
	Fricke	Polímeros
Complejidad de síntesis	✓	×✓
Factibilidad de lectura por medios ópticos	✓	✓
Factibilidad de lectura por MRI	✓	✓
Estabilidad post-irradiación	×	✓
Aplicación a MRI-LINAC	✓	×
Aplicación a teranóstica	✓	✓

Las técnicas de lectura óptica o por MRI pueden adaptarse a ambos sistemas dosimétricos para obtener la información de los dosímetros irradiados. La primera desventaja comparativa de algunos geles poliméricos radica en la necesidad de manipular monómeros tóxicos para su síntesis. Sin embargo, este inconveniente puede ser fácilmente superado con el equipamiento de laboratorio adecuado para la manipulación de los reactivos químicos en cuestión. Por su parte, la pérdida de información posterior a la irradiación en los sistemas de geles de Fricke presenta un inconveniente que debe ser estudiado para la implementación del sistema. Sin embargo, el hecho de que los geles de Fricke pueden ser leídos en pocos minutos posteriores a la irradiación, en contraste con las 24 horas de estabilización que requieren los sistemas poliméricos, hace que los geles de Fricke sean prometedores para equipamientos MRI-LINAC, aceleradores lineales clínicos (LINAC) con sistema de MRI. En cuanto a aplicaciones en teranóstica, estudios recientes demuestran que ambos sistemas son factibles de integrar con nanopartículas metálicas para este tipo de aplicaciones.

Dosimetría de gel de Fricke

La solución de Fricke es un dosímetro químico, es decir, que permite cuantificar directa o indirectamente la energía absorbida por el medio a partir de cambios químicos producidos por la radiación ionizante, que se incorpora a una matriz de gel para obtener información espacial de la distribución de dosis absorbida en el medio.

El principio de funcionamiento del dosímetro de Fricke consiste en la conversión del óxido ferroso (Fe^{2+}) en óxido férrico (Fe^{3+}), a partir de la radiólisis del agua generada por la radiación ionizante incidente. Entre las principales reacciones químicas que provocan los radicales libres, se destacan [37, 47]:



Es posible demostrar que la concentración de Fe^{3+} dependerá de la dosis total absorbida D_T por la solución [13, 37]. El cambio en la concentración relativa de óxido férrico está dado por:

$$\Delta[C_{Fe^{3+}}] = \frac{D_T G(Fe^{3+})}{N_{Av} \kappa} \quad (1.4)$$

donde $C_{Fe^{3+}}$ es la concentración de iones Fe^{3+} , $G(Fe^{3+})$ es el rendimiento químico (se expresa en iones producidos por cada 100 eV), N_{Av} es el número de Avogadro y κ es la constante de conversión de unidades energéticas en Joule y eV.

El rendimiento químico de la radiación se define por:

$$G(X) = n(X)/\bar{\epsilon} \quad (1.5)$$

donde $n(X)$ es la cantidad media de sustancia de una especie específica X , producida, destruida o convertida por la energía media $\bar{\epsilon}$ impartida a la materia [2]. En unidades del SI, los valores de G tienen dimensiones de moles por kilogramo gray ($\text{mol kg}^{-1} \text{Gy}^{-1}$). También es común expresar los valores de G en iones producidos por cada 100 eV. El valor de G en iones cada 100 eV se obtiene multiplicando por $9,64 \mu\text{M kg}^{-1} \text{Gy}^{-1}$ [47]. En el rango en el que la concentración de iones férricos aumenta linealmente con la dosis

absorbida (aproximadamente entre 0 y 500 Gy) se tiene que:

$$\Delta M = \frac{D G \rho}{9,64 \times 10^9} \quad (1.6)$$

donde ΔM es el cambio de la concentración de iones férricos en moles por litro, D es la dosis absorbida en Gy, y ρ es la densidad en kg/m^3 .

En los dosímetros de Fricke, $G(Fe^{3+})$ se ve afectado por factores como el pH y la LET. Por ejemplo, aumentar la LET tiene el efecto de disminuir el rendimiento químico de producción de iones férricos.

El rango normal de concentraciones de iones ferrosos en geles de Fricke es de 0,1 mM a 10,0 mM de sulfato ferroso, ya que fuera de este rango $G(Fe^{3+})$ disminuye. El valor $G(Fe^{3+})$ es independiente de la tasa de dosis entre 2×10^{-3} y 2×10^6 Gy/s, y para tasas de dosis inferiores a 1 Gy por pulso (longitud de pulso aproximado de 1,4 μs) en un campo de radiación pulsado [2].

De esta manera, variaciones en la composición y concentraciones de los reactivos constituyentes del material sensible del dosímetro de Fricke impactan en el valor del rendimiento químico. Por ejemplo, $G(Fe^{3+})$ puede variar desde 15,6 hasta 45,0 $Fe^{3+}/100 eV$ para la solución y la matriz de gel respectivamente [37].

Si el cambio de concentración de los iones férricos inducido por la radiación ionizante es analizado mediante la variación en los tiempos de relajación espín-red de la solución acuosa de Fricke, la respuesta se encuentra en el rango 0-600 Gy, con posibilidad de realizar dosimetría absoluta pero no distribución espacial [13]. En cambio, los rangos dinámicos típicos del dosímetro de solución de Fricke dopado con el colorante anaranjado de xilenol y analizado por medios ópticos varía entre 0 y 70 Gy. El máximo cambio en absorbancia para composiciones típicas se reporta a los 585 nm [37], pero cuando se introducen modificaciones en la composición del material sensible, ese máximo puede desplazarse, como se estudia en la Sección 3.3.

En trabajos previos se estudió la tejido-equivalencia de dosímetros de gel de Fricke para haces de fotones en el rango de megavoltaje [48]. Sin embargo, son escasos los estudios de las propiedades de tejido-equivalencia de estos sistemas para haces de fotones de kilovoltaje.

Dosimetría de gel polimérico

Los dosímetros de gel polimérico se fabrican a partir de reactivos químicos sensibles a los radicales libres producidos por la radiólisis del agua. Como la cantidad de radicales en el agua es proporcional a la dosis absorbida, entonces el grado de polimerización también lo es. Además, los dosímetros de gel polimérico son equivalentes a los tejidos blandos en cuanto a absorción y transmisión de radiación ionizante, y sus propiedades pueden ser modificadas dependiendo de la aplicación variando su composición química [39].

Uno de los dosímetros de gel polimérico más ampliamente investigado ha sido el gel de poli(acrilamida) (PAG) o el BANG-1s (marca registrada de MGS Research Inc., Guilford, Connecticut, Estados Unidos). Este gel está compuesto de acrilamida (AAm) y N,N'-metilen-bis-acrilamida (BIS), dos monómeros dispersos en un medio acuoso compuesto por una matriz de gelatina [49]. Desde la primera investigación se han realizado una serie de estudios sobre otras formulaciones con ácido acrílico (BANG-2s) y ácido metacrílico (BANG-3s), 2-hidroxietil acrilato (HEA) y N-vinilpirrolidona (VIPAR).

Además, para evitar la inhibición de las reacciones de polimerización por presencia de oxígeno, a algunos geles se les suele incorporar cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio

(THPC) como antioxidante que elimina el oxígeno disuelto, y es útil para permitir la síntesis y la fabricación de dosímetros de gel polimérico en condiciones atmosféricas normales [50]. Estos tipos de geles se denominan geles normóxicos [51]. Por ejemplo, el sistema conocido como PAGAT propuesto por Venning *et al* [52] en el año 2005 resulta de la incorporación de THPC al dosímetro PAG.

El control de la temperatura durante la irradiación y la lectura posterior es de suma importancia. Si bien los cambios de temperatura entre 4 y 22 °C durante la irradiación parecen no afectar la respuesta del dosímetro, para 28 °C sí se aprecia un cambio significativo para el gel PAGAT, disminuyendo su sensibilidad un 40 % [53]. Por otro lado, la temperatura en el momento de la obtención de imágenes por resonancia magnética tiene un efecto significativo sobre la sensibilidad del dosímetro. Por ejemplo, la pendiente de la curva dosis-respuesta aumenta de 0,25 s⁻¹Gy⁻¹ a 25 °C a 0,44 s⁻¹Gy⁻¹ a 0 °C para el gel BANG [43]. La concentración de agente gelificante también puede afectar la respuesta de los geles poliméricos. Por ejemplo, para concentraciones de 4 a 6 % p/p la respuesta óptica de los dosímetros irradiados puede variar hasta un 40 % [50].

Existen consideraciones de seguridad al manipular los monómeros que se emplean para la elaboración del material sensible de los dosímetros de geles poliméricos [43]. Por ejemplo, la Amm y el BIS son monómeros neurotóxicos y carcinógenos, por lo que debe evitarse todo contacto con la piel y los ojos así como la inhalación de vapores.

Una de las principales ventajas de los dosímetros de gel polimérico frente a los dosímetros de gel de Fricke es la estabilidad de la señal después de la irradiación, que puede permanecer estable por más de un mes [54]. Sin embargo, esta estabilización se alcanza en promedio para los diferentes tipos de geles poliméricos, en un período de 24 horas posteriores a la irradiación [46], lo que impide su aplicación en casos de monitoreo *in situ*, como sistemas de radioterapia guiada por imágenes en los que se pretende obtener distribuciones de dosis en un lapso de unas pocas horas.

1.3. Hipótesis y objetivos

La presente tesis doctoral pretende realizar aportes en el campo de la dosimetría avanzada no convencional, con foco en resolver aquellas situaciones en las que no es posible utilizar los sistemas comerciales actualmente disponibles.

Hipótesis

Para realizar chequeos experimentales de la deposición de energía en el ámbito de las terapias de neoplasias mediante radiación ionizante es necesario tener un conocimiento de los sistemas dosimétricos convencionales y no convencionales disponibles. Se plantea como hipótesis de trabajo que, a partir de este conocimiento, será posible establecer lineamientos para resolver nuevas situaciones que requieran de un control dosimétrico empírico.

Se entiende por “conocimiento” de los sistemas dosímetros existentes, a la comprensión profunda en conjunto con una caracterización precisa y completa de las posibilidades de aplicación de cada dosímetro. También es necesario ser capaz de aplicar y predecir el funcionamiento de las diferentes técnicas de lectura disponibles. Los lineamientos que apuntarían a resolver nuevas situaciones deben establecer criterios comparativos que permitan discernir ventajas y desventajas de cada sistema frente a una cuantificación dosimétrica.

Objetivo general

El objetivo principal del plan de trabajo consiste en el estudio y desarrollo de metodologías para dosimetría avanzada de carácter tridimensional, tejido-equivalente y paciente-específico. Para lograrlo, se pretende caracterizar y mejorar la *performance* de sistemas dosimétricos avanzados que permitan la cuantificación de la deposición de energía debido a radiación ionizante.

Objetivos específicos

Para el desarrollo de esta tesis, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Sintetizar y caracterizar materiales para detección de radiación basados en geles dosimétricos.
- Sintetizar y caracterizar materiales que permitan realizar estimaciones dosimétricas en aplicaciones de teranóstica.
- Estudiar, modelar y caracterizar la señal post-irradiación de sistemas dosimétricos avanzados.
- Evaluar el desempeño de dosímetros no convencionales.
- Proponer nuevos materiales para aplicaciones de dosimetría en campos mixtos.
- Estudiar métodos analíticos originales para dosímetros no convencionales.
- Implementar metodologías para la comparación de diferentes sistemas dosimétricos que permitan cuantificar diferencias de dosis absorbida en una, dos y tres dimensiones.
- Establecer lineamientos para la implementación de procedimientos de dosimetría avanzada para aplicaciones específicas.

Capítulo 2

Materiales y métodos

El presente capítulo reporta todos los equipamientos utilizados en las mediciones realizadas en el marco de la presente tesis doctoral, como fuentes de radiación, detectores auxiliares y demás equipamientos que se detallan en las secciones siguientes. Además, se presentan los códigos utilizados para simulaciones Monte Carlo y por último la implementación computacional para realizar comparaciones tridimensionales de mapas de dosis.

2.1. Fuentes de radiación ionizante

Tubo de rayos X de kilovoltaje

Las irradiaciones con rayos X de kilovoltaje fueron realizadas en las instalaciones del LIIFAMIR^x [55]. Este laboratorio cuenta con un tubo de rayos X convencional acoplado a un ánodo de tungsteno y con un generador Kristallofex marca Siemens (Erlangen, Alemania) que puede funcionar a una potencia máxima de 3 kW, en el rango de voltajes de 20 a 60 kV y con corrientes de filamento en el rango de 5 a 60 mA. La facilidad de irradiación dispone de un sistema de colimación que permite conformar campos rectangulares de tamaño arbitrario con precisión milimétrica. También se dispone de accesorios que permiten colimar el haz de rayos X para generar campos circulares con diámetros que varían desde 50 μm a 4,5 mm. Además, se dispone de filtros de Zr de espesor 94 μm y de Al de espesor variable de a 1 mm, que permiten filtrar las energías bajas y endurecer el haz de radiación.

Aceleradores lineales clínicos serie C

Algunas de las irradiaciones con haces de fotones de megavoltaje fueron realizadas en el Servicio de Radioterapia de la Clínica Inmunomédica ICOS (Temuco, Chile). Esta institución cuenta con un acelerador lineal de Varian (California, Estados Unidos) modelo CLINAC 600C. Las irradiaciones se realizaron con haces de fotones de 6 MV y a una tasa de dosis de 320 UM/min, donde la unidad monitor UM se ajusta de modo que corresponda a 1 cGy. Además, para la planificación virtual de las irradiaciones se utilizó el software PCRT 3D (v6.0.2.12) mediante el método de cálculo Clarkson-3D. Para imitar casos clínicos típicos, se realizaron tomografías computadas de los fantomas a irradiar con un Biograph TruePoint PET-CT de Siemens (Munich, Alemania). La resolución espacial de la TAC fue de $1,3 \times 1,3 \times 3,0 \text{ mm}^3$. También, para caracterizar la estabilidad de la señal post-irradiación en contenedores tipo estratos de geles de Fricke, se utilizó un haz de fotones de 18 MV de un acelerador lineal Varian 2100C y un haz de electrones de 12 MeV del mismo acelerador.

Aceleradores lineales clínicos Novalis

Una serie de irradiaciones con haces de fotones de megavoltaje fueron realizadas en el Instituto Zunino - Fundación Marie Curie (Córdoba, Argentina). Se utilizaron dos aceleradores, un Novalis Tx y un Novalis TrueBeam STx, ambos de Varian (California, Estados Unidos). El primer equipo fue utilizado con una tasa de dosis de 400 UM/min mientras que el TrueBeam fue utilizado con 1000 UM/min, ambos a una energía de 6 MV.

Se realizó una TAC de cada fantoma a irradiar usando un tomógrafo SOMATON Spirit de Siemens (Erlangen, Alemania), con una resolución espacial de vóxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, a 130 kVp y 100 mA. Esta información anatómica se importó en el software de planificación iPlan o Elements de BrainLab para realizar la planificación de las irradiaciones.

Reactor nuclear RA-0

Las irradiaciones con campos mixtos de rayos γ y neutrones se llevaron a cabo en un reactor nuclear de "potencia cero", el Reactor Nuclear RA-0, que pertenece a la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA) y actualmente está ubicado en la Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de la Universidad Nacional de Córdoba. Este reactor puede operar a una potencia máxima de 1 W, lo que reduce principalmente los requisitos de blindaje y del sistema de enfriamiento en comparación con reactores de mayor potencia. Además, existe la posibilidad de acceder al núcleo del mismo poco tiempo después de su operación, lo que permite retirar las muestras irradiadas y colocar otras. La Figura 2.1 muestra algunas fotografías del reactor RA-0.

Dentro del núcleo del reactor, los elementos combustibles se encuentran verticalmente dispuestos en forma de corona circular y están sostenidos por tres placas paralelas de aluminio. Cada combustible es una mezcla de UO_2 , enriquecido al 20 % con ^{235}U , grafito y brea aglomerante, colocado dentro de un revestimiento de aluminio con un diámetro de 10 mm. La longitud activa del combustible es de 540 mm y los neutrones son moderados con agua ligera. El flujo típico de neutrones térmicos en el núcleo del reactor es de 10^7 neutrones/(cm^2s) operando a su potencia máxima.



Figura 2.1: Consola de control principal del Reactor Nuclear RA-0 (izquierda), núcleo del reactor en donde se pueden observar las cuatro barras de control y el soporte para la irradiación de muestras (centro) y vista superior del núcleo en donde se indica el diámetro exterior del mismo (derecha).

2.2. Detectores convencionales de radiación ionizante

Cámara de ionización

En los experimentos presentados en esta tesis se utilizaron dos modelos de cámaras de ionización, ambas cámaras con sus respectivas calibraciones certificadas por laboratorios

internacionales. Una de las cámaras de ionización utilizadas es una cámara tipo Farmer modelo TN 30013 marca PTW (Freiburg, Alemania) de $0,6 \text{ cm}^3$ de volumen sensible. La otra cámara de ionización utilizada también es una cámara tipo Farmer modelo, Exradin A19 marca Standard Imaging (Wisconsin, Estados Unidos) de $0,63 \text{ cm}^3$ de volumen sensible.

Como las cámaras de ionización utilizadas son abiertas al ambiente, requieren de la corrección por variaciones de densidad del aire dentro de la cavidad sensible. El factor de corrección de la densidad del aire $k_{T,P}$ se calcula a partir de la temperatura T , en grados Kelvin, y de la presión ambiente P según la siguiente ecuación:

$$k_{T,P} = \frac{T P_0}{T_0 P} \quad (2.1)$$

donde T_0 y P_0 son los valores de referencia a los cuales el detector fue calibrado. Luego, el valor de dosis D se obtiene a partir de multiplicar la lectura D_{lec} por el factor de corrección: $D = k_{T,P} D_{lec}$.

Para las mediciones de tasa de dosis en las facilidades clínicas de haces de MV se utilizaron fantomas de agua. Para las mediciones de dosis absorbida en las instalaciones de LIIFAMIR^X, se diseñó y construyó un fantoma para la cámara PTW 30013, con adaptaciones específicas para los contenedores utilizados en la presente tesis, tipo estratos de 3 mm de espesor o celdas espectrofotométricas. En particular, para que la geometría de los contenedores coincida con el punto efectivo de medición de la cámara de ionización se utilizaron atenuadores de polimetilmetacrilato (PMMA) de 1 mm de espesor. En la Figura 2.2 se muestra una fotografía del fantoma construido, cuyas dimensiones exteriores son $12,78 \times 12,73 \times 1,93 \text{ cm}^3$. Si bien en cada publicación de la lista [I] a [X] se detallan los valores específicos de tasa de dosis y distancia fuente-superficie de fantoma (SSD) para cada geometría de irradiación, nominalmente se obtiene $3,0 \text{ Gy/min}$ para una SSD de 45 cm y $0,6 \text{ Gy/min}$ para una SSD de 90 cm para el tubo de rayos X operando a una potencia de 2 kW.

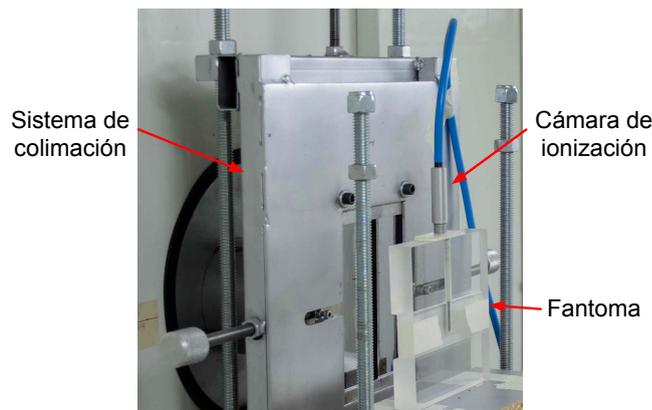


Figura 2.2: Fotografía del fantoma con la cámara de ionización PTW 30013 en su interior, en las instalaciones de LIIFAMIR^X.

Detector de estado sólido

Para la medición de espectros de rayos X, tanto de la fuente de radiación utilizada como de las emisiones fluorescentes características de los elementos en estudio, se utilizó un detector de estado sólido Amptek (Massachusetts, Estados Unidos) X-100 CdTe γ /X-ray, que consiste en un detector de telururo (TeCd) acoplado a un procesador de pulsos

digital PX5. El volumen activo del detector tiene un área transversal de 9 mm^2 y un espesor de $1000 \mu\text{m}$ con una ventana de berilio de $100 \mu\text{m}$ de espesor. La resolución en energía típica del detector es de 530 eV y 850 eV de ancho total a media altura (FWHM) a $14,4 \text{ keV}$ y $122,0 \text{ keV}$, respectivamente, y posee una tasa de conteo de hasta 2×10^5 cuentas por segundo.

En el estudio de emisiones fluorescentes de muestras dopadas con nanopartículas metálicas se utilizó el montaje experimental esquematizado en la Figura 2.3, que será explicado en detalle en la Subsección 2.3.5. La SSD utilizada fue de 930 mm con un tamaño de campo de $30 \times 30 \text{ mm}^2$ y una distancia colimador-muestra de 135 mm . A la ventana del detector Amptek se le adaptó un colimador circular de 2 mm de diámetro. El detector fue colocado formando un ángulo fijo de 90° con respecto al haz incidente y una distancia fantoma-detector de 50 mm . La cara del fantoma fue colocada a 45° con respecto a la dirección del haz incidente. Más detalles de esta geometría pueden encontrarse en las publicaciones [VII], [VIII] y [X].

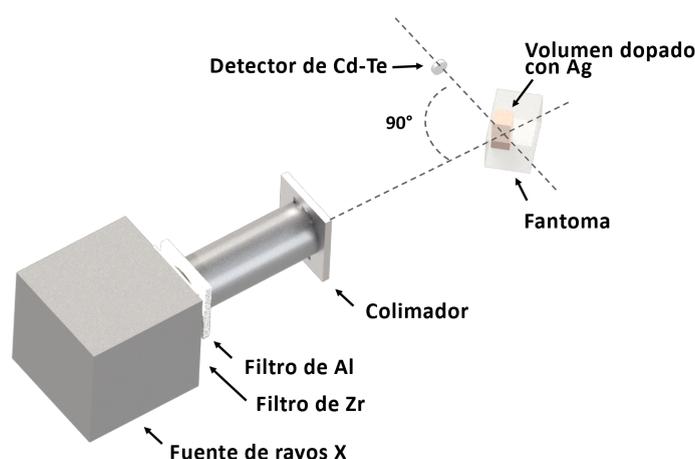


Figura 2.3: Esquema del montaje experimental para la detección de fluorescencia de rayos X de muestras con nanopartículas metálicas.

Hojuelas de activación

Para la detección de flujo neutrónico y el posterior cálculo dosimétrico se utilizaron hojuelas de activación [56, 57]. Dado que las reacciones fotonucleares se producen sólo por encima de la energía E de la radiación γ ($E \geq 10 \text{ MeV}$), las hojuelas metálicas sólo son activadas por neutrones en un campo mixto $\gamma+n$.

El flujo térmico ($E < 0,1 \text{ eV}$) y epitérmico ($0,1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$) de neutrones, se midió utilizando hojuelas de oro y de magnesio-níquel. Las hojuelas de oro se colocaron dentro de cápsulas de cadmio, por lo que sólo fueron activadas por neutrones térmicos. La actividad gamma de las hojuelas irradiadas se midió con un detector centellador de yoduro de sodio acoplado a un detector multicanal. El flujo de neutrones con energías $E < 0,1 \text{ eV}$ y con energías $0,1 \text{ eV} < E < 100 \text{ keV}$ se determinó utilizando el formalismo estándar de Wescott [58].

2.3. Dosimetría avanzada

2.3.1. Materiales para dosimetría avanzada

Se realizaron diversas adaptaciones de dosímetros no convencionales, en particular se utilizaron dosímetros de gel por sus ventajas comparativas frente a sistemas tradicionales. A continuación se reportan los métodos de síntesis de los materiales sensibles de los dosímetros y en la subsección siguiente las técnicas de análisis utilizadas.

Los reactivos químicos, salvo cuando se explicita lo contrario, fueron proporcionados por Sigma Aldrich (Missouri, Estados Unidos) y utilizados sin tratamiento previo.

Gel de Fricke

El material sensible del dosímetro de gel de Fricke dopado con ácido benzoico (BFGD) ha sido sintetizado según el método presentado en otros estudios [38, 59]. El ácido benzoico (0,29 % p/p) se disolvió a 60 °C en agua con agitación constante durante aproximadamente 15 minutos. La gelatina 250 Bloom (3,00 % p/p) se incorporó a la solución de ácido benzoico y se agitó durante 20 minutos a 50 °C. A continuación, la matriz de gel resultante se llevó a 28 °C para agregarle el ácido sulfúrico (1,38 % p/p), el anaranjado de xilenol (0,04 % p/p) y el sulfato ferroso (0,06 % p/p), y se removió hasta obtener una solución homogénea. Finalmente, se agregó glutaraldehído (0,23 % p/p) a la solución para mejorar la estabilidad de la matriz de gel a variaciones de temperatura. El sulfato ferroso y el ácido benzoico fueron suministrados por Research AG (Buenos Aires, Argentina).

Dependiendo de la finalidad particular de cada experimento, se utilizaron diferentes contenedores para el material sensible del dosímetro. En algunos casos se emplearon contenedores tipo estrato de 3 mm de espesor y tamaños varios (10×10 cm², 12×12 cm² y 12×6 cm²), especialmente diseñados para análisis por transmisión óptica [60], y en otros experimentos se emplearon celdas espectrofotométricas de 4,5 mL. Luego de llenar los contenedores con el material sensible, se sellaron adecuadamente para evitar la exposición a oxígeno en las muestras durante su almacenamiento, irradiación y posterior análisis. Estos materiales se almacenaron a 4 °C sin exposición a la luz durante al menos 12 horas antes de la irradiación. Las mismas condiciones de almacenamiento se mantuvieron después de su irradiación hasta que los materiales fueron analizados.

Según estudios previos, la sensibilidad del dosímetro de gel de Fricke analizado por medios ópticos y por resonancia magnética, se maximizan a dos concentraciones completamente diferentes de iones ferrosos; 0,1-0,3 mM y 1,0-10,0 mM respectivamente [61]. En la presente tesis se han implementado principalmente caracterizaciones por medios de transmisión óptica, por lo que en la mayoría de los estudios realizados se utilizó una concentración de 0,2 mM de sulfato ferroso.

Gel de Fricke modificado para dosimetría de neutrones

A los dosímetros de gel de Fricke se les incorporó borax (Na₂B₄O₇), añadiendo una concentración de 400 ppm de ¹⁰B, para estudiar la dosis debida a la captura neutrónica en boro y realizar la discriminación de la contribución de neutrones y radiación gamma a la dosis total. La componente de la dosis absorbida debida a los neutrones térmicos (D_{th}) puede estimarse mediante los valores de dosis de los dosímetros de gel “estándar” (D_{st}) y dopados con ¹⁰B (D_{10B}) según la expresión:

$$D_{th} \approx C (D_{10B} - D_{st}) = C (\alpha_{10B} \Delta OD_{10B} - \alpha_{st} \Delta OD_{st}) \quad (2.2)$$

donde el coeficiente C representa la sensibilidad relativa a la dosis de capturas neutrónicas respecto a la dosis gamma; α_{st} y α_{10B} son los factores de calibración, obtenidos experimentalmente para cada dosímetro estándar y dopados con boro, que convierten las diferencias de densidad óptica (ΔOD) en dosis absorbida D . Las mediciones de transmisión/absorción de luz visible se realizaron por espectrofotometría y la ΔOD se calculó integrando alrededor del máximo de absorción en 540 nm. Se determinó mediante simulaciones Monte Carlo que la sensibilidad relativa C puede variar entre 0,40 y 0,45 [62].

Vale la pena mencionar que el método descrito en la Ecuación 2.2 permite calcular la dosis absorbida. Si se considerara la posibilidad de dañar tejido biológico, se debe considerar la dosis equivalente. La dosis equivalente, expresada en Sv, puede obtenerse multiplicando la dosis absorbida por el factor de ponderación correspondiente a cada tipo de haz de radiación. Como establece la ICRP 103 [63], el factor de ponderación para neutrones es una función continua de la energía neutrónica [64]. El objetivo principal de este estudio es demostrar que el gel de Fricke dopado con boro posee capacidades para realizar cuantificaciones dosimétricas de la dosis debida a la captura neutrónica. Por lo tanto, las estimaciones de la tasa de dosis se reportan en unidades de Gy/s.

NIPAM

El material sensible del dosímetro NIPAM fue sintetizado con N-isopropilacrilamida (97 %) y N,N'-metilbis(acrilamida) (BIS, 99 %). El protocolo de síntesis utilizado también ha sido descrito en trabajos previos [65]. Brevemente, la gelatina de piel de cerdo 250 Bloom (5,00 % p/p) fue disuelta a temperatura ambiente y luego calentada a 50 °C. Después de 30 minutos de agitación, la temperatura se redujo a 37 °C y se mezcló el BIS (3,00 % p/p). Posteriormente, se agregó la N-isopropilacrilamida (5,00 % p/p) y se agitó hasta lograr una mezcla homogénea. Luego, se añadió cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio (THPC) a la mezcla como agente antioxidante para obtener una concentración final de THPC de 5 mM y se agitó toda la solución durante 30 minutos a 37 °C. Finalmente, se agregó glutaraldehído (0,23 % p/p) a la solución para mejorar la estabilidad de la matriz de gel a variaciones de temperatura. Todo el proceso se realizó en un recipiente sellado donde se tuvo especial cuidado para minimizar la presencia de oxígeno en la solución. Esta solución se utilizó para llenar contenedores tipo estrato y los dosímetros fabricados se almacenaron a 4 °C durante al menos 24 horas antes de la irradiación. El mismo cuidado se tomó en los intervalos de pre y post irradiación para evitar efectos de oxígeno o luz en los dosímetros.

PAGAT

Los geles a base de acrilamida denominados PAGAT, se sintetizaron en base al método descrito por Venning *et al* [52], utilizando 89 % p/p de agua desionizada ultrapura, 5 % p/p de gelatina de piel de cerdo 250 Bloom, 3 % p/p de BIS, 3 % p/p de acrilamida (AAM, 99 %) y 10 mM de THPC. Para la síntesis, el 90 % del agua utilizada en los dosímetros se mezcló con la gelatina durante 10 minutos a temperatura ambiente y se agitó a 250 rpm. Luego, la temperatura se fijó en 45 °C con agitación constante hasta que se obtuvo una solución homogénea. A continuación, se incorporó el BIS y toda la solución fue mezclada durante 15 minutos a 45 °C. Posteriormente, la temperatura se redujo a 37 °C y se incorporó la AAM. La solución completa se mezcló a 37 °C durante 30 minutos y luego se agregó el THPC con el 10 % restante del agua a 35 °C. La solución obtenida se mantuvo en esta condición durante 2 minutos antes de rellenar los contenedores. Finalmente, los contenedores fueron sellados y almacenados a 4 °C hasta

su irradiación. Luego de la irradiación, el almacenamiento fue de entre 24 y 48 horas a 20 °C. Dos tipos de contenedores se utilizaron para este tipo de material sensible, celdas espectrofotométricas de $1,0 \times 1,0 \times 4,5 \text{ cm}^3$ y fantomas cúbicos de 10 cm de lado.

ITABIS

Para la síntesis del material sensible de los dosímetros basados en ácido itacónico denominados ITABIS [II, III], se utilizó una solución buffer con cantidades equimolares de fosfato sódico monobásico y fosfato sódico dibásico, ambos de grado analítico y con una concentración total de 0,1 M para preparar la matriz de soporte de los dosímetros. Al 90 % del volumen a preparar, se le incorporó 5 % p/p de gelatina de piel de cerdo 250 Bloom disuelta primero a temperatura ambiente y luego a 50 °C durante 30 minutos. Luego, la temperatura se redujo a 37 °C para evitar la polimerización de los monómeros durante la síntesis y se incorporó 1,5 % p/p de BIS. La solución se agitó de manera constante durante 15 minutos para luego agregar 3 % p/p de ácido itacónico (ITA) manteniendo la agitación durante 15 minutos más. Finalmente, se agregó el THPC con el 10 % restante de la solución buffer a 35 °C. La concentración final de THPC en el material sensible es 10 mM. En las primeras pruebas de este material se utilizaron como contenedores celdas espectrofotométricas de 4,5 mL y para caracterizar distribuciones bidimensionales de dosis se utilizaron contenedores tipo estrato de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ y 3 mm de espesor.

Poly(HEMA)¹⁰B

Para la detección de neutrones, se propuso un material novedoso basado en la hipótesis de que al exponer una red tridimensional entrecruzada por moléculas con átomos de ¹⁰B a neutrones térmicos se produciría una degradación de su estructura molecular. Esta degradación de la estructura molecular podría implicar cambios en las propiedades mecánicas del material a nivel macroscópico. De esta manera, el número de neutrones capturados por ¹⁰B sería proporcional a la disminución del grado de entrecruzamiento y en consecuencia a la disminución del módulo elástico del material. Además, la energía liberada en cada evento de captura también podría proporcionar un efecto de amplificación en el proceso de degradación, ya que la energía liberada podría causar más rupturas en las ligaduras de la red.

Para la síntesis del material poly(HEMA)¹⁰B se utilizó el monómero acrílico 2-hidroxietil metacrilato (HEMA, 95 %) y ácido bórico H₃¹⁰BO₃, con un 99 % de átomos de ¹⁰B, como agente entrecruzante. Como iniciadores de la reacción de polimerización, se utilizó persulfato de amonio (APS), suministrado por Anedra (Argentina), y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TEMED). Los polímeros se sintetizaron mediante una reacción radicalaria a partir de una solución que contenía 0,4 mL de HEMA, 20,0 mg de APS, 0,2 mL de una solución acuosa con una concentración de 0,1 M de TEMED y diferentes cantidades de H₃¹⁰BO₃ en 1,4 mL de agua. La concentración máxima de H₃¹⁰BO₃ utilizada fue de 5.00 % p/v. Además, la solución se purgó con nitrógeno durante 5 minutos para desplazar el oxígeno y finalmente se colocó en recipientes cilíndricos de polipropileno de 8 mm de diámetro en un baño de agua a $(37 \pm 1) \text{ °C}$ durante 24 horas.

Dado que la síntesis del material puede no tener un rendimiento del 100 %, para evaluar la cantidad real de HEMA entrecruzada con ¹⁰B se determinó el rendimiento de síntesis cuantificando el HEMA remanente sin reaccionar. El rendimiento se determinó para cada condición de síntesis y los resultados obtenidos para cada muestra se ponderaron con el valor del rendimiento de cada reacción.

2.3.2. Técnicas de lectura de dosímetros no convencionales

En esta subsección se explicitan los equipamientos y metodologías utilizadas para extraer la información de la distribución de dosis absorbida luego de la irradiación de los sistemas dosimétricos avanzados.

Espectroscopía UV-Vis

Para las mediciones de espectroscopía de luz visible se emplearon dos equipos comerciales, un espectrofotómetro modelo S1205 Vis marca UNICO (New Jersey, Estados Unidos) y otro espectrofotómetro UV-Vis modelo UV-1800 marca Shimadzu (Maryland, Estados Unidos), ambos con un intervalo de muestreo de 1 nm. Para el caso de los dosímetros de gel de Fricke, se estudiaron los cambios de absorbancia en el rango de 450 a 700 nm. En cambio, para los dosímetros de gel polimérico, se estudiaron los cambios de absorbancia en el rango de 290 a 550 nm.

Transmisión óptica bidimensional

Los contenedores de los dosímetros de gel tipo estrato de 3 mm de espesor se diseñaron específicamente para optimizar su análisis óptico por transmisión de luz en el rango visible [66, 67]. Para ello, se utilizó un dispositivo con una fuente de luz homogénea y una cámara CCD de alta resolución modelo SXV-H5 marca Starlight Xpress (Binfield, Reino Unido) junto con filtros ópticos adecuados, 580 nm P/N: 580FS10-25 para BFGD y 430 nm P/N: 430FS10-25 de Andover Corporation (New Hampshire, Estados Unidos) para dosímetros poliméricos, para adquirir imágenes de transmisión antes y después de la irradiación de cada muestra. En este equipamiento, la cámara CCD se controla a través de un puerto USB y las imágenes de transmisión se graban en mapas de nivel gris para su posterior análisis. Con esta configuración se puede obtener una resolución espacial de $3,74 \pm 0,01$ píxeles/mm y una reproducibilidad global superior al 99 %.

Las imágenes de transmisión se tomaron antes y después de la irradiación, a partir de las cuales se calcularon los cambios en la densidad óptica ΔOD , los cuales están linealmente correlacionados con la dosis absorbida por, la expresión:

$$\text{Dosis} = \alpha \Delta OD = \alpha \log_{10} (I_a/I_d) \quad (2.3)$$

donde α representa un factor de calibración, y la intensidad de cada pixel está representada por I_a y I_d para las imágenes antes y después de la irradiación respectivamente. Una descripción detallada del equipamiento utilizado y del método analítico puede encontrarse en [68].

Imágenes por resonancia magnética

Para obtener distribuciones espaciales en tres dimensiones de los fantomas, se realizaron escaneos de los dosímetros irradiados mediante imágenes por resonancia magnética en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Sanatorio Allende (Córdoba, Argentina).

Las imágenes de resonancia magnética cuantitativa se obtuvieron con un escáner modelo Intera 1,5 T de Philips (Massachusetts, Estados Unidos) utilizando una bobina de cabeza neurovascular de ocho elementos. Las imágenes obtenidas fueron ajustadas según modelos previos para obtener mapas de relajación que luego son correlacionados con la dosis absorbida en los geles [69].

Para el caso de los geles de Fricke, las muestras fueron escaneadas mediante una secuencia de espín eco con un tiempo eco (TE) de 25 ms y siete tiempos de repetición

(TR) de 100, 300, 500, 700, 1000 y 3000 ms, con cortes de 1,50 mm de espesor, una distancia entre cortes de 1,65 mm y un número de lecturas (NEXT) de 2. Con esta información, es posible reconstruir los mapas de relajación espín-red $R1$ a partir de la expresión:

$$S(\text{TR}) = S_0 \{1 - \exp(-R1 \text{TR})\} \quad (2.4)$$

donde S es la señal medida para cada TR y S_0 representa una constante de ajuste.

En cambio, para el dosímetro polimérico PAGAT se utilizaron dos secuencias múltiple espín eco, ambas con un TR = 2000 ms y un NEXT = 1. La secuencia empleada para escanear los contenedores de espectrofotometría de 4,5 mL consistió en veinte tiempos eco de la forma TE = (23+n×40) ms con $n = 0, 1, \dots, 19$, un espesor de corte de 2 mm y un espaciado entre cortes de 1 mm. La secuencia utilizada para escanear los contenedores de 1 litro consistió en veinte tiempos eco de la forma TE = (28+n×49) ms con $n = 1, 2, \dots, 20$, un espesor de corte de 1 mm sin espaciado entre cortes, resultando en un tamaño de vóxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. En ambos casos, los mapas de relajación espín-espín $R2$ se obtuvieron mediante la expresión:

$$S(\text{TE}) = \tilde{S}_0 \exp(-R2 \text{TE}) \quad (2.5)$$

siendo S la señal medida para cada TE y \tilde{S}_0 una constante de ajuste.

Luego, las distribuciones de dosis absolutas o relativas pueden ser obtenidas gracias a la correlación entre los tiempos de relajación y la dosis absorbida [52, 70]. Dado que variaciones de temperatura pueden modificar la respuesta de los dosímetros al afectar los tiempos de relajación [71], la temperatura de las muestras luego de la irradiación y durante la lectura por resonancia magnética se mantuvo a $(20 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$.

Reometría

Se propuso para el nuevo material poly(HEMA)¹⁰B una técnica de lectura basada en el cambio de las propiedades mecánicas del material. Estos cambios fueron estudiados mediante reología oscilatoria en un reómetro MCR 301 de Anton Paar con una geometría de placas paralelas de 8 mm de diámetro (accesorio PP08). Para realizar las mediciones, las muestras se cortaron en discos de 1 a 2 mm de espesor y 8 mm de diámetro. Se realizó una prueba de barrido de deformación en cada muestra entre 0,1 y 100 % a una frecuencia de 1 Hz para determinar el rango viscoelástico lineal. Posteriormente, el módulo elástico de cada muestra se estudió utilizando un barrido de frecuencia entre 0,1 y 100 Hz en el rango viscoelástico lineal previamente determinado, registrando cinco puntos por década por triplicado a $(20,0 \pm 0,1) \text{ }^\circ\text{C}$.

2.3.3. Estabilidad de la señal post-irradiación

En los dosímetros de gel se correlaciona algún cambio físico/químico con el depósito de dosis en el medio, por lo que esos sistemas se emplean como dosímetros de manera indirecta. En consecuencia, la estabilidad de la señal luego de la irradiación juega un papel crucial en este tipo de sistemas dosimétricos. Por ello, se desarrollaron diferentes técnicas, metodologías y experimentos especialmente diseñados para estudiar y caracterizar la evolución de la señal post-irradiación, con el fin específico de poder establecer protocolos de lectura para estos sistemas de dosimetría avanzada.

La difusión de iones férricos en geles de Fricke representa uno de los principales inconvenientes de estos dosímetros. En los estudios realizados para estudiar este fenómeno, las muestras se analizaron ópticamente mediante mediciones de transmisión de luz visible en dos dimensiones. Los cálculos del coeficiente de difusión se realizaron utilizando un

conjunto de algoritmos computacionales basados en la formulación de problema inverso, que permitieron implementar un modelo de difusión en 2D capaz de determinar los coeficientes de difusión ajustando las soluciones numéricas con los datos experimentales correspondientes. Las comparaciones se realizaron introduciendo una función apropiada para analizar tanto los valores experimentales como los numéricos y las soluciones para la ecuación de difusión de segundo orden se calcularon mediante la resolución por elementos finitos (FEM).

Para estimar el coeficiente de difusión D se propuso una técnica de problema inverso. Estrictamente, la función de distribución de probabilidad de la concentración de iones férricos P representa la solución del problema:

$$\nabla^2 P - \frac{1}{D} \frac{\partial P}{\partial t} = 0 \quad \text{en } \Omega \times (0, T) \quad (2.6)$$

$$\nu \cdot \nabla P = 0 \quad \text{en } \delta\Omega \times (0, T) \quad (2.7)$$

$$P(x, y, t = 0) = P^0(x, y) \quad \text{en } \Omega \quad (2.8)$$

De esta manera, el coeficiente de difusión se trató como un parámetro de ajuste. En este caso, Ω representa la región de interés (ROI), $\delta\Omega$ su contorno y ν el vector exterior normal correspondiente. La condición inicial $P^0(x, y)$ se consideró como la primera imagen de transmisión óptica adquirida.

Matemáticamente, el problema inverso se puede establecer como: “encontrar un parámetro D capaz de generar los datos P que mejor coincidan con la información disponible (experimental) a lo largo del tiempo $0 \leq t \leq T$ ”. Para esto, se construyó un funcional J :

$$J(P; D) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} \left(P(x, y, t) - \hat{P}(x, y, t) \right)^2 \xi(t) dx dy dt, \quad (2.9)$$

que brinda una noción de distancia entre los datos reales $\hat{P}(x, y, t)$ y la solución de la Ecuación en Derivadas Parciales (EDP) $P(x, y, t)$ para cualquier valor del parámetro D . Los datos experimentales, es decir, las imágenes de transmisión óptica de muestras de gel de Fricke, están disponibles sólo para tiempos específicos t_i en el intervalo $[0, T]$. Así, la función $\xi(t)$ definida como:

$$\xi(t) = \sum_{i=1}^n M e^{-M(t-t_i)^2}, \quad (2.10)$$

es una función característica de $[0, T]$. Esta función satisface las condiciones $\xi(t_i + dt) \approx 0$ y $\xi(t_i) = M$ para un valor adecuado de M , lo que permitió calcular J para los datos experimentales. Para la formulación matemática se definió un operador E de manera que:

$$E(P, D) = \int_0^T \int_{\Omega} \left[\frac{\partial P}{\partial t} \lambda + D \nabla P \cdot \nabla \lambda \right]^2 dx dy dt, \quad (2.11)$$

lo que permite escribir la formulación variacional débil de las ecuaciones 2.6, 2.7 y 2.8 como $E(P; D) = 0$ con $P(x, y, t = 0) = P^0(x, y)$.

El parámetro que mejor se ajusta a la información experimental con los datos generados por el problema directo se puede calcular resolviendo un problema de optimización restringido por la EDP, es decir, minimizando:

$$\text{minimizar} \quad J(P; D) \quad (2.12)$$

$$\text{sujeto a} \quad E(P, D) = 0 \text{ con } P(x, y, t = 0) = P^0(x, y) \quad (2.13)$$

$$D \in \mathcal{U}_{ad}, \quad (2.14)$$

donde \mathcal{U}_{ad} denota el conjunto de valores admisibles de D . En el caso de la difusión de iones férricos, \mathcal{U}_{ad} debería ser un subconjunto de $(0, \infty)$. Además, es importante notar que una solución (P, D) debe satisfacer la restricción $E(P, D) = 0$ con $P(x, y, t = 0) = P^0(x, y)$, lo que constituye el problema directo.

Se desarrolló e implementó una rutina dedicada en plataforma MATLAB para calcular la solución débil de la Ecuación 2.11 utilizando FEM, de forma que la Ecuación 2.12 del problema de optimización se resuelva utilizando un método de región de confianza reflectiva, mediante la función *fmincon* de MATLAB. Para esta propuesta, la derivada del funcional J se calculó usando el método adjunto, que es mucho más eficiente computacionalmente que el enfoque de sensibilidad, en el cual el problema directo se resuelve muchas veces por iteración [72, 73]. Los detalles de las fuentes de incertezas consideradas en el cálculo del coeficiente de difusión se pueden consultar en la publicación [I].

2.3.4. Mejora de la estabilidad térmica de los dosímetros avanzados

Una de las principales ventajas de los dosímetros de geles, es su similitud a los tejidos humanos con respecto a las propiedades de interacción con radiación ionizante [74]. La gelatina se utiliza normalmente porque es un material de bajo costo económico disponible en fuentes naturales; también la preparación de estos materiales es simple y requiere de infraestructura que se encuentra comúnmente en un laboratorio de investigación.

La gelatina es la forma desnaturalizada del colágeno, y cuando se disuelve en agua caliente sus cadenas peptídicas pueden formar un gel después de que la temperatura disminuye [75]. Este proceso puede atribuirse a la formación de enlaces puente-hidrógeno intermoleculares a través de la formación de redes de polipéptidos infinitas. El equilibrio entre la formación de interacciones intermoleculares que son responsables de la formación de redes y los enlaces intramoleculares que pueden retornar a la estructura de polipéptidos helicoidales depende del pH, la temperatura y la concentración de la solución proteica [76].

Sin embargo, la estabilidad de los geles puede no ser suficiente cuando los dosímetros están sujetos a condiciones de temperatura ambiente elevada, por ejemplo por encima de 30 °C, ya que la degradación de la información de dosis puede ocurrir debido a la disminución del módulo elástico. Para evitar este problema, una de las estrategias utilizadas consiste en el entrecruzamiento químico de la matriz proteica de la gelatina, permitiendo mejorar la estabilidad térmica del material [77]. Existen distintos agentes entrecruzantes que podrían formar redes con gelatina, entre los que se destacan el glutaraldehído, la genipina y la carbodiimida [78]. En particular, el glutaraldehído (GTA) es un agente entrecruzante ampliamente difundido y se ha utilizado en áreas como la microscopía, los biosensores, la medicina, farmacia e industria [79, 80]. Para lograr un entrecruzado óptimo, las concentraciones de proteína y glutaraldehído deben ser cuidadosamente controladas [81].

En el marco de la presente tesis doctoral se propuso una modificación química de la matriz de gelatina de los dosímetros con el fin de mejorar su estabilidad térmica utilizando concentraciones y condiciones comunes en aplicaciones dosimétricas. Para este propósito, se utilizó GTA (50 % en peso, en agua; densidad: 1,106 g/mL) como agente entrecruzante.

Para estudiar el efecto del GTA sobre la elasticidad de la gelatina a diferentes temperaturas, se mezcló una muestra de solución de gelatina a 37 °C con diferentes cantidades de GTA, resultando en concentraciones de GTA entre 0 y 1,5 % p/v. Más detalles de cómo se preparon estas muestras pueden consultarse en la publicación [IV]. Para los

estudios de reometría, 500 μL de la mezcla se colocaron en la placa inferior de la geometría de 25 mm de diámetro del reómetro Anton Paar. Luego de colocada la muestra, el espacio entre las placas se redujo a 1 mm bajando la geometría superior. Posteriormente, se colocó una cámara cerrada para evitar la evaporación de la muestra hacia el medio ambiente durante el ensayo. Para cada muestra, el módulo elástico (G'), viscoso (G'') y la tangente de delta ($\text{tg}(\delta) = G''/G'$) del material se midió entre 4 y 65 $^{\circ}\text{C}$ con una rampa de temperatura de 3 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, deformación constante del 1% y frecuencia de 1 Hz.

Con el objetivo de evaluar la influencia del GTA en la respuesta a la radiación de los dosímetros, se sintetizaron, irradiaron y caracterizaron con espectroscopía UV-visible, dosímetros ITABIS en conjunto con dosímetros ITABIS modificados con una concentración final de GTA de 0,15% p/v.

2.3.5. Sistemas con nanopartículas metálicas para teranóstica

Para estudiar el uso de nanopartículas metálicas en aplicaciones de teranóstica, se sintetizaron nanopartículas de plata (NPs de Ag) en la gelatina de piel de cerdo que se utiliza para fabricar el material sensible de los dosímetros de gel. Con las mismas, fue posible evaluar las condiciones de síntesis para obtener nanopartículas adecuadas para la dosimetría de gel de Fricke, realizar ensayos experimentales de detección fluorescente de las líneas K_{α} de la Ag y estudiar los potenciales refuerzos dosimétricos debidos principalmente a los electrones secundarios producto de desexcitaciones en las NPs metálicas.

Para la síntesis de NPs de Ag, se mezcló una solución acuosa de gelatina de piel de cerdo 250 Bloom y una solución acuosa de nitrato de plata (AgNO_3 ; 99,9%) suministrado por Prodesa S.C.A. (Buenos Aires, Argentina) para obtener la concentración final deseada. En primer lugar, la solución de gelatina se mantuvo a 35 $^{\circ}\text{C}$ durante 20 minutos con agitación continua. Luego, ambas soluciones se mezclaron y removieron durante 60 minutos a temperatura ambiente sin exponerse a la luz. Una vez obtenida una solución homogénea, se llevó a cabo la reacción en reactores cilíndricos cerrados con un volumen interno de 25 mL a (90 ± 1) $^{\circ}\text{C}$. En la Figura 2.4 se muestra una representación gráfica del proceso de síntesis. Se variaron los tiempos de reacción entre 15 y 48 horas, las concentraciones de gelatina entre 8 y 71 mM y las concentraciones de AgNO_3 entre 25 y 150 mM, para optimizar las propiedades de las nanopartículas relevantes para su uso en geles de Fricke. Más detalles del proceso de síntesis pueden encontrarse en la publicación [VIII].

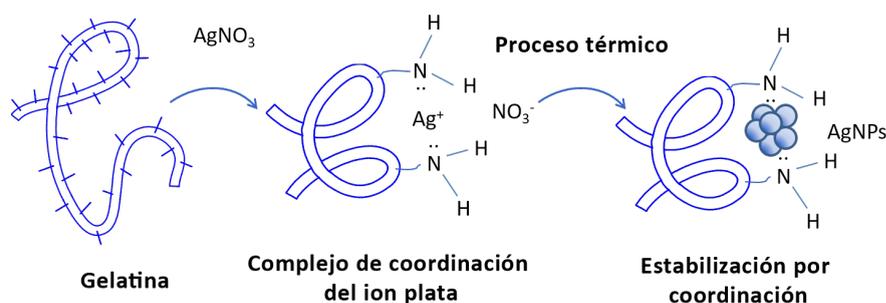


Figura 2.4: Esquema del proceso de síntesis de las NPs de Ag.

La separación posterior se realizó mediante un proceso de purificación del producto de reacción para eliminar los iones de plata restantes para su uso en la dosimetría de gel de Fricke. Para este propósito, 5 mL del producto de síntesis que contenía una mezcla de NPs de Ag, iones de plata y gelatina fueron dializados durante un tiempo total de

45 horas en 500 mL. Se utilizó agua ultrapura en el proceso de diálisis reemplazándola periódicamente, al menos cuatro veces. Se utilizaron membranas de diálisis benzoiladas con un peso molecular de corte de 2000 (MWCO) suministrados por Sigma Aldrich. Posteriormente se realizó un proceso de liofilización a $-48\text{ }^{\circ}\text{C}$ y 0,01 mbar durante 24 horas (L-T8 RIFICOR, Argentina), obteniendo un producto seco sin alterar la morfología del material acomplejado gelatina-plata.

La distribución del tamaño y la morfología de las nanopartículas se caracterizaron mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM). Las NPs sintetizadas fueron caracterizadas también por espectroscopía UV-Vis y dispersión dinámica de luz (DLS). Además, se propuso un método de estimación de la eficiencia de la síntesis de NPs mediante cuantificación de concentración iónica remanente. Para los detalles experimentales de estas técnicas consultar la publicación [VIII].

Síntesis de gel de Fricke dopado con NPs de Ag

El material sensible de los dosímetros de gel de Fricke fue fabricado de acuerdo al método descrito en la Sección 2.3.1. Se utilizó una concentración de anaranjado de xileno de 70 ppm para reducir cualquier interferencia con la señal plasmónica de las NPs de Ag. El producto liofilizado de NPs de Ag fue agregado a los dosímetros para obtener una concentración final de 10 mM. Se utilizaron celdas de PMMA de $10\times 10\times 45\text{ mm}^3$ como recipientes contenedores de los dosímetros. La respuesta a la dosis se caracterizó mediante absorbancia óptica.

Aplicaciones en teranóstica

En las aplicaciones en teranóstica se utilizó como fuente de radiación el tubo de rayos X convencional. Las emisiones fluorescentes de las líneas K_{α} de la plata se midieron irradiando las muestras con un espectro generado a 50 kVp y con una corriente del generador de 5 mA. Además, se colocó a la salida del tubo de rayos X un filtro de zirconio de $94\text{ }\mu\text{m}$ y un filtro de aluminio de 4 mm, para endurecer el haz. El montaje experimental se muestra en la Figura 2.3 y más detalles de la configuración experimental pueden encontrarse en la publicación [VII].

Se utilizaron dos espectros incidentes diferentes para el estudio del refuerzo dosimétrico. Uno de los haces se configuró ajustando el generador de rayos X a un voltaje de 50 kVp y una corriente de 14,4 mA, resultando así en un espectro capaz de excitar la capa K de la plata (25,5 keV). Por otro lado, se utilizó un segundo espectro con el generador configurado a 25 kVp y 34,5 mA, para comparar la respuesta cuando la capa K de los átomos de plata no son excitados. Ambos espectros normalizados se muestran en la Figura 2.5. La tasa de dosis en ambos casos se definió en $(25,9\pm 0,8)\text{ cGy/min}$ variando la corriente del generador, evitando así posibles discrepancias en la respuesta de los dosímetros debido a la influencia de la tasa de dosis.

Modelo para el cálculo del refuerzo dosimétrico

Dado que en literatura hay muy pocos estudios referidos a cálculos de refuerzo de dosis en geles dosimétricos dopados con nanopartículas metálicas, a continuación se propone una metodología de irradiación y modelo de cálculo para cuantificar el refuerzo dosimétrico.

Si se considera un sistema dosimétrico de gel dopado con nanopartículas de un dado elemento metálico, la energía del borde de absorción queda unívocamente determinada. Luego, es necesario irradiar conjuntos de muestras con dos haces distintos, uno cuya distribución en energía esté por debajo del borde $E_{<}$ y otra que posea la energía suficiente para excitar el borde $E_{>}$. Se debe suponer también que es posible igualar las tasas de

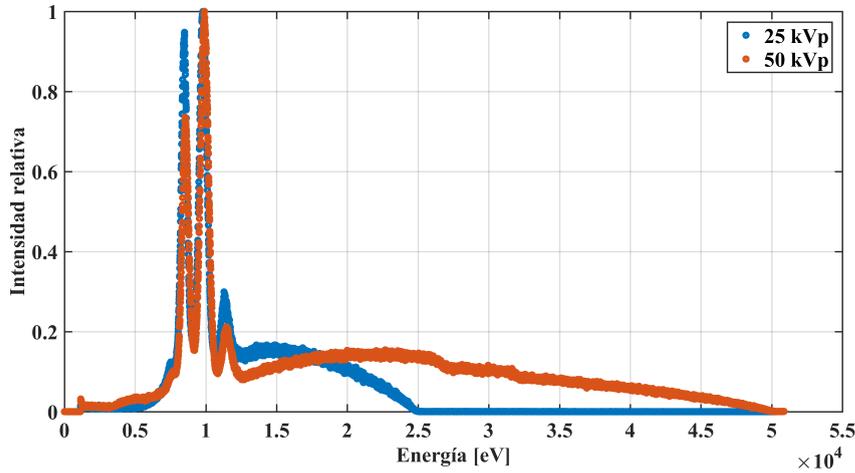


Figura 2.5: Espectros de la fuente de rayos X utilizados para la determinación del refuerzo dosimétrico en sistema de gel de Fricke dopado con nanopartículas de plata.

dosis de cada haz. Además, se debe considerar muestras del dosímetro de gel sin NPs metálicas y muestras con una concentración x de NPs.

Sin especificar ninguna técnica de lectura en particular, llamaremos R a la respuesta en función de la dosis D . Para simplificar el modelo, se considera que R es el cambio en la respuesta, es decir, que se resta el valor de la muestra no irradiada, y se restringe el análisis al rango lineal de R versus D . De esta forma, la sensibilidad del dosímetro queda descrita por la pendiente S de la recta $R = sD$ y se tendrán cuatro casos:

- Respuesta para las muestras sin NPs irradiadas por debajo del borde: $R_{0,<} = s_{0,<} D$
- Respuesta para las muestras con NPs irradiadas por debajo del borde: $R_{x,<} = s_{x,<} D$
- Respuesta para las muestras sin NPs irradiadas por encima del borde: $R_{0,>} = s_{0,>} D$
- Respuesta para las muestras con NPs irradiadas por encima del borde: $R_{x,>} = s_{x,>} D$

Así, $s_{0,<}$, $s_{x,<}$ y $s_{0,>}$ dan cuenta de la sensibilidad de cada material a la radiación mientras que $s_{x,>}$ tiene en cuenta también las contribuciones de las emisiones secundarias de los átomos que forman las NPs. Luego, el refuerzo dosimétrico DE se define como:

$$DE = R_{x,>} - R_{x,<} + \delta \quad (2.15)$$

donde δ representa una corrección debida a la posible diferencia de respuesta para el material sin NPs a las diferentes energías de irradiación, es decir:

$$\delta = R_{0,>} - R_{0,<} \quad (2.16)$$

Idealmente se debería obtener $\delta = 0$, pero dependiendo del material sensible, de las energías de cada haz y de la técnica de lectura, puede ser necesario aplicar dicha corrección.

2.4. Simulaciones Monte Carlo como método dosimétrico

Un método alternativo de cálculo de dosis, son los códigos de transporte de radiación mediante técnicas de simulación Monte Carlo (MC) [82, 83], que siendo adecuadamente validadas [84], pueden utilizarse como información de referencia para otros sistemas dosimétricos. Los cálculos de dosis obtenidos a partir de los métodos de simulación son útiles para algunas estimaciones particulares, como las contribuciones a la dispersión o

los estudios de tejido-equivalencia [85], pero las mediciones experimentales siguen siendo esenciales para obtener validaciones físicas de los resultados de las simulaciones [50].

El código PENELOPE es muy útil para el transporte de fotones y electrones con energía desde centenas de eV hasta 1 GeV, por lo que su rango de aplicación es ideal para simular los estudios realizados. En cambio, el código MCNP permite también simular el transporte de neutrones, por lo que suele ser utilizado para cálculos en reactores nucleares. A continuación se introducen estos códigos, explicando las simulaciones realizadas.

PENELOPE

El código MC PENELOPE permite simular el transporte acoplado de electrones, fotones y positrones en sistemas materiales arbitrarios, que consisten en un número de regiones homogéneas, llamadas cuerpos, limitadas por interfaces [86]. Inicialmente, se diseñó para simular la penetración y la pérdida de energía de positrones y electrones en la materia (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons in matter*), los fotones se introdujeron más tarde. El modelo de interacción adoptado y las bases de datos asociadas, permiten la simulación de transporte de electrones/positrones y fotones en el rango de energía de 50 eV a 1 GeV. En la presente tesis doctoral se utilizó la versión 2011 de este código principalmente en las tres instancias que se detallan a continuación.

Haces de fotones de megavoltaje: Se simularon irradiaciones con haces de fotones de megavoltaje emulando condiciones de irradiaciones del ámbito clínico. Para esto, la geometría de simulación se construyó a partir de la información 3D contenida en las imágenes tomográficas de los fantasmas. Esta geometría fue segmentada en vóxeles que contenían aire, agua o PMMA, de acuerdo con su índice de Hounsfield (HU)*, mediante el paquete PENEASY [87]. El tamaño de los vóxeles se definió con los tamaños de los metadatos de las imágenes DICOM. Una descripción más detallada de cómo se realizaron estas simulaciones puede encontrarse en la publicación [V].

Estudio de la tejido-equivalencia de geles dosimétricos: Se estudiaron los poderes de frenado y los coeficientes de absorción máscicos relativos al agua mediante la regla de aditividad utilizando la rutina *tables.exe* del código principal de PENELOPE [84]. Los materiales aire, agua y PMMA se tomaron de la base de datos PENELOPE, mientras que los materiales de los dosímetros de gel se definieron mediante rutinas de usuario con su correspondiente densidad máscica y composición atómica, reportadas en las Tablas 2.1 y 2.2, respectivamente. Se realizaron determinaciones experimentales de los HU por TAC en el modo de adquisición abdomen estándar, para dosímetros de gel irradiados y no irradiados, junto con muestras de agua y aluminio como referencia. Se realizaron tres estudios a energías de 80, 110 y 130 kVp. Se utilizó la configuración geométrica de la TAC y los espectros medidos con el detector Amptek, para simular el proceso de generación de imágenes con PENELOPE. Los parámetros de transporte de partículas se ajustaron a la configuración por defecto, excepto para la energía de corte que se fijó en 1 keV para fotones, electrones y positrones. En las simulaciones se realizaron 180 proyecciones angulares con un desplazamiento de 1° y estas imágenes fueron utilizadas para la reconstrucción tomográfica por medio de retroproyección filtrada. Para más detalles de la configuración experimental y de los parámetros de simulación consultar la publicación [IX].

*La escala de índice de Hounsfield (HU) es el resultado de la transformación de la escala de coeficientes de atenuación lineal de rayos X en una nueva escala en la cual el valor de atenuación del agua destilada se define como 0 HU, mientras que la radiodensidad del aire se define como -1000 HU. Así, la mayoría de los tejidos blandos están cerca de 0 HU y el hueso aproximadamente +1000 HU, dependiendo del tipo de hueso y la energía del haz de la TAC [88].

Tabla 2.1: Densidad másica de los diferentes dosímetros de gel investigados.

Tipo de gel	Densidad [g/cm ³]
Fricke	1,035 ± 0,009
PAGAT	1,038 ± 0,011
NIPAM	1,022 ± 0,008
ITABIS	1,051 ± 0,015

Tabla 2.2: Composición química, expresada en términos de fracciones de peso, de los diferentes dosímetros de gel investigados. El símbolo – indica valores por debajo de 0,00001.

Elemento	Número atómico	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
Hidrógeno	1	0,65916	0,65005	0,64992	0,64677
Carbono	6	0,00951	0,03003	0,03831	0,03047
Nitrógeno	7	0,00232	0,00884	0,00891	0,00897
Oxígeno	8	0,32809	0,31096	0,30272	0,31261
Sodio	11	0,00001	–	–	0,00161
Fósforo	15	–	0,00006	0,00060	0,00113
Azufre	16	0,00089	0,00003	0,00030	0,00003
Cloro	17	–	0,00006	0,00060	0,00060
Hierro	26	0,00001	–	–	–

Aplicaciones de teranóstica: Se simularon tanto la detección de las emisiones fluorescentes resultantes de desexcitaciones atómicas como los refuerzos dosimétricos debido a la presencia de nanopartículas metálicas. La composición de los materiales simulados se construyó con las herramientas contenidas en el paquete PENELOPE para aire, agua, PMMA y polietilenotereftalato (PET). Por otro lado, para el material plata-agua se construyeron diferentes materiales con concentraciones de plata de hasta 10,0% p/p o 959,5 mM. Para la detección de la fluorescencia emergente, se utilizó en la simulación un detector de impacto y luego se convolucionó el resultado con la respuesta en energía del detector utilizado para comparar con las mediciones experimentales. Más detalles de cómo se realizaron estas simulaciones pueden encontrarse en las publicaciones [VII] y [X].

Con el fin de comparar los resultados experimentales con los resultados de las simulaciones, es esencial determinar la intensidad de los picos de fluorescencia en relación con la intensidad de la señal producida por los fotones de dispersión, como por ejemplo contribuciones de los procesos Compton y Rayleigh. Dado que la distribución en energía de los picos de fluorescencia son prácticamente monocromáticos, la altura o la intensidad de estos picos debería depender en gran medida de la resolución en energía del detector [89]. En un detector con alta resolución en energía, los picos fluorescentes se volverían más intensos y tendrían un FWHM más pequeño. En las simulaciones, la resolución en energía del detector puede variarse y establecerse en valores arbitrarios, sin embargo en el experimento un valor fijo de resolución ya está establecido principalmente por las características del detector. Por lo tanto, se debe desarrollar alguna estrategia para compatibilizar la resolución del sistema virtual con la resolución del detector real y luego poder comparar la intensidad de los picos fluorescentes.

El FWHM en función de la energía E para los detectores como el Amptek de estado sólido utilizado, puede expresarse como:

$$\text{FWHM}(E) = 2,35 \sqrt{F w \sqrt{E}} \quad (2.17)$$

$$\text{FWHM}(E) = k \sqrt{E} \quad (2.18)$$

donde w es la energía media necesaria para producir una ionización, F es el factor de Fano y k es una constante de ajuste [89]. Para obtener una función continua del FWHM con la energía, los valores de FWHM reportados por el fabricante del detector Amptek fueron ajustados mediante la Ecuación 2.4, obteniendo un valor de $k = 2,476 \text{ eV}^{1/2}$. En la Figura 2.6 se muestran los valores de FWHM y la curva ajustada.

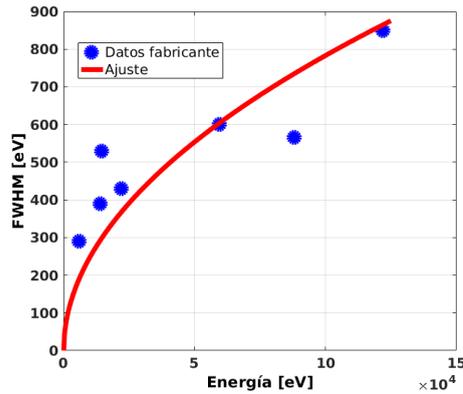


Figura 2.6: Respuesta en energía del detector Amptek CdTe. Se muestran los datos de FWHM reportados por el fabricante y la curva ajustada.

Si bien escapa a los casos estudiados en esta tesis, un análisis más minucioso de la respuesta en energía de los detectores de estado sólido debería considerar además de las fluctuaciones en la ionización, factores externos que pueden alterar la resolución global del detector [89]. Esto incluye los efectos de la electrónica asociada, como el ruido o las derivas, denotado ΔE_{elect} , con la Ecuación resulta:

$$\text{FWHM}(E) = k\sqrt{E} + \Delta E_{elect} \quad (2.19)$$

Una vez obtenida la respuesta en energía del detector real, la cuantificación obtenida con el detector virtual se ajustó a la real convolucionando la señal del detector virtual con un filtro gaussiano de la siguiente manera:

$$g(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-x^2/2\sigma^2\right) \quad (2.20)$$

con:

$$\sigma(E) = \text{FWHM}(E)/2,35 \quad (2.21)$$

Finalmente, para un espectro dado en el detector virtual $f(E)$, el espectro ajustado de acuerdo a la resolución experimental F_{real} se calculó mediante:

$$F_{real} = \int f(x)g(x - E)dx = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \int f(x) \exp\left(-(x - E)^2/2\sigma^2\right) dx \quad (2.22)$$

De acuerdo con este proceso de ajuste, se considera la dispersión en energía, pero no se tienen en cuenta otros efectos como las colas de los picos, los picos de escape y el escape por dispersión Compton. Sin embargo, estos otros efectos no son realmente significativos en el rango de energías de rayos X usado en este estudio.

MCNP

El código MCNP es un código de propósito general que permite simular el transporte de neutrones mediante técnicas MC, de allí su nombre Monte Carlo N-Particle, y puede

utilizarse para el transporte de neutrones, fotones, electrones o neutrones/fotones/electrones acoplados [90]. En esta tesis se utilizó la versión MCNP 5.0-1.6 [91] para calcular la dosis y el flujo de fotones, neutrones térmicos/epitérmicos y rápidos en el núcleo del reactor nuclear RA-0. La geometría exacta del reactor fue diseñada de acuerdo con los datos estructurales de la Comisión Nacional de Energía Atómica y cada vóxel de la geometría virtual fue asignado con el material correspondiente.

Parte del modelo generado mediante el paquete de geometría de MCNP se muestra en la Figura 2.7, en donde los tres canales de irradiación del reactor RA-0 están representados en color verde. En la figura de la izquierda se muestran las barras combustibles con ^{235}U representadas por los círculos más pequeños de color azul.

Los dosímetros se ubicaron en el canal de irradiación del centro del núcleo, mostrado en la vista lateral de la Figura 2.7, donde el flujo de neutrones es máximo. Las muestras fueron colocadas en las posiciones $\{-70; 0; 70; 140\}$ mm del eje central, en particular se muestran en la figura de la derecha las celdas de gel de Fricke dopadas con ^{10}B representadas en color azul y las muestras de gel de Fricke estándar en color rojo. El flujo neutrónico térmico promedio obtenido por simulación es $1,7 \times 10^7$ neutrones/(cm^2s) y su variación al simular también las muestras es menor al 6%. Resultados detallados del flujo neutrónico fueron reportados en la publicación [VI].

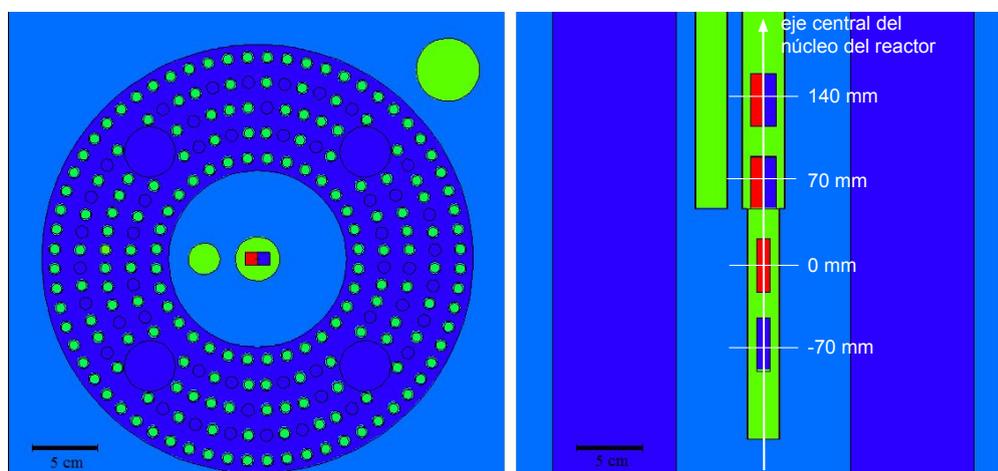


Figura 2.7: Vista superior (izquierda) y lateral (derecha) de la geometría virtual generada en MCNP del núcleo del reactor nuclear RA-0.

A partir del espectro de flujo de neutrones obtenido con la simulación, la tasa de dosis de neutrones debida al proceso de captura en ^{10}B , denotada como \dot{D}_{th} , se calculó utilizando los datos de la sección eficaz diferencial de absorción del ENDF-VI, que es la misma base de datos utilizada por el código MCNP, de acuerdo con la expresión:

$$\dot{D}_{th} = k \int \frac{N\varepsilon}{\rho} \varphi(E) \sigma(E) dE \quad (2.23)$$

donde N es la densidad atómica del isótopo ^{10}B expresada en átomos por cm^3 , ρ es la densidad másica de la muestra expresada en kg/cm^3 , $\varphi(E)$ es el flujo de neutrones discriminado en energía, $\sigma(E)$ es la sección eficaz de captura de neutrones en ^{10}B expresada en cm^2 para la energía E , ε representa los 2,31 MeV de energía liberada en la reacción de captura correspondiente y k es una constante de conversión de unidades de MeV a J.

Tanto en las simulaciones de las muestras de Fricke como en las simulaciones de las muestras de poly(HEMA) ^{10}B , se discriminó la contribución a la dosis total debido a fotones, dispersión elástica de neutrones y captura neutrónica en ^{10}B . Las simulaciones

se realizaron utilizando la tarjeta KCODE con 5×10^5 historias de fuentes por ciclo y 500 ciclos activos. Los *tallies* o contadores utilizados fueron el promedio de flujo sobre una celda (F4n), la deposición de energía (F6n) y la tarjeta FM con números especiales de reacciones MCNP para discriminar entre las diferentes contribuciones de dosis.

2.5. Método de comparación de distribuciones de dosis

Con el objetivo de validar las simulaciones MC realizadas con el código PENELOPE para haces de fotones de megavoltaje, se compararon perfiles de dosis en profundidad (*PDD*) simulados y medidos con la cámara de ionización Exradin. Para obtener una comparación cuantitativa entre los diferentes perfiles, se calculó el error relativo cuadrático medio (*MSRE*) según la siguiente expresión:

$$MSRE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{PDD_{MC}(i) - PDD_{CI}(i)}{PDD_{CI}(i)} \right)^2 \quad (2.24)$$

donde PDD_{MC} y PDD_{CI} son los perfiles obtenidos por simulación MC y a partir de mediciones con la cámara de ionización respectivamente. Con i se denota cada uno de los n puntos comparados.

Para la manipulación, comparación y visualización de datos, se desarrolló un grupo de algoritmos en MATLAB. Una sección de este código esta dedicada a los cálculos del índice Gamma, considerado una excelente herramienta para comparar las distribuciones de dosis medidas o calculadas a partir de diferentes métodos [29]. En la mayoría de los casos en los que se disponía de una simulación MC validada con datos experimentales, se utilizó la información de dosis MC como distribución de referencia para los cálculos del índice Gamma.

Los parámetros para los cálculos de Gamma fueron seleccionados de acuerdo con la resolución espacial y en dosis con la que se obtuvo cada distribución. En una geometría de irradiación simétrica, como la técnica de dos pares de campos paralelos y opuestos reportada en la publicación [V], los cálculos de Gamma se realizaron utilizando una distancia de acuerdo (DTA) de 1 mm y una diferencia de dosis (DD) del 2%.

En cuanto a la comparación numérica, Low *et al* [29] definieron el índice Gamma (γ) para un punto \mathbf{r}_i y una diferencia de dosis predefinida ΔD_i como:

$$\gamma(\mathbf{r}_i) = \min \left\{ \sqrt{\left(\frac{\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}\|}{\Delta d} \right)^2 + \left(\frac{D(\mathbf{r}_i) - D(\mathbf{r})}{\Delta D_i} \right)^2} \right\} \quad \text{para todo } \mathbf{r} \quad (2.25)$$

donde \mathbf{r} son las coordenadas espaciales en las dimensiones de interés (1D, 2D o 3D) en el análisis, $\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}\|$ es la distancia espacial entre los puntos \mathbf{r}_i y \mathbf{r} , Δd es el DTA y $D(\mathbf{r})$ representa el valor de la dosis en \mathbf{r} . Cualquier punto que tenga un $\gamma < 1$ satisface el criterio de aceptación de este método. Para cada caso estudiado, se adoptó un criterio local para el cálculo de la tolerancia a la dosis.

Vale la pena mencionar que siempre que se comparen porcentajes de aceptación del test Gamma de una misma ROI pero calculado en distintas dimensiones, mientras mayor sea la dimensión, mayor será la cantidad de puntos a explorar y por lo tanto resultará en el mismo o mayor número de puntos que la dimensión menor.

Capítulo 3

Resultados y discusiones

Este capítulo muestra los resultados más relevantes obtenidos y está estructurado en secciones de acuerdo a cada línea de investigación dentro del área de los sistemas dosimétricos avanzados para radiación ionizante.

3.1. Caracterización de sistemas dosimétricos avanzados

3.1.1. Estabilidad de la señal post-irradiación

Para la caracterización de los geles de Fricke se utilizó el modelo detallado en la Sección 2.3.3, mientras que para el estudio de los dosímetros poliméricos no fue posible aplicar este método, ya que el crecimiento de una red polimérica no se puede modelar con esa ley.

Caracterización de geles de Fricke

El material sensible del gel de Fricke fue fabricado siguiendo el protocolo descrito en la Sección 2.3.1. Con este, se rellenaron contenedores tipo estrato de 3 mm de espesor y de tamaños diferentes, $120 \times 60 \text{ mm}^2$, $120 \times 120 \text{ mm}^2$ y $100 \times 100 \text{ mm}^2$, que fueron utilizados según la geometría de irradiación para obtener diferentes distribuciones iniciales de dosis.

Algunos dosímetros fueron irradiados con un haz de fotones de 18 MV del acelerador lineal Varian 2100C, colimando el haz de fotones con bloques de Cerrobend de 50 mm de espesor. Las distribuciones de dosis iniciales generadas fueron rectangulares de $30 \times 20 \text{ mm}^2$ o $15 \times 45 \text{ mm}^2$ y circulares de 30 mm de diámetro.

El conjunto de dosímetros cuadrados de $120 \times 120 \text{ mm}^2$ fue irradiados con un haz de electrones de 12 MeV del mismo acelerador lineal, pero en este caso, se utilizaron bloques Cerrobend de 30 mm de espesor diseñados como blindaje para producir un haz colimado circular de 1 mm de diámetro. Esta configuración resultó adecuada para producir una distribución inicial de dosis puntual, imitando las condiciones iniciales de una delta de Dirac en 2D.

Se realizaron mediciones de imágenes por transmisión de luz visible de los dosímetros de gel de Fricke justo antes y periódicamente después de la irradiación con el fin de obtener la distribución de la dosis para varios tiempos después de la irradiación. Los perfiles de diferencia de densidad óptica y las distribuciones bidimensionales se calcularon mediante lo explicitado en la Sección 2.3.2.

En la Figura 3.1 se muestran imágenes de transmisión óptica de muestras de Fricke adquiridas a diferentes tiempos luego de la irradiación. Además, en la Figura 3.2 se muestran las correspondientes distribuciones de dosis, donde se puede apreciar la pérdida de información a medida que transcurre el tiempo.



Figura 3.1: Imágenes de transmisión óptica de muestras de Fricke adquiridas 45 (izquierda), 244 (centro) y 1129 (derecha) minutos después de la irradiación.

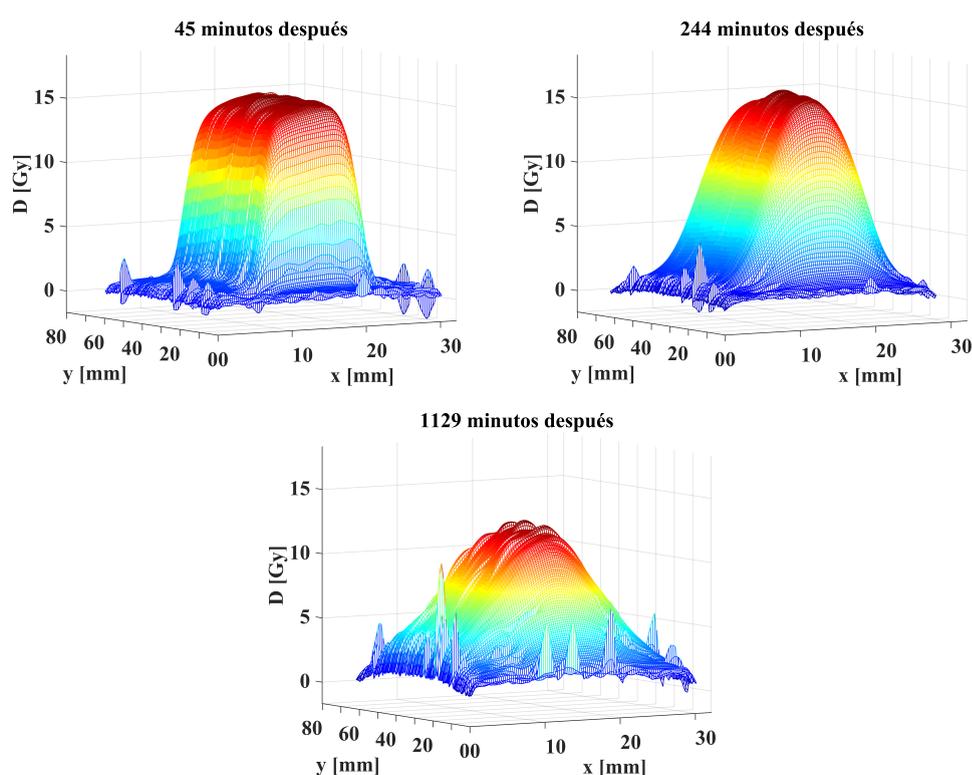


Figura 3.2: Visualización tridimensional del efecto de difusión en los dosímetros de gel de Fricke.

Para traducir la entrada de las imágenes de transmisión óptica de las muestras de gel de Fricke; el software desarrollado hace un reticulado triangular de los datos experimentales, como se muestra en la Figura 3.3. El método de mallado es capaz de redimensionar automáticamente los triángulos según los cambios de gradiente a lo largo de la imagen. Además, este algoritmo podría extenderse a las rejillas tetraédricas de información volumétrica. En la Tabla 3.1 se muestra un resumen de los valores del coeficiente de difusión obtenidos.

Los resultados obtenidos concuerdan con los reportados en bibliografía, incluso con aquellos en los que las lecturas de los dosímetros fueron realizadas por resonancia magnética [19, 44, 92, 93].

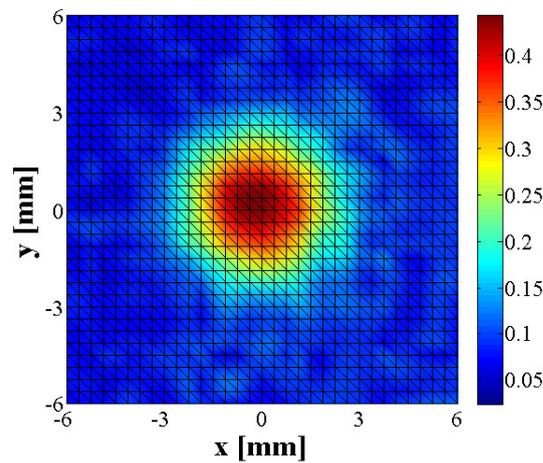


Figura 3.3: Grilla triangular sobre la señal de transmisión óptica, en unidades arbitrarias de diferencia de densidad óptica.

Tabla 3.1: Valores del coeficiente de difusión obtenidos para cada distribución inicial de dosis.

Haz de radiación	Distribución inicial de dosis	Coeficiente de difusión [mm^2/h]
Fotones	Circular	$0,68 \pm 0,02$
Fotones	Rectangular	$0,65 \pm 0,02$
Electrones	Puntual	$0,65 \pm 0,01$

Con el fin de evaluar el efecto de la difusión sobre la distribución de dosis en un caso clínico, se realizaron mediciones para un campo conformado y con intensidad modulada. La Figura 3.4 reporta las imágenes de transmisión de los dosímetros de gel de Fricke irradiados. Las imágenes fueron tomadas en dos momentos diferentes: 45 y 150 minutos después de la irradiación. En la Figura 3.5 se muestran los perfiles de dosis, junto con las medidas de referencia de la cámara de ionización.

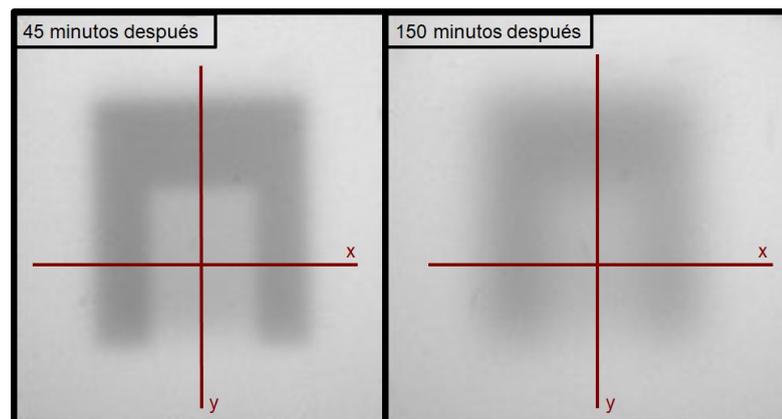


Figura 3.4: Imágenes de transmisión para el campo conformado y con intensidad modulada.

Aunque la difusión es un proceso intrínseco tridimensional, puede ser modelado introduciendo diferentes aproximaciones en la ecuación de difusión. De hecho, es habitual trabajar con enfoques que reducen el modelo a un problema lineal en una dimensión y que utilizan como datos experimentales perfiles de dosis [61, 94, 95]. Debido a la geometría inherente a la técnica de contenedores tipo estrato empleados, resulta más apropiado calcular el coeficiente de difusión mediante un enfoque bidimensional.

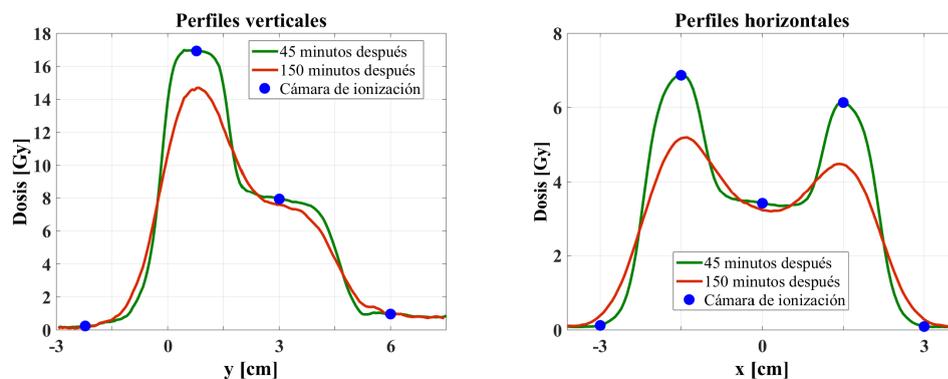


Figura 3.5: Perfiles de dosis absorbida para el campo de prueba con intensidad modulada. Las incertidumbres correspondientes son menores al 2 %.

Después de realizar varias pruebas con campos de intensidad modulada, análogos al ejemplo reportado en las figuras 3.4 y 3.5, se estableció un rango para seleccionar un tiempo óptimo entre la irradiación y el análisis óptico de los dosímetros de gel de Fricke. Tiempos dentro del rango de 30 a 50 minutos después de la irradiación de la muestra son un buen equilibrio, ya que compromete el rendimiento suficiente para obtener señal y permite implementar procedimientos viables en la práctica.

Como se muestra en la Figura 3.5, se destaca que la elección de 45 minutos entre la irradiación y la adquisición de imágenes de los estratos dosimétricos de gel de Fricke parece adecuada, ya que concuerda con los valores de referencia obtenidos a partir de las mediciones de la cámara de ionización en diferentes posiciones dentro del campo de intensidad modulada. Incluso considerando la complejidad inherente de los campos de IMRT, es notable que se encontraron excelentes acuerdos entre la dosimetría de gel de Fricke y las mediciones de la cámara de ionización para todas las posiciones donde se realizaron las comparaciones. Por otro lado, como se muestra en la Figura 3.5, esta claro que la resolución espacial de la distribución de la dosis sufre una degradación significativa dos horas después de la irradiación.

Por último cabe señalar que gracias a las propiedades de invariancia de la ecuación de difusión es posible determinar el coeficiente de difusión mediante la traslación del origen temporal, lo que permitió establecer este origen temporal como la primera adquisición por transmisión óptica luego de la irradiación.

Estabilidad post-irradiación de dosímetros poliméricos

El nuevo polímero ITABIS, cuya característica distintiva es presentar respuesta para rangos elevados de dosis y con dependencia lineal al menos hasta 1000 Gy, se encuentra ampliamente caracterizado en las publicaciones [II] y [III]. En esta subsección se muestran los resultados de los estudios referidos a la estabilidad de la señal post-irradiación de este dosímetro.

Se utilizaron dosímetros tipo estrato de 3 mm de espesor y $100 \times 100 \text{ mm}^2$, que fueron irradiados con el tubo de rayos X de kilovoltaje configurado a 48 mA y 40 kV, empleando un colimador circular de 4,5 mm de diámetro y con una tasa de dosis de 2,88 Gy/min. En la Figura 3.6 se muestra una fotografía de una muestra irradiada.

Se estudió la evolución de las diferentes áreas irradiadas en los dosímetros tipo estrato durante un periodo de 6 días. Se consideraron dos parámetros: el área proyectada de la distribución de la intensidad en cada zona irradiada a lo largo del tiempo, y el perfil ΔOD obtenido por el corte de la representación volumétrica de la ΔOD con un plano

perpendicular a la superficie del dosímetro al centro de la superficie irradiada. La Figura 3.7 muestra la evolución del área correspondiente a tres valores de dosis diferentes y la Figura 3.8 presenta los perfiles de dosis en diferentes momentos posteriores a la irradiación.

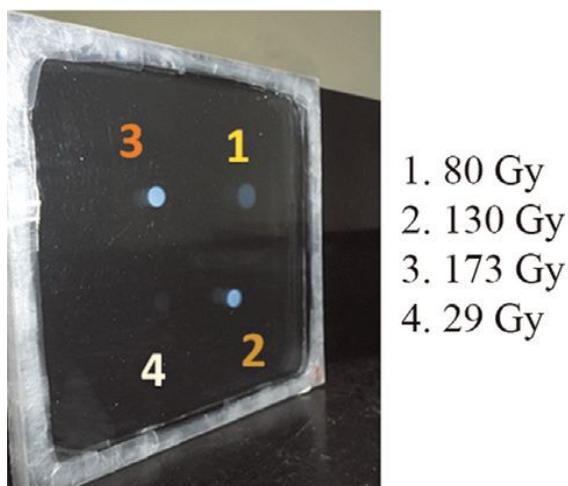


Figura 3.6: Dosímetro ITABIS en contenedor tipo estrato irradiado a diferentes dosis con colimación circular para estudios de difusión.

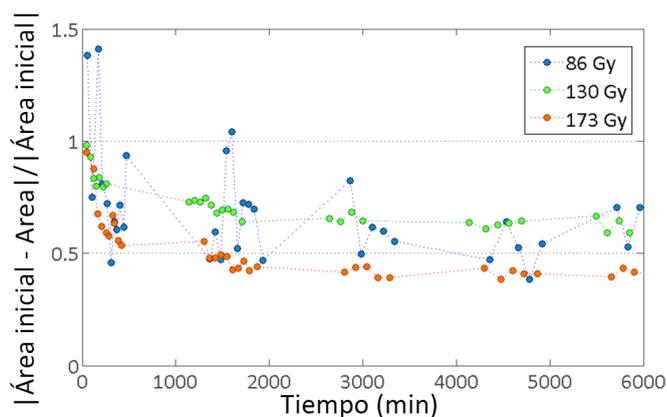


Figura 3.7: Evolución temporal del área de una zona irradiada de un dosímetro tipo estrato ITABIS irradiado con dosis de 86, 130 y 173 Gy.

Otros autores también tomaron criterios similares para estudiar los efectos de difusión [21] y dado que el crecimiento de la red polimérica no sigue el modelo de difusión aplicado al estudio de geles de Fricke, la aplicación de la formulación matemática descrita en la Sección 2.3.3 carece de sentido.

El área de la zona irradiada presentó una gran variación en los primeros 1800 minutos para los dosímetros ITABIS, después de ese tiempo no se observó ningún efecto claro dentro del tiempo ensayado. Esta tendencia de los dosímetros basados en polímeros fue descrita por varios autores, quienes reportaron que se requiere un período de estabilización inicial después de la irradiación y luego se observaron señales estables con efectos de difusión muy bajos [96, 97]. Por este motivo, se mantiene la sugerencia de realizar el análisis post irradiación de este tipo de materiales 24 horas después de la irradiación.

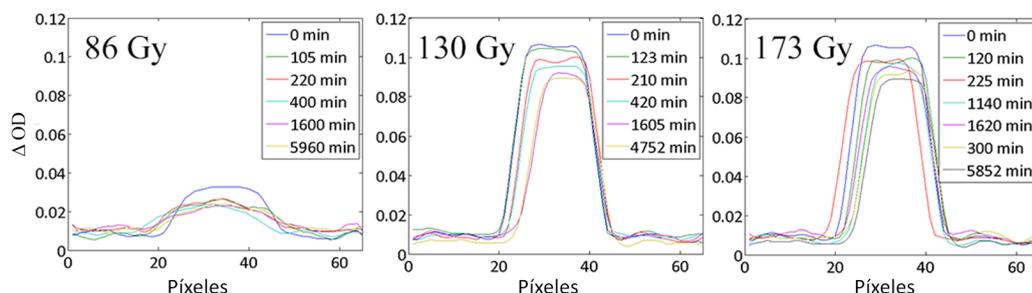


Figura 3.8: Evolución temporal de la ΔOD de una zona irradiada con una colimación de 4,5 mm de diámetro de un dosímetro ITABIS a 86, 130 y 173 Gy.

Conclusiones parciales

En esta subsección se presentó un método novedoso para lograr un enfoque bidimensional del cálculo del coeficiente de difusión mediante técnicas de elementos finitos. El método fue exitosamente adaptado y aplicado a la dosimetría de gel de Fricke por medio de estratos dosimétricos analizados por transmisión óptica.

Se propuso y desarrolló un marco específico para la implementación de algoritmos de cálculo en base a la formulación de problema inverso. El objetivo de evaluar las propiedades de difusión se cumplió satisfactoriamente modelando y resolviendo el enfoque bidimensional de la ecuación de difusión. El coeficiente de difusión para el dosímetro de gel de Fricke se determinó mediante métodos de cálculo que incluyen datos experimentales.

Por otro lado, los resultados obtenidos para el nuevo material polimérico basado en ácido itacónico ITABIS, concuerdan con lo reportado para dosímetros de gel polimérico. Para estos materiales se recomienda dejar estabilizar el material 24 horas antes de realizar la lectura post-irradiación para asegurar la estabilidad de los procesos de formación de las cadenas poliméricas.

3.1.2. Modificación de la matriz de gelatina

Con el fin de mejorar la estabilidad térmica de los dosímetros de gel, se modificó la gelatina utilizando glutaraldehído como agente entrecruzante y se evaluó la respuesta a la radiación de los dosímetros modificados. Cabe aclarar que mientras mayor sea el módulo elástico G' de un material, será más amplio el rango de temperatura en el cual mantiene inalteradas sus propiedades.

Efecto del GTA en la elasticidad de la gelatina

Se realizaron pruebas reológicas para estudiar el efecto del glutaraldehído en la elasticidad de la gelatina a diferentes temperaturas. La rampa de temperatura se estableció teniendo en cuenta la de almacenamiento de 4 °C y una temperatura máxima de 65 °C, cubriendo así un rango más amplio que las posibles variaciones de temperatura ambiente. En la Figura 3.9 se presentan los resultados reológicos correspondientes a mediciones de tres ensayos independientes para cada concentración de GTA utilizada en la síntesis. Para concentraciones de GTA de $1,5 \times 10^{-1}$ % p/v o más, la gelatina modificada no presenta un cambio de fase en el rango de temperaturas estudiado. Un análisis más detallado de la respuesta reológica de la gelatina modificada para diferentes concentraciones de GTA puede encontrarse en la publicación [IV].

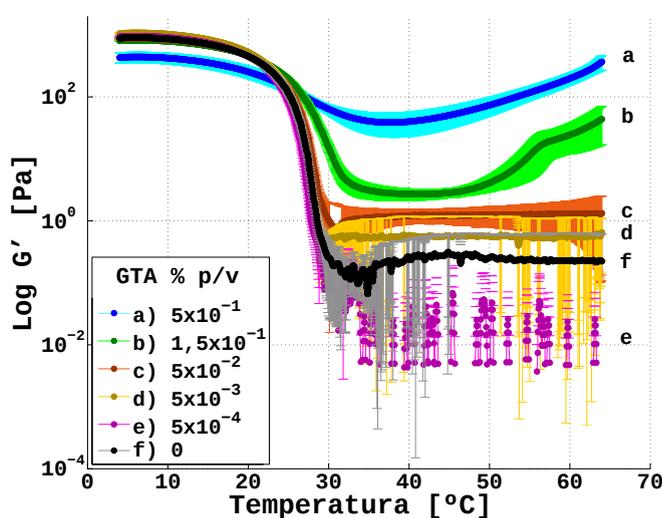


Figura 3.9: Módulo elástico G' en función de la temperatura para muestras de gelatina con diferentes concentraciones de GTA a pH 7,0.

La Figura 3.10 muestra el promedio de la $tg(\delta)$ para las diferentes concentraciones de GTA a diferentes temperaturas. Estas curvas se obtienen a partir de la relación entre el módulo viscoso y el módulo elástico G''/G' a cada temperatura. La relación entre los módulos es un criterio ampliamente utilizado para determinar si un material se comporta como un fluido o como un gel. Para temperaturas de hasta 25 °C la $tg(\delta)$ tiene el valor común para materiales viscoelásticos, mientras que a temperaturas mayores la $tg(\delta)$ aumenta indicando que los geles son muy laxos o incluso líquidos. Es decir, para temperaturas mayores a 25 °C y concentraciones de GTA mayores a 10^{-1} % p/v, se observa que la $tg(\delta)$ adopta una tendencia independientemente del valor de temperatura, lo que indica que la muestra permanece como un gel elástico.

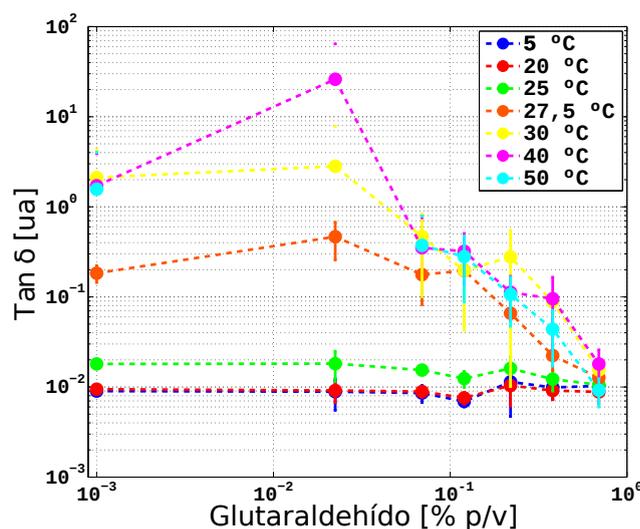


Figura 3.10: $tg(\delta)$ para gelatina con diferentes concentraciones de glutaraldehído a diferentes temperaturas.

También se realizaron pruebas reológicas para estudiar la cinética de la reacción de entrecruzamiento de la gelatina y el GTA a una temperatura constante. Este ensayo se

realizó a 37 °C, ya que esta es la temperatura utilizada en la elaboración del material sensible del dosímetro ITABIS, y con concentraciones de glutaraldehído mayores que 5×10^{-2} % p/v. Como se muestra en la Figura 3.11, la gelatina no modificada a 37 °C se comporta como un líquido viscoso, sin cambios significativos en su G' . Para concentraciones de GTA mayores a 1×10^{-1} % p/v la elasticidad aumentó hasta 2000 veces en el rango estudiado. Se observó también que al aumentar la concentración de GTA, cambia la cinética del aumento del módulo elástico, siendo progresivamente más lenta a bajas concentraciones de GTA. Por este motivo y desde un punto de vista práctico, concentraciones de GTA de 5×10^{-1} % p/v o mayores, pueden causar la gelificación antes de la homogeneización del material afectando a las propiedades dosimétricas finales.

De esta forma, se determinó que con una concentración de GTA de $1,5 \times 10^{-1}$ % p/v se logra un compromiso óptimo entre un aumento significativo en el módulo elástico para un tiempo de reacción de entrecruzamiento que permite mantener los protocolos de elaboración de los materiales sensibles de los dosímetros de gel.

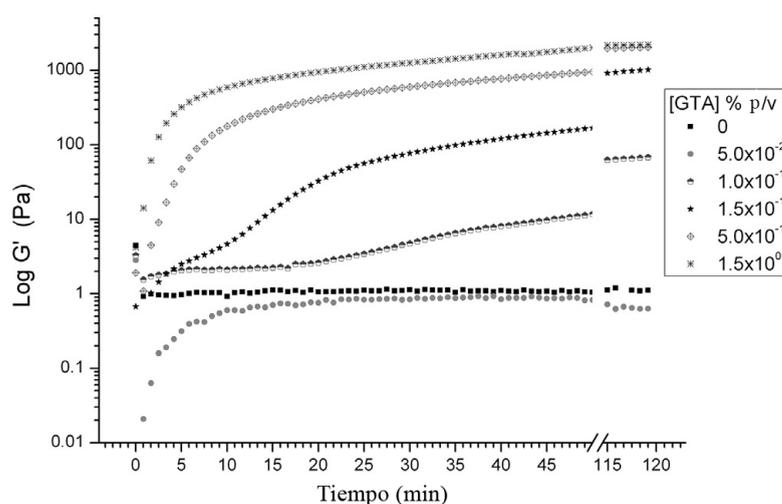


Figura 3.11: Módulo elástico en función del tiempo para muestras de gelatina con diferentes concentraciones de GTA a 37 °C.

Modelado matemático de la gelatina modificada con glutaraldehído

Se propuso un modelado matemático para profundizar el análisis de la relación entre la concentración de glutaraldehído y la elasticidad de la gelatina. En este modelo, la estructura de la gelatina después de reaccionar con el glutaraldehído consiste en dos tipos de materiales: uno es un gel físico, mantenido por interacciones no covalentes y el otro es un gel químicamente entrecruzado, mantenido por enlaces covalentes formados entre las cadenas de gelatina y glutaraldehído.

Para esto, se proponen las siguientes expresiones:

$$G'_q = C_q (f_q \varphi_0)^{xq} \quad (3.1)$$

$$G'_f = C_f (f_f \varphi_0)^{xf} \quad (3.2)$$

$$G' = G'_q + G'_f \quad (3.3)$$

donde G'_q es la contribución al módulo elástico del material por la fracción entrecruzada por el glutaraldehído, G'_f es el módulo elástico proporcionado por la matriz de gelatina no entrecruzada, C_q y C_f son constantes de proporcionalidad que de alguna manera

consideran la diferencia de energías de cada interacción, φ_0 representa la concentración de gelatina de piel de cerdo en el hidrogel, f_q y f_f son las fracciones de gelatina entrecruzadas con glutaraldehído y gelatina con interacciones sólo físicas respectivamente, que se calcularon utilizando las siguientes expresiones:

$$f_q = A - B e^{-[GTA]} \quad (3.4)$$

$$f_f + f_q = 1 \quad (3.5)$$

donde A y B son constantes calculadas a partir de la menor concentración de GTA necesaria para formar un hidrogel ($[GTA]_{min}$) y la mayor concentración posible de GTA estimada a partir de la relación entre los grupos lisina y glutaraldehído. En este modelo se supone que una molécula de glutaraldehído sólo puede interactuar con dos grupos de lisina ($[Lys]$) en la estructura proteica de la gelatina.

Con las consideraciones anteriores se obtuvo lo siguiente:

$$A = \frac{[GTA]_{min} e^{[GTA]_{min}} - \frac{[Lys]}{2} e^{[Lys]/2}}{\frac{[Lys]}{2} (e^{[GTA]_{min}} - e^{[Lys]/2})} \quad (3.6)$$

$$B = (A - 1) e^{[Lys]/2} \quad (3.7)$$

Sin embargo, dada la naturaleza del material, las concentraciones de glutaraldehído por debajo del mínimo necesario para formar un gel entrecruzado resultan en $G' = 0$ en este modelo. Una mejora a este modelo podría ser considerar el módulo viscoso de un líquido concentrado para este rango de condiciones, y otra podría ser considerar la dependencia del hidrogel físicamente entrecruzado con la temperatura. Además, el módulo elástico de los materiales con concentraciones de GTA superiores al máximo determinado por el número de grupos lisina en la estructura de la proteína no alteraría el valor de G' . Por lo tanto, matemáticamente se tiene que:

$$G' = \begin{cases} G'_f & \text{para } [GTA] < [GTA]_{min} \\ G'_f + G'_q & \text{para } [GTA]_{min} \leq [GTA] \leq \frac{[Lys]}{2} \\ G'_q & \text{para } [GTA] > \frac{[Lys]}{2} \end{cases} \quad (3.8)$$

Aunque no es un modelo riguroso, representa la base para el cálculo del módulo elástico de materiales con entrecruzamiento químico y físico, conociendo algunos datos empíricos como la concentración mínima y el número de puntos de interacción entre la matriz y el agente entrecruzante. En la Figura 3.12 se pueden observar tanto resultados experimentales como los obtenidos con el modelo matemático. Las constantes C_q , C_f , x_q y x_f se obtuvieron minimizando el *RMSE* entre datos experimentales y calculados en MATLAB. Los valores obtenidos se muestran en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2: Constantes de ajuste para el modelo propuesto obtenidas a partir de los datos experimentales.

C_q	$4,317 \times 10^3$
C_f	$5,477 \times 10^6$
x_q	1,355
x_f	1,008

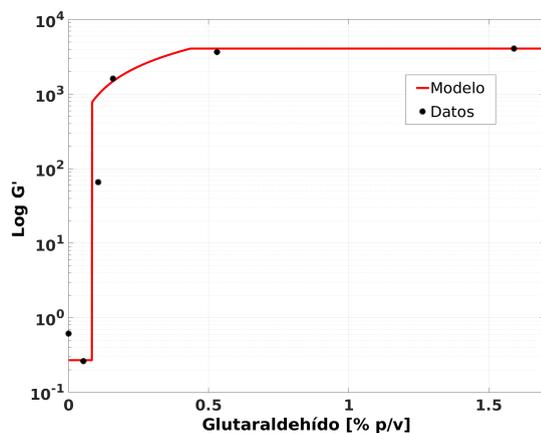


Figura 3.12: Modelo propuesto para el comportamiento del módulo elástico en función de la concentración de glutaraldehído para gelatina modificada a 37 °C y pH 7,0.

Estudio comparativo de la respuesta de dosímetros preparados con gelatina modificada y no modificada

Para este estudio, se prepararon dosímetros ITABIS usando gelatina en presencia y ausencia de glutaraldehído. Cada muestra fue irradiada con dosis de rayos X entre 0 y 300 Gy por triplicado, con el tubo de rayos X convencional operado a 44 mA y 44 kV, resultando en una tasa de dosis de $(3,02 \pm 0,01)$ Gy/min. Las muestras irradiadas con diferentes valores de dosis fueron caracterizadas por espectrofotometría UV-visible a 430 nm. La Figura 3.13 muestra el cambio de absorbancia luego de la irradiación en función de la dosis, de dosímetros con gelatina modificada y sin modificar. Como se muestra en esta figura, la pendiente que representa la sensibilidad dosimétrica disminuye cuando se modifica la gelatina con glutaraldehído. Este efecto podría deberse a la absorción por parte del GTA en la longitud de onda en la que se realizó la determinación UV-Vis. Aun así, la modificación de la matriz con GTA no posee un efecto significativo sobre la linealidad de la respuesta.

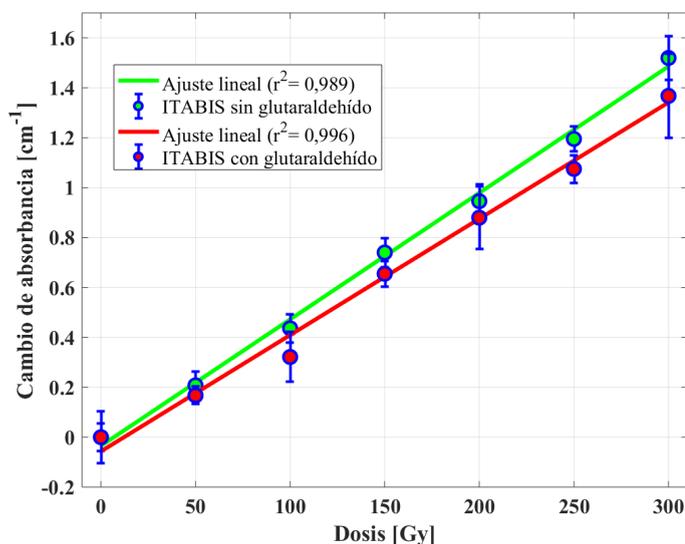


Figura 3.13: Curva dosis-respuesta para el dosímetro ITABIS con gelatina modificada y no modificada.

De acuerdo con los datos reportados en la Figura 3.13, se obtuvieron los siguientes valores de sensibilidad dosimétrica s para cada sistema:

$$s_{\text{ITABIS}} = (5,1 \pm 0,8) \times 10^{-3} \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1} \quad (3.9)$$

$$s_{\text{ITABIS-GTA}} = (4,7 \pm 0,5) \times 10^{-3} \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1} \quad (3.10)$$

De acuerdo con las incertezas de los métodos utilizados, la modificación de la gelatina no altera la respuesta del sistema dosimétrico. Además, se observa que el error en la pendiente es menor para los dosímetros ITABIS-GTA preparados con gelatina modificada, lo que puede estar asociado a una mejor estabilidad térmica de estos sistemas.

Conclusiones parciales

Se propuso un método simple, económico y que no requiere de equipamiento especializado para la modificación química de la gelatina utilizada en aplicaciones dosimétricas. En este método, la gelatina se modificó usando glutaraldehído como agente entrecruzante y se utilizó para la preparación de dosímetros. La gelatina modificada con concentraciones de GTA entre 0,15 y 0,50 % p/v presentó una mejor estabilidad térmica, un aumento de su módulo elástico de hasta 100 veces a 37 °C y tiempos de reacción convenientes para la preparación de los dosímetros. También se propuso un modelo matemático simple para calcular el módulo elástico de materiales preparados con diferentes concentraciones de gelatina y glutaraldehído. Además, se evaluó la respuesta analítica del material modificado y no modificado para el dosímetro ITABIS, obteniendo valores de sensibilidad dosimétrica sin diferencias significativas cuando se irradia con dosis de 0 a 300 Gy. El hecho de haber obtenido estos materiales con estabilidad térmica permitió realizar estudios completos de dosimetría fuera de Argentina o en aquellas situaciones en las que el historial térmico de los dosímetros no podía ser controlado de manera estricta.

3.1.3. Estudio de la tejido-equivalencia

Con el objetivo de caracterizar la tejido-equivalencia de los materiales utilizados, se evaluó la sección eficaz de ionización molecular $\sigma(E)$ mediante la aproximación de aditividad, es decir, considerando la suma de las secciones eficaces de ionización atómicas de los elementos involucrados en los compuestos o mezclas. Así, para un compuesto químico A_aB_b , cuyas moléculas están formadas por a átomos del elemento A y b átomos del elemento B , el número de electrones por molécula se obtuvo como:

$$Z_M = a Z(A) + b Z(B) \quad (3.11)$$

y la masa molar se calculó como:

$$Am_M = a Am(A) + b Am(B) \quad (3.12)$$

donde $Z(X)$ y $Am(X)$ son respectivamente el número atómico y la masa molar del elemento X . En este contexto, el modelo de *generalized oscillator strength* (GOS) [98] puede ser directamente aplicado a compuestos y mezclas, ya que los osciladores pueden pertenecer a átomos o moléculas. La energía de excitación media de un compuesto fue aproximada como la suma de los GOS atómicos de los átomos según la siguiente ecuación:

$$Z_M \ln(I_M) = \sum_j f_j Z_j \ln(I_j) \quad \text{con } Z_M = \sum_j f_j Z_j \quad (3.13)$$

Tabla 3.3: Cantidades físicas relevantes estimadas para los diferentes dosímetros de gel relativos a los valores de agua líquida.

Cantidad	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
$Z_{ef}/Z_{ef,agua}$	$0,96 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,03$
$\rho_e/\rho_{e,agua}$	$1,03 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,03$	$1,02 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,03$
I/I_{agua}	$1,00 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,02$

donde f_j e I_j indican respectivamente la cantidad de átomos por molécula y la energía media de excitación para el componente atómico j .

De manera similar, la densidad electrónica relativa ρ_e y el número atómico efectivo Z_{ef} se evaluaron mediante las relaciones [99]:

$$\rho_e = \rho N_A \left(\frac{\sum_j \alpha_j Z_j}{A_j} \right) \quad (3.14)$$

$$Z_{ef} = \left(\sum_j \alpha_j Z_j^x \right)^{1/x} \quad (3.15)$$

$$\alpha_j = \frac{(f_j Z_j/A_j)}{\sum_j (f_j Z_j/A_j)} \quad (3.16)$$

donde N_A es el número Avogadro y $x = 3, 5$ [100].

El poder de frenado es la propiedad más relevante para el estudio de la tejido-equivalencia en aplicaciones dosimétricas, mientras que el coeficiente de absorción másico μ/ρ se considera la cantidad más importante para el transporte de radiación en estudios de agua-equivalencia, en el contexto de las aplicaciones de imagenología radiológica [100]. El poder de frenado por colisión $(S/\rho)_{col}$ se calculó a partir de la fórmula de Bethe, en términos de la energía media de excitación I y teniendo en cuenta el efecto de densidad [101]. El poder de frenado radiativo $(S/\rho)_{rad}$ se calculó utilizando la expresión para el Bremsstrahlung propuesta por Seltzer & Berger [102]. Finalmente, el poder de frenado total $(S/\rho)_{tot}$ se calculó como la suma de los términos de colisión y radiativo, para los diferentes materiales, dentro del rango energético de interés. Los coeficientes de atenuación másico se calcularon mediante la regla de aditividad estándar, combinando los valores para los elementos presentes en el gel en términos de su fracción en peso. Las incertidumbres fueron evaluadas por medio de propagación de errores y se utilizó una desviación estándar para reportarlas.

Los resultados obtenidos mediante el código PENELOPE para la densidad electrónica ρ_e , el número atómico efectivo Z_{ef} y el potencial medio de excitación I , relativos al agua, en diferentes materiales dosimétricos, se muestran en la Tabla 3.3. En general, las cantidades estudiadas son similares al agua, presentando variaciones del 6% en el peor de los casos.

La Figura 3.14 muestra el coeficiente de absorción másico y el poder de frenado total para los diferentes dosímetros de gel relativos al agua, estimados por PENELOPE para diferentes energías. El poder de frenado de cada material relativo al agua, presenta una tendencia monótona con variaciones menores al 2%. El coeficiente de absorción másico de los materiales estudiados presenta mayores diferencias para energías menores a 30 keV, pero estas diferencias nunca superan el 5%. La tendencia del coeficiente de absorción en función de la energía es suave para todos los dosímetros, salvo para el caso de Fricke donde los bordes de absorción del hierro generan pequeñas fluctuaciones.

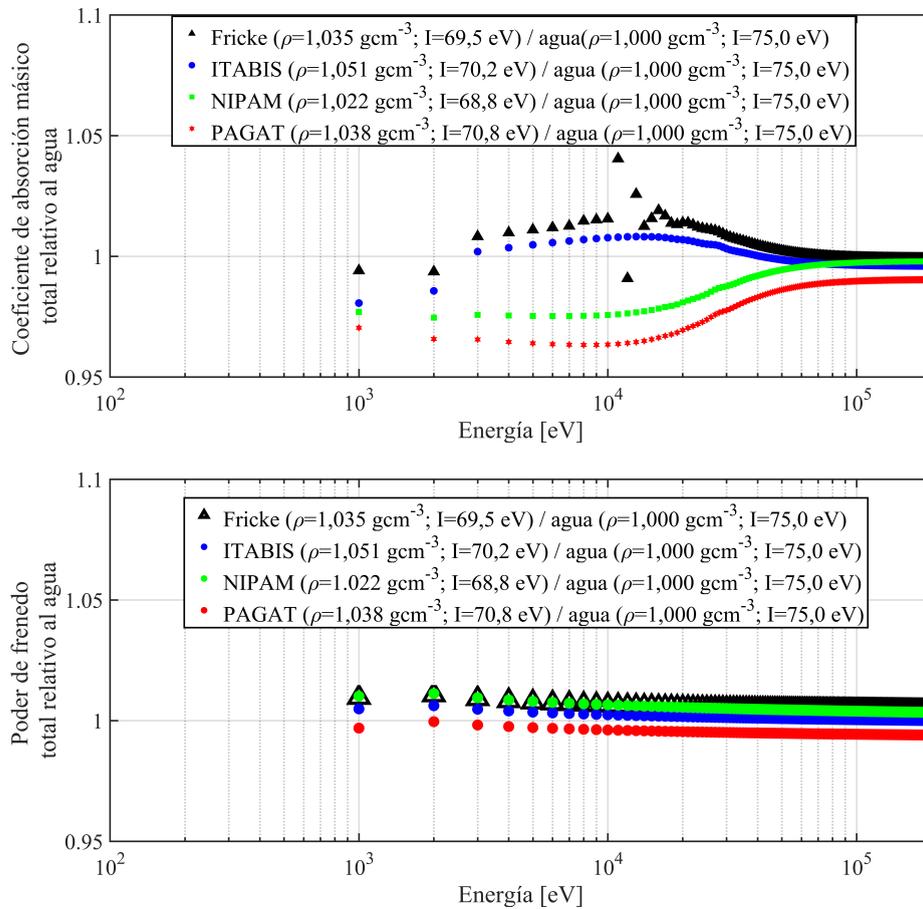


Figura 3.14: Coeficiente de absorción másico (arriba) y poder de frenado total (abajo) respecto al agua para los diferentes dosímetros de gel obtenidos mediante simulaciones MC con el código PENELOPE.

Los índices de Hounsfield (HU) se promediaron en una ROI de $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$, evitando así las paredes de los contenedores. Los resultados obtenidos para las mediciones con TAC de los dosímetros no irradiados e irradiados se muestran respectivamente en las Tablas 3.4 y 3.5, mientras que los resultados obtenidos mediante simulación MC se reportan en la Tabla 3.6. Como se puede observar, los dosímetros no irradiados presentan similitud con respecto al agua para las tres energías estudiadas, tanto para los resultados experimentales como para los obtenidos por simulación. Además, al comparar las HU de los dosímetros irradiados con respecto al agua, se comprobó que los cambios químicos inducidos por la radiación no generan cambios en las propiedades de tejido-equivalencia de estos materiales.

La aplicación de los enfoques teóricos para el cálculo de las propiedades físicas, así como las cantidades radiológicas proporcionaron estimaciones fiables para todos los dosímetros de gel estudiados. Los valores obtenidos de la densidad electrónica relativa ρ_e , el número atómico efectivo Z_{ef} , el potencial medio de excitación I , el coeficiente de absorción másico μ/ρ y el poder de frenado total $(S/\rho)_{Tot}$ presentan diferencias inferiores al 5% con respecto al agua dentro del rango de energías investigado.

Los dosímetros estudiados no presentan variaciones apreciables al ser analizados por TAC, incluso cuando los valores de dosis de las muestras se encuentran dentro del rango lineal o cercanos a la saturación cuando su respuesta es analizada por medios ópticos.

Tabla 3.4: HU experimentales relativas al agua para los diferentes dosímetros de gel sin irradiar.

kVp	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
80	$1,04 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$
110	$1,04 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,02$
130	$1,01 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,02$

Tabla 3.5: HU experimentales relativas al agua para los diferentes dosímetros de gel irradiados. La dosis a la cual se irradió cada sistema se indica entre paréntesis.

kVp	Fricke (15 Gy)	PAGAT (15 Gy)	NIPAM (15 Gy)	ITABIS (100 Gy)
80	$1,02 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,01$	$1,02 \pm 0,03$
110	$1,03 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	$1,03 \pm 0,01$	$1,03 \pm 0,03$
130	$1,02 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,03$

Tabla 3.6: HU relativas al agua para los diferentes geles dosimétricos obtenidos mediante simulación MC.

kVp	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
80	$1,03 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,07$
110	$1,03 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,06$
130	$1,01 \pm 0,04$	$1,01 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,05$	$1,03 \pm 0,04$

Durante la exploración por TAC, el uso de muestras de agua fue útil para establecer con precisión las HU correspondientes. Además, la inclusión de un material de alta densidad de electrones como el aluminio, que puede afectar de manera no despreciable la morfología de la imagen reconstruida, fue utilizada para verificar la curva de calibración de la TAC.

El uso de espectros medidos directamente como entrada para las simulaciones Monte Carlo fue esencial para reproducir las configuraciones experimentales, proporcionando así al enfoque Monte Carlo la capacidad de generar imágenes representativas de las muestras. La utilidad de la técnica MC desarrollada quedó respaldada con el acuerdo existente entre las HU relativas al agua obtenidas por MC y los enfoques experimentales.

Conclusiones parciales

Se estudiaron las propiedades de tejido-equivalencia de diferentes dosímetros de gel dentro del rango de energías empleadas en radiología. Las subrutinas dedicadas de Monte Carlo, adaptadas del código principal de PENELOPE, demostraron ser capaces de calcular las propiedades relevantes a la tejido-equivalencia de los materiales estudiados. Los estudios por TAC permitieron obtener información directa sobre las propiedades radiológicas de los dosímetros de gel dentro del marco de la radiología.

Se obtuvo una excelente concordancia entre los experimentos y las simulaciones Monte Carlo, observando desviaciones con respecto al agua inferiores al 5% para todas las propiedades investigadas. Se presentó un estudio completo y novedoso para el rango de energías de kilovoltaje, que compara cuatro materiales distintos empleados en dosimetría avanzada y presenta resultados similares obtenidos mediante dos enfoques distintos.

3.1.4. Dependencia en energía

Existen muy pocos reportes de comparaciones de respuesta de los geles dosimétricos para energías menores a 100 kV, si bien la respuesta de estos materiales ha sido ampliamente estudiada para haces de fotones de diferentes energías en el rango de megavoltage. Con el objetivo de estudiar la dependencia en energía de los geles dosimétricos,

se realizaron estudios irradiando los dosímetros con haces de fotones de energías significativamente diferentes, uno empleando el tubo de rayos X convencional operado a 44 kV y otro empleando el LINAC Novalis operado a 6 MV. De acuerdo a otros estudios [55, 103], la energía efectiva de estos haces es respectivamente 15 y 1910 kV, por lo que difieren en más de dos órdenes de magnitud.

Para minimizar las diferencias entre los haces utilizados, tanto el tubo de rayos X convencional como el LINAC, se configuraron de manera tal que las muestras fueran irradiadas con una tasa de dosis de 400 cGy/min, con diferencias del 1%. Se utilizaron muestras de dosímetros de gel de Fricke y de dosímetro polimérico PAGAT en celdas espectrofotométricas de 4,5 mL. Como técnicas de lectura, se utilizaron absorbancia óptica y MRI.

Como método de comparación de la respuesta de los dosímetros irradiados, se utilizaron ajustes lineales para cada tipo de dosímetro y para cada método de lectura, con la pendiente del ajuste lineal como parámetro representativo de la sensibilidad dosimétrica. En el caso de gel de Fricke, el rango lineal de la respuesta entre 2,5 y 17,5 Gy quedó determinado por la lectura por MRI. Para el caso de PAGAT, los ajustes lineales para ambas técnicas analíticas se llevaron a cabo entre 0 y 10 Gy.

Se definió el parámetro de sensibilidad relativa s_{rel} como la relación entre la sensibilidad a 44 kV y la sensibilidad a 6 MV según la siguiente ecuación:

$$s_{rel} = \frac{s(44 \text{ kV})}{s(6 \text{ MV})} \quad (3.17)$$

Sólo se consideraron modelos lineales, aunque otros autores sugieren métodos exponenciales para modelar la respuesta de los dosímetros de gel polimérico [104]. Como fuentes de error, se tuvieron en cuenta el posicionamiento de las muestras, las incertidumbres en la tasa de dosis y los errores inherentes a cada técnica de lectura. Las incertidumbres en las sensibilidades relativas se calcularon mediante el método de propagación de errores.

Sensibilidad de los dosímetros

La respuesta de los dosímetros de gel analizados por métodos de absorbancia óptica y por MRI se muestran en la Figura 3.15 y la Figura 3.16, respectivamente. La sensibilidad de los dosímetros se reporta en la Tabla 3.7 para cada técnica de lectura y para cada haz de fotones. Las incertidumbres de las pendientes con una confianza del 95% están representadas con líneas discontinuas. Como se puede observar, las pendientes para los haces de fotones de megavoltaje son más altas que las pendientes para los haces de fotones de kilovoltaje para ambos sistemas dosimétricos.

Cabe señalar que, aunque los dosímetros tienen un rango dinámico de dosis diferente, ambos son adecuados para la determinación de dosis absoluta en las energías de los haces de fotones utilizados. Las incertezas de los valores de s de PAGAT son en promedio 3% más altas que las de Fricke, debido principalmente al efecto de saturación dosis-respuesta a partir de alrededor de 10 Gy.

Las sensibilidades relativas obtenidas mediante las dos técnicas de lectura y para ambos dosímetros son indistinguibles entre sí dentro de las incertezas experimentales, lo que sugiere que la interacción subyacente de la radiación con la materia, es decir, aquello que se desea estudiar, es la causa de las respuestas más altas para el haz de fotones de 6 MV.

Gracias a la mayor LET en agua para haces de fotones de kilovoltaje que para haces de fotones de megavoltaje, debida principalmente a la generación de electrones secundarios, la densidad de ionización producida por los haces de kilovoltaje también es mayor. Por

lo tanto, los procesos de recombinación de los radicales a estas energías podrían ser no despreciables frente a la reacción entre los radicales formados y las moléculas de especies reactivas, las cuales explicarían la menor dosis-respuesta en los haces de fotones de kilovoltaje.

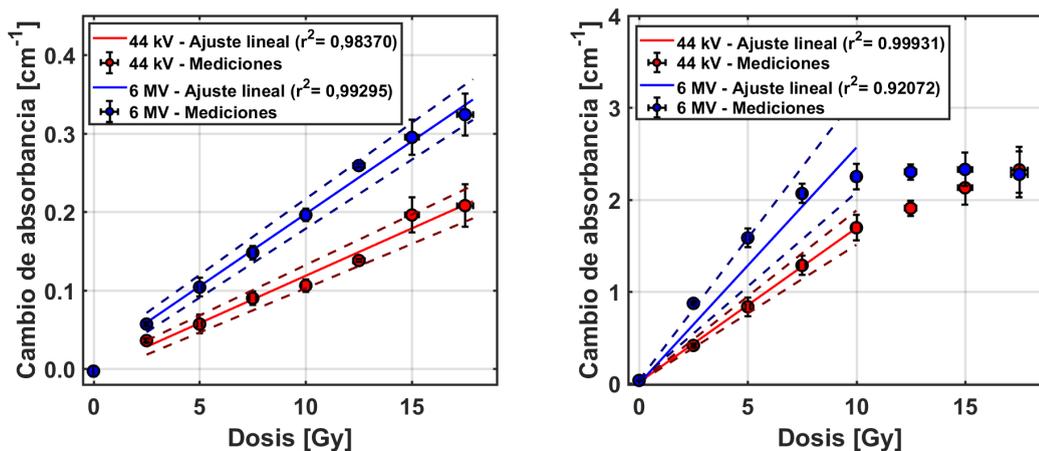


Figura 3.15: Respuesta óptica calculada mediante cambio de absorbancia para cada haz de fotones. Izquierda: Dosímetro de gel de Fricke. Derecha: Dosímetro de gel PAGAT.

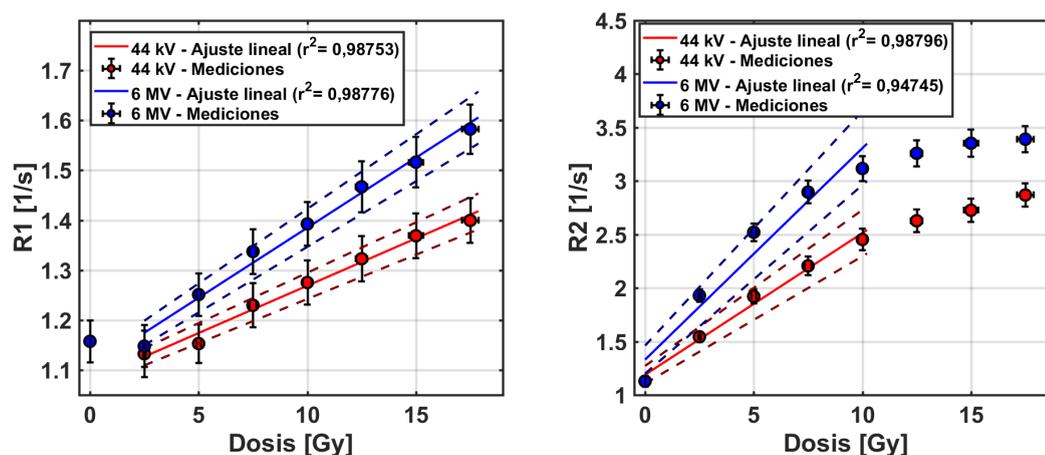


Figura 3.16: Respuesta calculada mediante ajustes exponenciales a partir de las MRI. Izquierda: Dosímetro de gel de Fricke. Derecha: Dosímetro de gel PAGAT.

Según resultados reportados en bibliografía para la solución de Fricke, el rendimiento químico de producción de iones férricos $G(Fe^{3+})$ para haces de fotones con energía media de 2000 kV puede disminuir hasta en un 90 % para haces de fotones con energía media de 40 kV [105]. A partir de los resultados obtenidos, es posible inferir que el efecto de la LET no se manifiesta de manera lineal en la respuesta del dosímetro de gel de Fricke. En el caso de los dosímetros de gel polimérico, los resultados obtenidos están de acuerdo con los reportados para haces de protones por otros autores, donde la sensibilidad del gel polimérico disminuye al aumentar la LET y la variación no es lineal [106]. Para mejorar la comprensión del fenómeno observado, se podrían realizar estudios específicos sobre la eficacia de la formación de especies químicas para diferentes LET y para cada composición dosimétrica.

Más allá de lo antes expuesto, los dosímetros de gel utilizados en este estudio tienen una respuesta cuantificable cuando se irradian a diferentes niveles de dosis con haces de fotones de kilovoltaje y megavoltaje. Además, sus sensibilidades pueden ser correlacionadas numéricamente entre sí para las técnicas de lectura más comunes.

Tabla 3.7: Sensibilidad del dosímetro de gel para cada haz de fotones y cada técnica de lectura.

Dosímetro	Lectura	Haz	$s \times 10^2$	S_{rel}
Fricke	Óptica	44 kV	$(1,21 \pm 0,16) \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	$(0,654 \pm 0,107)$
	(580 nm)	6 MV	$(1,85 \pm 0,18) \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	
	MRI	44 kV	$(1,63 \pm 0,24) \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	$(0,582 \pm 0,114)$
	(R1)	6 MV	$(2,81 \pm 0,36) \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	
PAGAT	Óptica	44 kV	$(16,76 \pm 1,87) \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	$(0,653 \pm 0,152)$
	(540 nm)	6 MV	$(25,66 \pm 5,22) \text{ cm}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	
	MRI	44 kV	$(13,24 \pm 2,69) \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	$(0,670 \pm 0,154)$
	(R2)	6 MV	$(19,77 \pm 2,14) \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$	

Conclusiones parciales

Se determinó la respuesta relativa de dos tipos de dosímetros de gel irradiados con haces de fotones de diferente calidad, cuyas energías medias están en los rangos de kilovoltaje y megavoltaje. Los resultados obtenidos indican que las respuestas a 44 kV y 6 MV son diferentes para ambos dosímetros de gel. La respuesta a 44 kV es, en promedio, el 64 % de la respuesta a 6 MV, independientemente del dosímetro de gel y de la técnica de lectura. La razón principal de esta diferencia podría estar relacionada con la transferencia lineal de energía de cada haz de fotones, que varía la densidad de ionización en las muestras irradiadas.

Aunque la dosis-respuesta resultó menor para el haz de fotones de kilovoltaje, el uso de estos dosímetros de gel no se limita a aplicaciones con fotones de energía de megavoltaje, ya que es posible determinar curvas de calibración para cada calidad de haz.

3.2. Aplicaciones en teleterapia

En esta sección se presentan dos conjuntos de resultados de determinaciones dosimétricas con sistemas avanzados en el ámbito clínico. Primero se muestra un conjunto de mediciones en una y dos dimensiones con una geometría de irradiación simple, y en segundo lugar se muestra un control de calidad tridimensional paciente-específico de un tratamiento de teleterapia pionero para tratamiento de tumores vertebrales.

3.2.1. Dosimetría 1D y 2D

El objetivo de esta sección es evaluar las capacidades de dosimetría de los dosímetros de gel para el control de calidad (QA) en tratamientos de radiación mediante haz externo de fotones. Para ello, se compararon las distribuciones de dosis del sistema de planificación del tratamiento (TPS), que realiza cálculos a partir de mediciones con cámara de ionización, con las mediciones experimentales realizadas con dosimetría de gel utilizando simulaciones MC como referencia. Los dosímetros de gel utilizados fueron BFGD y NI-PAM analizados a partir de mediciones de transmisión óptica bidimensional adquiriendo imágenes con el equipamiento descrito en la Subsección 2.3.2.

Para las irradiaciones se utilizó el acelerador lineal CLINAC 600C y para la planificación del tratamiento se utilizó el software PCRT 3D, según lo detallado en la Sección 2.1. Como contenedores del material sensible de los dosímetros de gel, se utilizaron estratos de dimensiones $10 \times 10 \times 0,3 \text{ cm}^3$ dentro de un fantoma cúbico con dimensiones interiores de $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ y un espesor de pared de 1,2 cm. El material de todos los contenedores y fantomas era PMMA.

Se aplicó una técnica de irradiación isocéntrica de cuatro campos, consistente en dos pares de campos paralelos y opuestos [66]. Cada tamaño de campo (FS) se ajustó a $30 \times 30 \text{ mm}^2$ en la superficie del fantoma, y se estableció una distancia entre la fuente y la superficie de fantoma (SSD) de 94 cm. Se seleccionó una dosis absoluta de 12 Gy en el isocentro o centro geométrico del tratamiento, resultando en 486 unidades monitor (UM) por campo. En todos los experimentos se utilizó una tasa de dosis de 320 UM/min. Para más detalles consultar la publicación [V].

Validación de la simulación MC

Fue necesario validar la simulación MC para poder utilizarla como sistema de referencia. Para esto, se realizaron mediciones con la cámara de ionización Exradin con una resolución de 0,5 mm. En la Figura 3.17 se muestran sólo algunos puntos de estas mediciones por razones de visualización. Las incertidumbres experimentales de la cámara de ionización estaban por debajo del 1%. Como puede observarse en la Figura 3.17, existe una excelente concordancia entre los perfiles de *PDD* experimentales y los simulados.

El error relativo cuadrático medio (*MSRE*) calculado mediante la Ecuación 2.24 comparando mediciones y simulaciones para FS de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ y $3 \times 3 \text{ cm}^2$ fueron respectivamente $8 \times 10^{-3} \%$ y $3 \times 10^{-3} \%$. Estos resultados demuestran y confirman la concordancia entre las simulaciones MC y los datos experimentales.

La Figura 3.17 también muestra que la contribución de dispersión para un FS más grande es mayor, lo que resulta en un porcentaje más alto de la dosis para profundidades superiores a 15 mm.

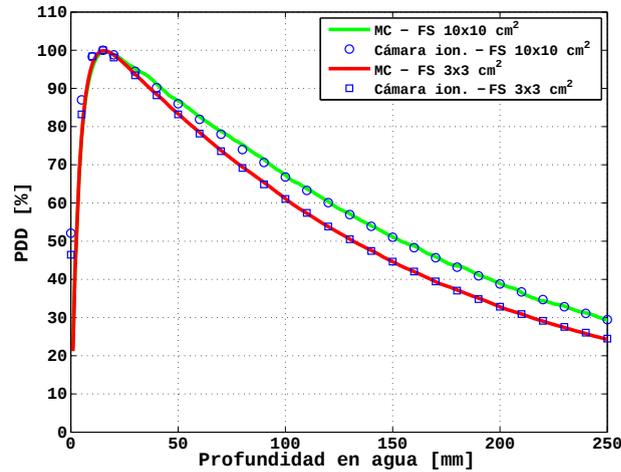


Figura 3.17: PDDs obtenidos mediante simulaciones MC y mediciones con cámara de ionización.

Distribuciones de dosis en 2D

Las distribuciones de dosis relativas en el plano central del fantoma para los cuatro sistemas dosimétricos, TPS, simulación MC, BFGD y NIPAM, se muestran en la Figura 3.18. Cada distribución de dosis se normalizó a su dosis máxima, por lo tanto las escalas de color para las cuatro imágenes son equivalentes. Esta normalización se puede realizar ya que la curva dosis-respuesta para los sistemas experimentales, BFGD y NIPAM, presentaron un comportamiento lineal entre 2 y 20 Gy. A primera vista, existe una correspondencia entre las distribuciones de dosis de los diferentes sistemas dosimétricos. No obstante, es necesario realizar un análisis cuantitativo para proporcionar una mejor interpretación de los resultados.

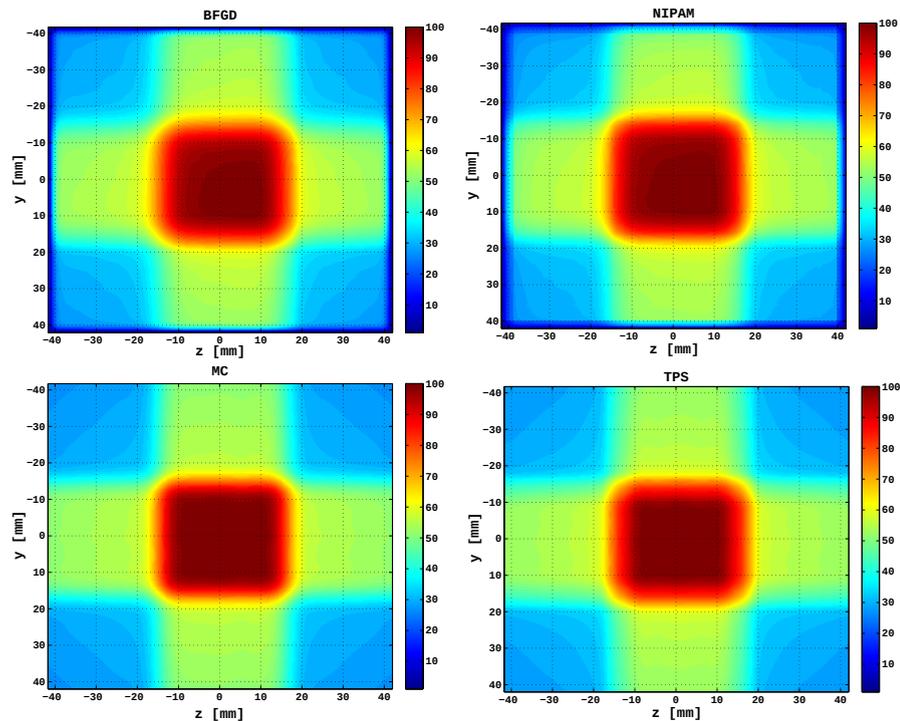


Figura 3.18: Distribuciones de dosis relativa determinadas con BFGD (arriba a la izquierda), NIPAM (arriba a la derecha), MC (abajo a la izquierda) y TPS (abajo a la derecha).

Test Gamma en 2D

Para obtener comparaciones cuantitativas, se realizó un análisis de índice Gamma (ver Ecuación 2.25) bidimensional considerando la distribución de dosis obtenida con simulación MC como referencia. Los resultados se muestran en la Figura 3.19, donde los índices Gamma inferiores a 1 se representaron en una escala de color negro a verde, y los puntos rechazados se representaron en rojo.

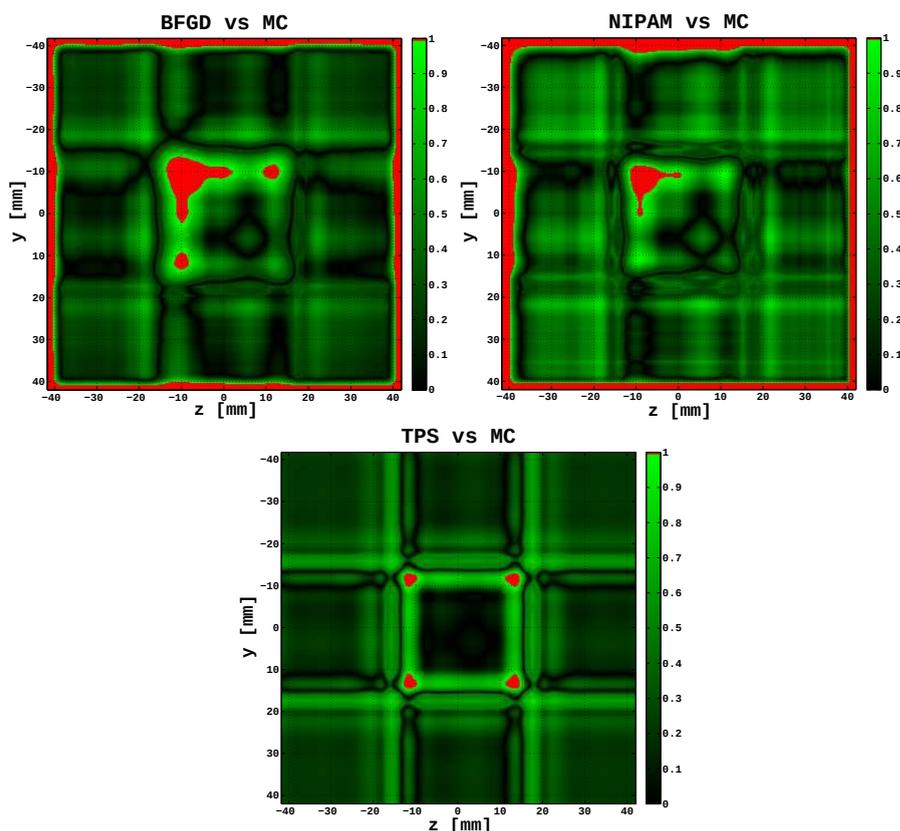


Figura 3.19: Análisis Gamma bidimensional de las distribuciones de dosis de BFGD (arriba a la izquierda), NIPAM (arriba a la derecha) y TPS (abajo) considerando como referencia la distribución de dosis obtenida con simulación MC.

Debe mencionarse que los dosímetros en los contenedores tipo estrato de $10 \times 10 \text{ cm}^2$ tienen un área sensible útil de $7 \times 7 \text{ cm}^2$ debido a que se utilizó parafilm para sellar los recipientes. Las regiones no útiles se pueden observar en color azul oscuro en los bordes de las distribuciones de dosis de la Figura 3.18 y en color rojo en los bordes de ambas distribuciones de índice Gamma de los dosímetros de gel presentadas en la Figura 3.19.

El porcentaje de puntos que cumplen con el criterio de aceptación Gamma en el área sensible útil de los dosímetros de gel, fue de 98,28 % para BFGD, 99,29 % para NIPAM y 99,62 % para TPS. Se obtuvo un mejor acuerdo entre TPS y simulaciones MC, ya que para ambos casos sólo se utilizan datos calculados.

En todos los casos, los puntos que no cumplen el criterio de aceptación Gamma corresponden a regiones de alto gradiente de dosis, donde las tolerancias podrían elevarse como hicieron otros autores [107]. En los usos clínicos típicos, donde los valores de distancia de acuerdo (DTA) y diferencia de dosis (DD) suelen ser 3 mm y 3 % respectivamente, todos los puntos del área sensible de los dosímetros satisfacen el criterio Gamma.

Las regiones rojas de BFGD y NIPAM vs MC del Gamma 2D presentadas en la Figura 3.19 indican una asimetría en ambas mediciones con dosímetros de gel. Existen diferentes

razones que podrían causar una distribución asimétrica de las dosis, siendo las principales el posicionamiento y alineación durante la irradiación, el método de preparación de los dosímetros, la preparación y naturaleza de los fantomas y contenedores de los dosímetros, los métodos analíticos utilizados para su caracterización. Debido a las características del método de síntesis de estos materiales, se obtienen sistemas homogéneos. Por lo tanto, una asimetría causada por el método de síntesis o las características de los materiales utilizados en los dosímetros, es poco probable. Además, en trabajos anteriores [I], se utilizaron los mismos métodos de preparación y análisis, pero con una configuración de irradiación diferente, en donde no se obtuvieron resultados asimétricos. En cuanto al método óptico utilizado para el análisis de los dosímetros, se aplicó el mismo método para diferentes materiales y montajes observando un comportamiento no asimétrico [II]. En consecuencia, la razón principal de la asimetría observada en este estudio debería estar relacionada con la configuración de la irradiación y una posible desalineación de los cuatro campos utilizados.

Además, con el fin de comparar las dos mediciones de dosimetría de gel, se realizó una prueba Gamma bidimensional para la distribución de dosis de BFGD utilizando la distribución de dosis de NIPAM como referencia. Los resultados de esta comparación se muestran en la Figura 3.20, donde el 99,98 % de los puntos en la región útil cumplen el criterio del índice Gamma.

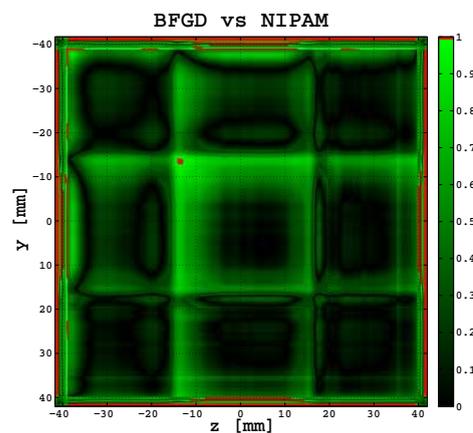


Figura 3.20: Análisis Gamma bidimensional para BFGD considerando como referencia la distribución de dosis de NIPAM.

Test Gamma en 1D

Para investigar las mayores desviaciones entre las distribuciones de dosis, se analizaron los perfiles a través de las áreas que no cumplieron con el criterio de aceptación Gamma. En la Figura 3.21 se muestra el resultado del análisis Gamma en una dimensión para los perfiles a $y = -10$ mm. En esta figura se muestran dos resultados diferentes. Por un lado, se representan los perfiles de dosis relativa de los diferentes métodos a comparar. La distribución de referencia se traza con una línea discontinua y la distribución contrastada con una línea continua. En estos perfiles, existe una región central con una dosis mayor que corresponde a la suma de las contribuciones de los cuatro campos utilizados en la irradiación de los dosímetros. En las regiones externas, principalmente está presente la contribución de dos campos, lo que resulta en una dosis relativa menor que en la región central. Además, existen regiones de alto gradiente de dosis en la superposición de los campos. Por otro lado, en estas figuras se muestran los valores del índice Gamma

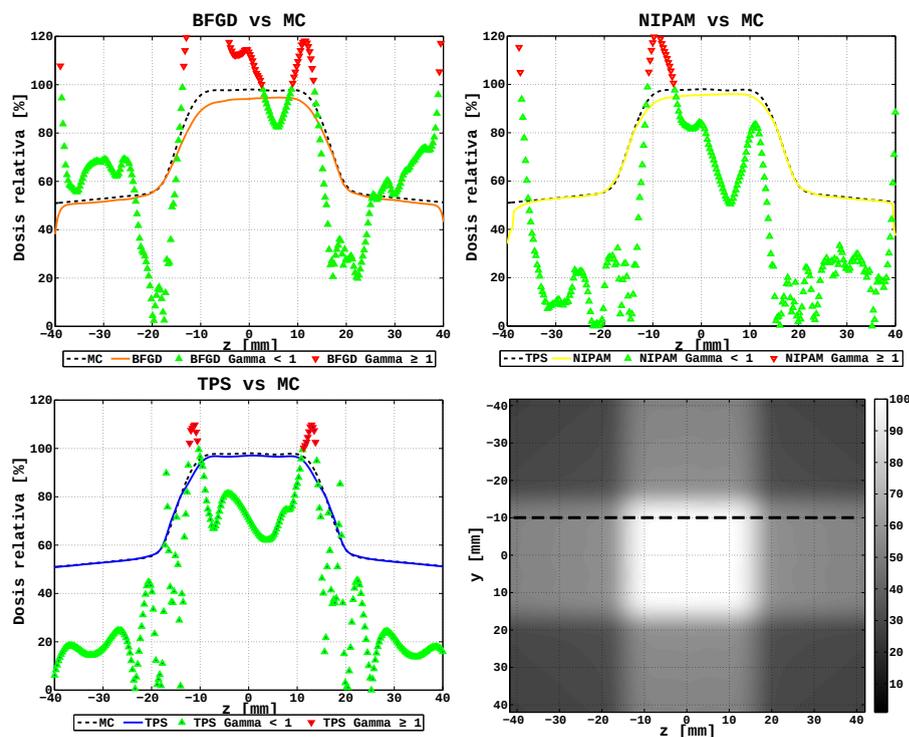


Figura 3.21: Test Gamma unidimensional para distribuciones de dosis a $y = -10$ mm de BFGD (arriba a la izquierda), NIPAM (arriba a la derecha) y TPS (abajo a la izquierda), considerando como referencia la distribución de dosis de la simulación MC. El perfil $y = -10$ mm se resaltó con una línea punteada sobre la distribución bidimensional de dosis de la simulación MC (abajo a la derecha).

representados por triángulos y multiplicados por un factor 100 para facilitar el análisis. En este caso, los puntos que cumplen con el criterio de aprobación se representan en color verde y los que no lo cumplen en color rojo.

Como puede observarse en la Figura 3.21, los valores Gamma alrededor de $z = -10$ mm son mayores que 1 para BFGD y NIPAM. El perfil Gamma de BFGD presenta un menor número de puntos aceptados (68,05 %) que el perfil Gamma de NIPAM (85,94 %). En particular, el perfil Gamma de BFGD tiene valores mayores a 1 alrededor de $z = +10$ mm, de acuerdo con la Figura 3.19. El perfil Gamma del TPS tiene una tasa de aceptación de 94,57 %, presentando puntos rechazados alrededor de $z = \pm 12$ mm, también en concordancia con el análisis Gamma bidimensional.

Con respecto a la prueba Gamma 2D entre ambas mediciones de dosimetría de gel, presentada en la Figura 3.20, sólo unos pocos puntos no satisfacen el criterio. Por lo tanto, se realizó un análisis Gamma unidimensional para $y = -13$ mm, cuyos resultados se muestran en la Figura 3.22. En este caso, la tasa de aceptación es de 98,08 % y sólo los valores de $z = -13$ mm son mayores que 1, en concordancia con los resultados del análisis Gamma bidimensional.

Para un análisis más profundo de perfiles de dosis y análisis Gama en 1D puede consultarse la publicación [V], en donde se reportan perfiles sobre el eje central, que permiten estudiar la homogeneidad de la dosis en el volumen objetivo, y perfiles fuera del eje central, que permiten estudiar regiones fuera del volumen a tratar donde puede haber órganos de riesgo.

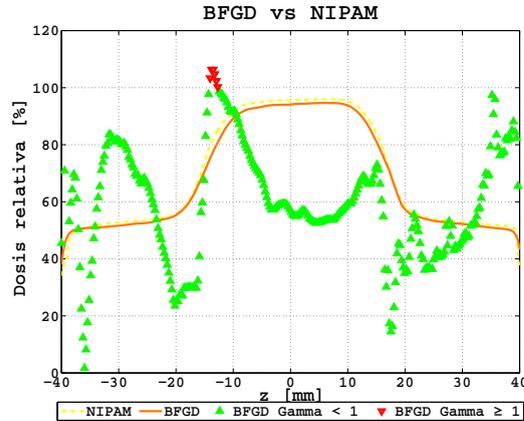


Figura 3.22: Prueba Gamma unidimensional para $y = -13$ mm de la distribución de dosis de BFGD considerando como referencia la distribución de dosis de NIPAM.

Variación de parámetros en el test Gamma 2D

En los resultados presentados anteriormente, se realizó el test Gamma de baja tolerancia, con valores de DTA de 1 mm y DD de 2%. Sin embargo, los valores típicos en el ámbito clínico son de DTA de 3 mm y DD de 3% a DTA de 3 mm y DD de 7% [107]. Por lo tanto, se realizó un análisis de sensibilidad de estos parámetros utilizando diferentes combinaciones de valores de DTA y DD. Los resultados de este análisis se resumen en la Figura 3.23 y en la Tabla 3.8.

En el análisis de variables presentado en la Figura 3.23, el conjunto de referencia de los parámetros DTA y DD se estableció en 1 mm y 2%, respectivamente. Se realizó una variación de uno de estos parámetros de un 50%, manteniendo el restante sin cambios para revelar la influencia de cada uno de ellos en el porcentaje final de puntos aceptados. Además, ambos parámetros fueron variados simultáneamente para comprobar si DTA y DD son independientes.

De los resultados de este estudio queda claro que el parámetro más influyente es el DD, y que existe una ligera combinación de efectos de la influencia de ambas variables cuando se varían simultáneamente.

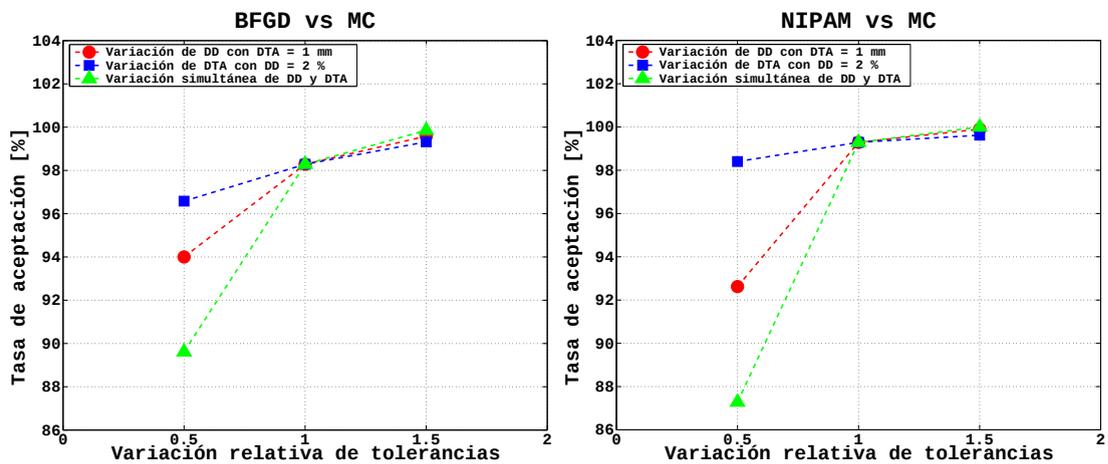


Figura 3.23: Influencia de DTA y DD en el porcentaje de puntos aceptados en un análisis Gamma bidimensional.

En los resultados para valores de DTA superiores a 1,5 mm y DD superior al 3 %, más del 99,85 % de los puntos fueron aceptados en todos los dosímetros estudiados.

El valor de DD mínimo está limitado por la incertidumbre en dosis del método analítico empleado, que se encuentra en torno a 1 o 2 %. Para DD inferiores al 1 % no es posible discriminar si hay una diferencia en los sistemas dosimétricos o si la incertidumbre de cada sistema dosimétrico resulta en valores de índices Gamma superiores a 1. Además, valores DTA inferiores a 1 mm implican el uso de menos de 4 píxeles alrededor del punto de interés, donde el ruido en el método de adquisición de imágenes podría producir una gran variación en los índices Gamma. Por estas razones y teniendo en cuenta los resultados de la Figura 3.23, el conjunto de parámetros más estricto que sigue siendo razonable es el seleccionado en el estudio comparativo: DTA de 1 mm y DD del 2 %. Este análisis de variables puede observarse para cada dosímetro en la Tabla 3.8.

Tabla 3.8: Porcentaje de puntos aceptados en el análisis del índice Gamma para diferentes valores de DTA y DD.

Distribución analizada	Distribución de referencia	DTA [mm]	DD [%]	Aceptación ($\gamma < 1$) [%]
NIPAM	MC	1	1	92,62
BFGD	MC	1	1	94,00
TPS	MC	1	1	96,43
BFGD	NIPAM	1	1	99,84
NIPAM	MC	1	2	99,29
BFGD	MC	1	2	98,28
TPS	MC	1	2	99,56
BFGD	NIPAM	1	2	99,98
NIPAM; BFGD; TPS	MC	3	3	100,00
BFGD	NIPAM	3	3	100,00

Conclusiones parciales

Se compararon mediciones dosimétricas de geles irradiados con un haz de fotones de 6 MV con simulaciones de MC y cálculos del TPS, utilizando dos tipos diferentes de dosímetros de gel, dosímetros de gel de Fricke dopado con ácido benzoico (BFGD) y un dosímetro de gel polimérico basado en NIPAM. El análisis de variables de los parámetros de tolerancia para las comparaciones mediante el índice Gamma permitió establecer valores estrictos y acordes a las técnicas de medición utilizadas, por lo que se fijó para las comparaciones, una distancia de acuerdo de 1 mm y una diferencia de dosis del 2 %.

Se observó una excelente concordancia entre los diferentes métodos, donde al menos el 98 % de los puntos analizados en cada sistema dosimétrico cumplieron con el criterio de aceptación del índice Gamma. A partir de estos resultados, se demostró que la dosimetría de gel combinada con el análisis de transmisión óptica representa una herramienta valiosa para el control de la calidad mediante detectores tejido-equivalentes. Además, dado que la dosimetría de gel es un método experimental completamente independiente, debe considerarse una herramienta potencial para las validaciones de los TPS.

Estos resultados fueron los primeros reportados en bibliografía, en comparar mediciones realizadas con dos tipos de geles dosimétricos con la planificación del tratamiento y con simulaciones MC. Para esto, se utilizaron las mismas condiciones de irradiación a las que se expone un paciente bajo tratamiento de radioterapia. Los resultados obtenidos significan una valiosa contribución para incorporar sistemas dosimétricos avanzados en controles de calidad paciente-específicos.

3.2.2. Dosimetría 3D

Con el objetivo de validar la capacidad de los sistemas dosimétricos avanzados para realizar determinaciones experimentales de energía absorbida en tres dimensiones, se realizó un control de calidad paciente-específico de un tratamiento SBRT de tumor vertebral utilizando dosímetro de gel polimérico. Este tratamiento presenta la particularidad de generar distribuciones de dosis con elevados gradientes espaciales y tiene como principal órgano de riesgo la médula ósea.

Se utilizó el dosímetro polimérico PAGAT en contenedores cúbicos cuyas dimensiones internas eran $10 \times 10 \times 10$ cm³. De las dos cubas empleadas, una sirvió para obtener una curva de calibración y la otra para realizar la irradiación con la técnica SBRT. Ambas irradiaciones se realizaron con el acelerador TrueBeam y ambos fantomas fueron analizados mediante MRI luego de la irradiación.

La curva de calibración se realizó mediante cuatro campos de 3×3 cm², de manera de generar cuatro PDDs con diferentes rangos de dosis. En la Figura 3.24 se muestran fotografías de la cuba irradiada y en la Figura 3.25 se muestra un corte axial para $z = -15$ mm del tensor de R2 obtenido luego de realizar los ajustes exponenciales correspondientes vóxel a vóxel de las imágenes de resonancia magnética.

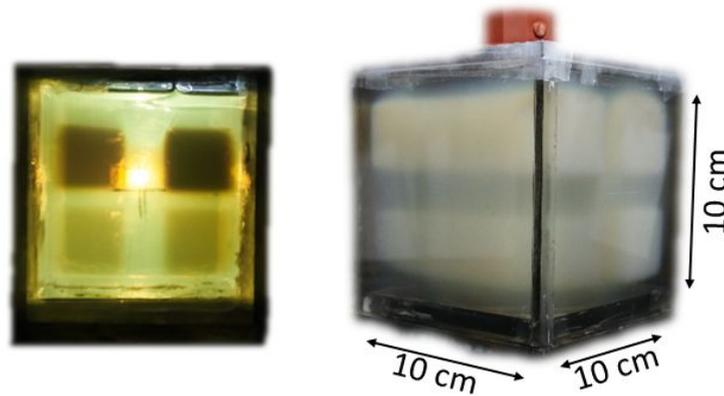


Figura 3.24: Fotografías de la cuba irradiada para la calibración de la respuesta del material sensible.

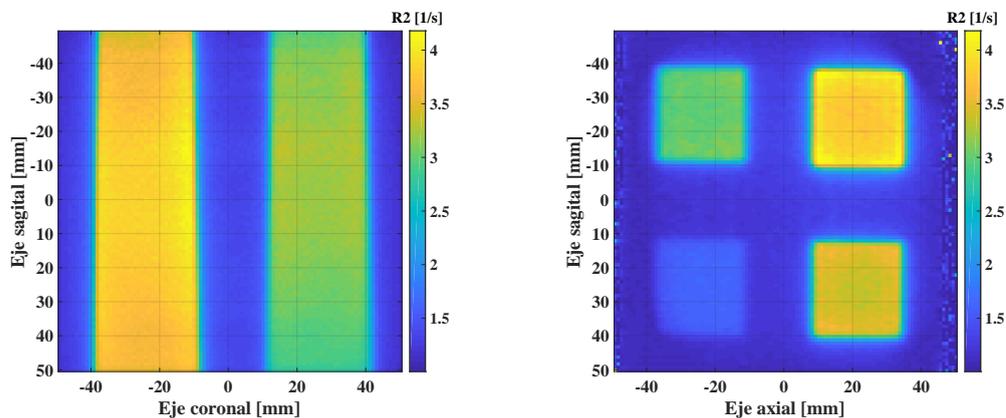


Figura 3.25: Corte axial y corte coronal del tensor R2 obtenido a partir de las imágenes de resonancia magnética.

Una vez obtenido el tensor R2 para la cuba de calibración, se promedió la ROI central de cada PDD en un área de $11 \times 11 \text{ mm}^2$ para cada profundidad y los perfiles obtenidos se graficaron en función de la dosis determinada por el TPS. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Figura 3.26, en donde se incluyó también un ajuste bi-exponencial como curva de calibración [52].

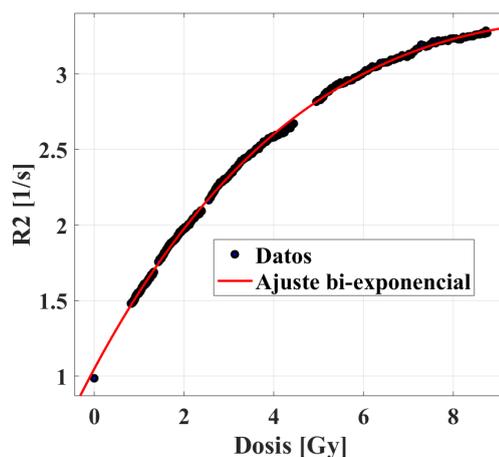


Figura 3.26: Datos obtenidos para cada PDD y ajuste para realizar la calibración de la segunda cuba.

A partir de la curva de calibración, se realizó la planificación del tratamiento en la geometría del contenedor del fantoma cúbico. Para esto, fue necesario importar la geometría de la vértebra del paciente, que se muestra a la izquierda de la Figura 3.27, a la geometría del fantoma cúbico, que se muestra a la derecha de la misma figura. El tratamiento requería una dosis total de 36,00 Gy en tres fracciones, por prescripción médica, pero al realizar la planificación en el fantoma, se fijó una dosis máxima de 7,25 Gy para optimizar el rango dinámico de la respuesta del dosímetro PAGAT.

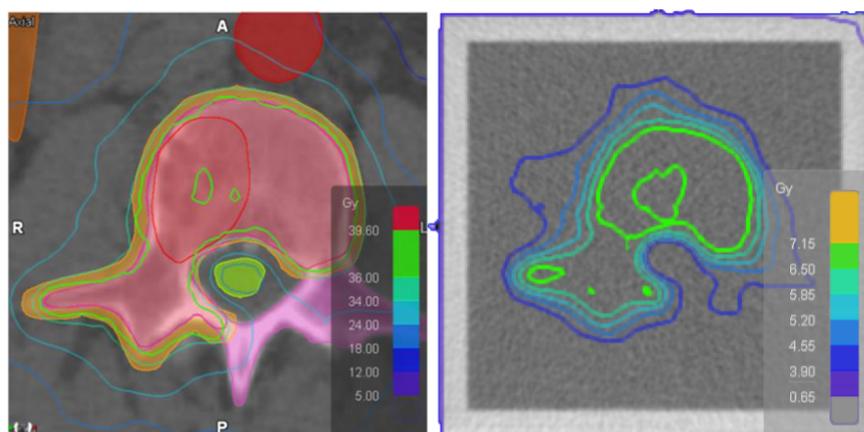


Figura 3.27: TPS del paciente (izquierda) y TPS del fantoma con la anatomía de la vértebra importada (derecha).

En la Figura 3.28 se muestran diferentes visualizaciones de la distribución de dosis del sistema de planificación y en la Figura 3.29 se muestran las mismas visualizaciones pero para la distribución de dosis obtenida mediante el dosímetro de gel. Una inspección visual indica una similitud alta entre ambas distribuciones. Sin embargo, se pueden

apreciar algunos “puntos calientes” o valores de dosis elevados en la distribución correspondiente a PAGAT. Este fenómeno se debe a que grandes gradientes de dosis generan diferentes grados de polimerización, luego la migración de monómeros en el material intenta equilibrar estas diferencias, generando como consecuencia una sobreestimación de la respuesta [43, 108].

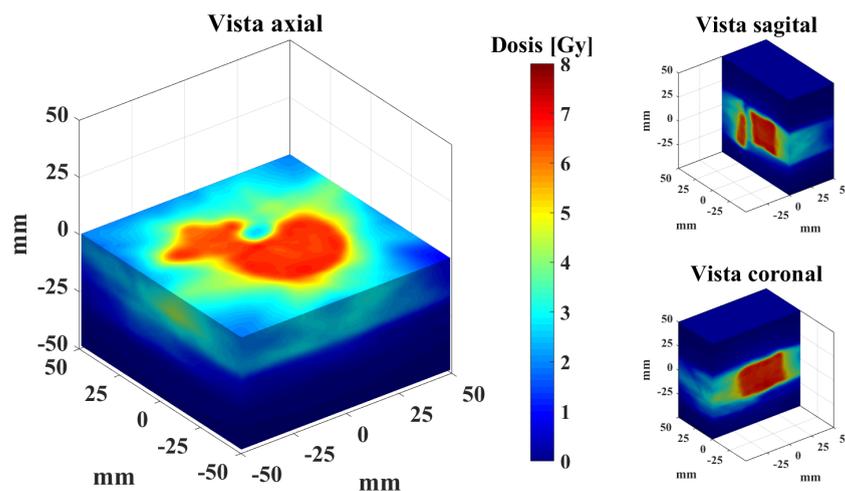


Figura 3.28: Distribución de dosis 3D del sistema de planificación de tratamiento.

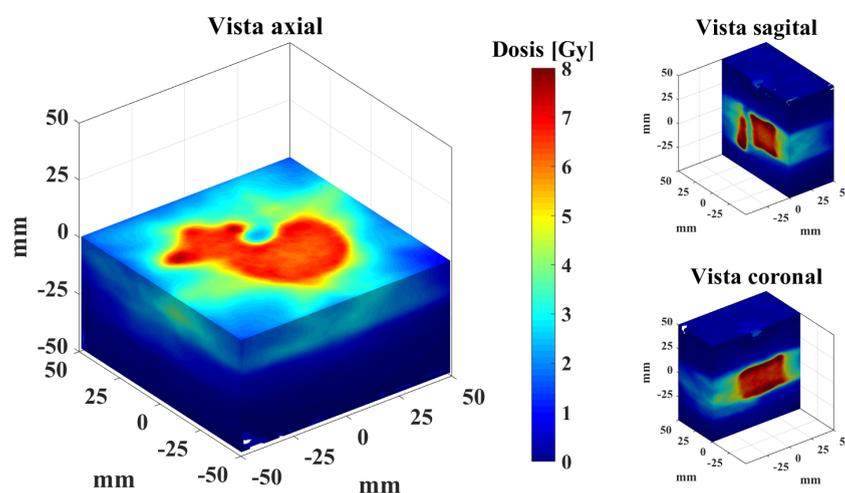


Figura 3.29: Distribución de dosis 3D obtenida experimentalmente con el gel dosimétrico.

La comparación cuantitativa de estas distribuciones de dosis se realizó mediante el índice Gamma en 3D, considerando la distribución de dosis del TPS como distribución de referencia y fijando los parámetros de tolerancia de DTA de 3 mm y de DD de 2%. Con estos parámetros se obtuvo una aceptación del 94,35%. En la Figura 3.30 se muestran visualizaciones del tensor Gamma análogas a las mostradas para las distribuciones de dosis. Se puede observar que varios puntos en las regiones externas del volumen sensible y en la región del orificio de llenado del fantoma, en donde la inhibición de la polimerización debido a la presencia de oxígeno es mayor, no satisfacen el criterio de aceptación del test Gamma. También es importante notar que muchos de los vóxeles rechazados en la

región de la vértebra, corresponden a regiones en donde la sobreestimación de la dosis del dosímetro polimérico es más pronunciada.

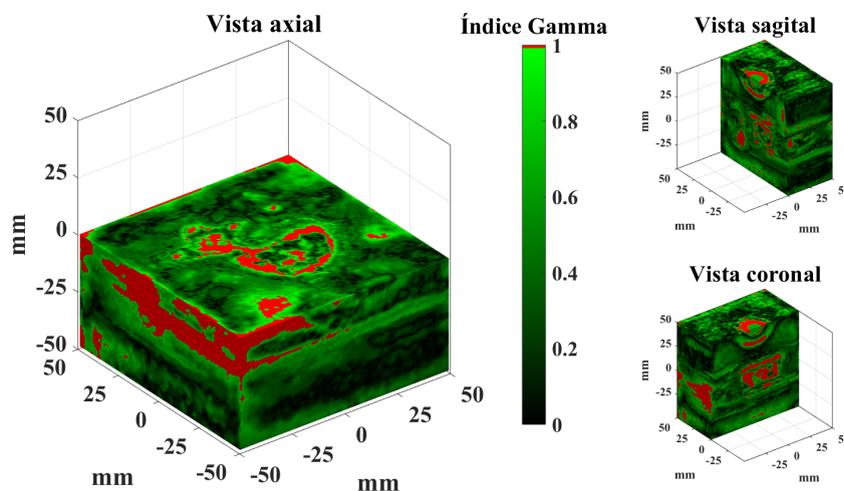


Figura 3.30: Índice Gamma 3D considerando al TPS como referencia con parámetros de tolerancia 3 mm - 2%.

Finalmente, debido a su utilidad en el ámbito clínico, se calculó el índice Gamma en 3D pero sin considerar todos aquellos vóxeles cuyo valor de dosis eran menores al 10 % del máximo, lo que permite dejar de lado en el análisis a las regiones con valores de dosis bajos. Con esta condición se obtuvo una tasa de aceptación del 90,26 %.

Conclusiones parciales

Usando el dosímetro de gel polimérico PAGAT, combinado con la técnica de lectura por MRI, se realizó un control de calidad paciente-específico en una técnica de radioterapia de vanguardia, como lo es la radioterapia estereotáctica de cuerpo para tratamiento de tumores vertebrales. La medición dosimétrica se realizó en tres dimensiones en un volumen sensible de un litro. La concordancia con el sistema de planificación tuvo una tasa de aceptación de más del 94 % de los vóxeles en el test Gamma tridimensional con parámetros de tolerancia 3 mm - 2%. Los resultados obtenidos muestran que estos sistemas dosimétricos avanzados permiten realizar mediciones experimentales en tres dimensiones en campos de radiación de alta complejidad.

Se comprobó la factibilidad de los dosímetros avanzados para realizar controles de calidad paciente-específicos en situaciones de extrema complejidad en donde no existen soluciones comerciales disponibles para las instituciones de radioterapia. Si bien el costo del material sensible en volúmenes grandes es un factor a considerar, el costo de los equipos comerciales para dosimetría tampoco es menor, por lo que las mediciones con dosimetría de gel en situaciones específicas o en controles periódicos debería ser una opción a considerar por las instituciones médicas.

3.3. Dosimetría de campos mixtos

La dosimetría para BNCT resulta muy compleja debido a la variedad de mecanismos responsables de la liberación de energía de los neutrones en la materia [109–111].

Se han desarrollado diferentes técnicas para caracterizar un campo mixto neutrón-gamma, como los dosímetros termoluminiscentes [112], detectores de trayectoria nuclear (FNTD) [113] y dosímetros de gel [62]. Un conjunto de dosímetros debe tener diferente sensibilidad a radiación γ y a neutrones para poder distinguir entre la dosis debida a cada tipo de radiación.

En el año 2000, Gambarini *et al* [62] reportaron la caracterización de haces de neutrones rápidos y epitérmicos usando estratos delgados de gel de Fricke con la adición de boro 10 (^{10}B) para aumentar la sensibilidad del gel a neutrones, debido a la alta sección eficaz de captura de neutrones térmicos.

Otro método independiente y fiable para la caracterización del campo de neutrones es el uso de hojuelas de activación [56, 57]. Dado que las reacciones fotonucleares se producen sólo por radiación γ con energías $E \geq 10$ MeV, las hojuelas metálicas sólo son activadas por neutrones en un campo mixto $n+\gamma$, donde típicamente los γ involucrados tienen una energía menor a 5 MeV. Los métodos de radioactivación se utilizan comúnmente para medir la fluencia de neutrones [114]. Un conjunto de hojuelas con diferentes umbrales suele usarse para determinar el espectro de un flujo de neutrones $\varphi(E)$, que por medio de la Ecuación 2.23 permite calcular la dosis absorbida. Los materiales más utilizados para la fabricación de las hojuelas son manganeso, cobre, plata y oro [56].

La presente sección se divide en dos partes, primero se presentan los resultados de dosimetría de campos mixtos a partir de gel de Fricke dopado con ácido bórico y en la segunda parte se presentan resultados preliminares obtenidos para el nuevo material poly(HEMA) ^{10}B .

3.3.1. Gel de Fricke dopado con ácido bórico

El método propuesto para distinguir entre diferentes componentes de la dosis en el reactor RA-0 se basa en mediciones realizadas con dosímetros de gel de Fricke y hojuelas de activación, junto con cálculos teóricos mediante transporte de radiación estocástica implementado en simulaciones con MCNP, incluyendo características geométricas y físicas exactas del reactor RA-0.

Gel de Fricke modificado para dosimetría de neutrones

Los dosímetros de gel de Fricke fueron preparados de acuerdo a lo descrito en la Sección 2.3.1. A un conjunto de estos dosímetros se les agregó 400 ppm de ^{10}B en forma de bórax, para separar la contribución de la dosis debido al aporte de neutrones y radiación gamma. Como contenedor del material sensible se utilizaron celdas espectrofométricas de $45 \times 10 \times 10$ mm³ de tamaño.

Para fines de calibración, una serie de los dosímetros de gel de Fricke dopados con ^{10}B se irradiaron con el tubo de rayos X convencional. La irradiación se realizó con una corriente del generador de 48 mA y una tensión de 40 kV a una SSD de 90 cm, resultando en una tasa de dosis media de $(34,8 \pm 0,6)$ Gy/s. Para la determinación de la tasa de dosis se utilizó la cámara de ionización PTW y la absorbancia de las muestras de gel de Fricke se midió utilizando el espectrofotómetro UNICO. La componente de la dosis absorbida debido a los neutrones térmicos D_{th} se estimó mediante la Ecuación 2.2.

Varias fuentes de incerteza pueden ser asociadas a la determinación de la tasa de dosis en los dosímetros de gel de Fricke. Entre ellas, las más relevantes son el posicionamiento

de las cubetas dentro del reactor y el método analítico óptico utilizado para la lectura de los dosímetros. Suponiendo que las variables contribuyen a los errores en la tasa de dosis de forma independiente, la incertidumbre general se obtuvo de la siguiente manera:

$$(\sigma_{Fricke})^2 = (\sigma_{posición})^2 + (\sigma_{absorbancia})^2 \quad (3.18)$$

donde *posición* se refiere al posicionamiento de las muestras dentro del canal de irradiación del reactor y *absorbancia* se refiere a la lectura de la transmisión óptica de los dosímetros y a los ajustes lineales de calibración.

Simulaciones con MCNP

Las simulaciones mediante el código MCNP se realizaron de acuerdo con lo detallado en la Sección 2.4. Para estudiar las contribuciones de los rayos gamma y los neutrones a la dosis total, se realizaron simulaciones cambiando la concentración de ^{10}B en el material de Fricke. De acuerdo con las características del reactor RA-0, se decidió que 0, 200, 400, 600 y 800 ppm de ^{10}B se utilizarían para estudiar el efecto de la componente de dosis debido a neutrones térmicos. Los resultados obtenidos por simulación MC para contribuciones de dosis debidas únicamente a la presencia de ^{10}B (D_{th}), la dosis total de neutrones y la dosis de fotones, se muestran en la Figura 3.31. Cabe mencionar que el proceso de captura neutrónica libera fragmentos, iones de litio y partículas alfa, que producen una deposición localizada de energía, típicamente en dimensiones menores al tamaño celular, siendo esta energía la responsable de la D_{th} . Además, en este proceso de captura se produce un decaimiento γ con un camino libre medio que en estos materiales es de varios centímetros, lo que genera un efecto no localizado.

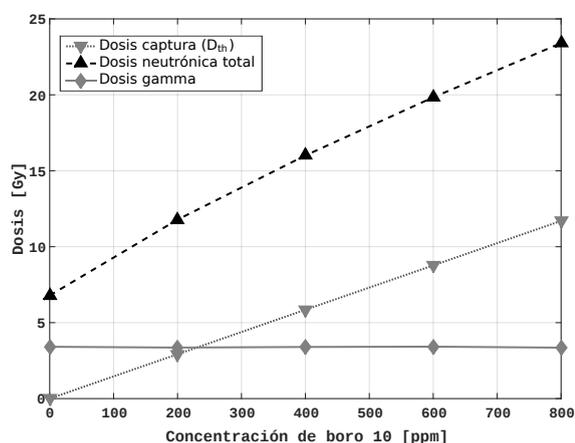


Figura 3.31: Contribuciones a la dosis total obtenidas mediante simulaciones en función de la concentración de ^{10}B . Las incertidumbres estadísticas correspondientes a estos cálculos son en promedio del 3%.

Como se puede observar, la dosis de fotones permanece constante, independientemente de la concentración de ^{10}B . El aumento de la dosis total de neutrones viene dado por la suma de la dosis total de neutrones a 0 ppm de ^{10}B y la dosis de captura neutrónica en boro para cada concentración. Además, para 400 ppm de ^{10}B la dosis debida a la captura en boro es mayor que la dosis gamma. Por este motivo se eligió esta concentración para la elaboración del dosímetro de gel de Fricke.

Caracterización del dosímetro de Fricke dopado con ^{10}B

Para verificar que la adición de boro no cambia las propiedades de absorción óptica de los dosímetros de gel de Fricke, se analizó su espectro de absorbancia. En la Figura 3.32 se muestran resultados de mediciones antes y después de la irradiación con rayos X y en el reactor nuclear. La longitud de onda de máxima absorción no se ve alterada por la presencia de boro, pero la absorción relativa entre las muestras con y sin boro es apreciable. Las curvas de calibración de los dosímetros estándar y borados irradiados con rayos X se muestran en la Figura 3.33, en donde los valores de respuesta se obtuvieron integrando el espectro de absorbancia en torno a su valor máximo para muestras irradiadas de 0 Gy a 30 Gy. Se obtuvo una relación lineal en ambos casos resultando en las funciones de ajuste $D_{\{0\text{ppm}^{10}\text{B}\}} \approx (62,5 \pm 0,6) \Delta OD_{\{0\text{ppm}^{10}\text{B}\}}$ y $D_{\{400\text{ppm}^{10}\text{B}\}} \approx (18,6 \pm 0,9) \Delta OD_{\{400\text{ppm}^{10}\text{B}\}}$, con factores de correlación lineal 0,99 y 0,98 para 0 y 400 ppm de ^{10}B .

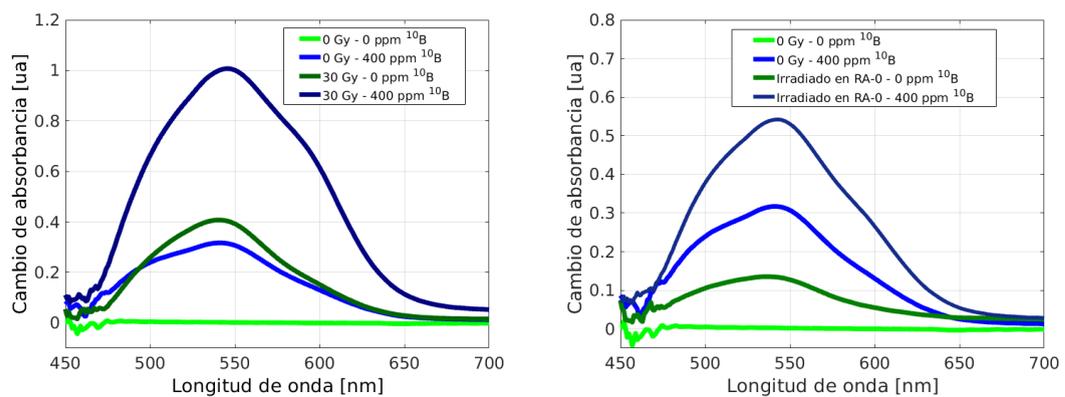


Figura 3.32: Espectros de absorción de luz visible de los dosímetros de gel de Fricke irradiados con rayos X (izquierda) y en el campo mixto del reactor nuclear (derecha).

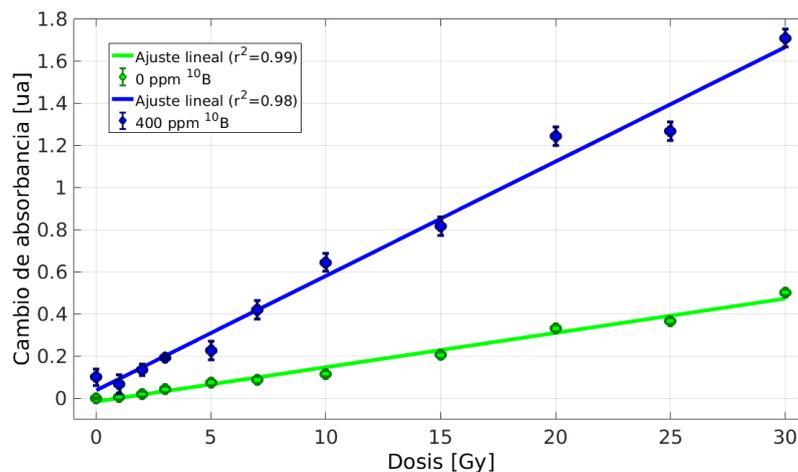


Figura 3.33: Curvas de calibración para dosímetros de gel de Fricke con y sin boro irradiados con rayos X.

Estimación de dosis neutrónica

La tasa de dosis en el núcleo del reactor se calculó con los coeficientes de sensibilidad relativos obtenidos para los dosímetros de gel de Fricke y se compararon con los valores

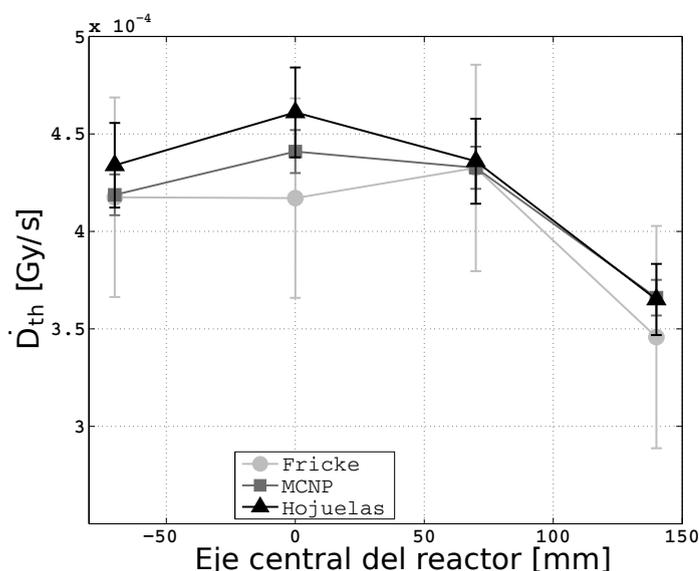


Figura 3.34: Tasa de dosis debida a la captura neutrónica en ^{10}B (\dot{D}_{th}) dentro del núcleo del RA-0, determinada con el dosímetro de gel de Fricke (círculos), hojuelas de activación (triángulos) y simulaciones en MCNP (cuadrados). Las incertidumbres corresponden a una desviación estándar.

medidos con las hojuelas de activación. Los resultados para las diferentes posiciones en el reactor se muestran en la Figura 3.34, junto con los resultados obtenidos por simulación MC.

Las mediciones realizadas con gel de Fricke concuerdan, dentro de las incertidumbres experimentales, con el cálculo teórico a partir de las mediciones de las hojuelas de activación y los resultados de MCNP. Es notable que las estimaciones de la tasa de dosis de los dosímetros de gel de Fricke, las hojuelas de activación y los cálculos MC sean estadísticamente indistinguibles dada la complejidad de los procesos involucrados. Sin embargo, se necesitan mejoras en la técnica de dosimetría de gel para mejorar la precisión de los valores medidos.

Conclusiones parciales

Se realizaron simulaciones Monte Carlo utilizando el código MCNP para obtener información diferenciada de neutrones y rayos gamma del reactor nuclear de potencia cero RA-0. Se realizaron mediciones con dosímetros de gel de Fricke, dopando algunas muestras con ^{10}B . La contribución del proceso de captura neutrónica en boro a la dosis total absorbida pudo separarse en ambos métodos. Los resultados de las simulaciones de MCNP y de la dosimetría de gel de Fricke dopado con ^{10}B concuerdan con las mediciones realizadas con hojuelas de activación.

Los dosímetros de gel de Fricke tienen un potencial prometedor para la caracterización de la componente neutrónica de neutrones térmicos de la dosis total dentro del núcleo de un reactor nuclear de potencia cero, ya que fue posible obtener mediciones y cálculos confiables sobre la tasa de dosis dentro del núcleo del reactor RA-0.

Trabajos futuros podrían mejorar la técnica de la dosimetría de gel con el objetivo de reducir incertidumbres en las mediciones de dosis neutrónica y aplicar este sistema dosimétrico a facilidades de tratamiento de pacientes mediante BNCT, donde la capacidad

tridimensional de los dosímetros de gel significaría un gran aporte a la caracterización de campos mixtos de radiación gamma y neutrones.

3.3.2. Poly(HEMA)¹⁰B

La mayoría de los sistemas de detección para neutrones posee limitaciones en el post-procesamiento de la señal y los cálculos necesarios para estimar la contribución a la dosis total absorbida debido a los eventos de captura de neutrones.

En esta subsección se propone un material novedoso y original basado en el concepto de la detección de cambios en las propiedades mecánicas de un material macroscópico, debido a la degradación de su estructura molecular como producto de la interacción de neutrones térmicos y el ¹⁰B que cumple la función de agente entrecruzante en su matriz polimérica. De esta manera, el número de neutrones capturados por ¹⁰B sería proporcional a la disminución del grado de entrecruzamiento y, en consecuencia, a la disminución del módulo elástico del material. Las principales ventajas del polímero propuesto radican en la capacidad de cuantificar selectivamente la dosis de neutrones y la similitud entre su composición atómica y la de los tejidos en tratamientos de BNCT. Para poder presentar un material novedoso es necesario primero demostrar su viabilidad como detector selectivo de neutrones y su potencialidad como sistema dosimétrico.

Interacción entre el monómero HEMA y boro

Las interacciones moleculares que originan la formación de la red polimérica entrecruzada, fueron confirmadas por resonancia magnética nuclear de protones (¹H NMR). Mediante esta técnica se determinó la interacción entre el ácido bórico y el HEMA en la red polimérica. Los estudios de ¹H NMR se realizaron con un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz, con muestras que contenían 3,6 μ L de HEMA, 1,8 mg de H₃¹⁰BO₃ o una mezcla de ambos compuestos en 1 mL de D₂O. La Figura 3.35 A) muestra las señales típicas correspondientes al desplazamiento químico de los protones de HEMA.

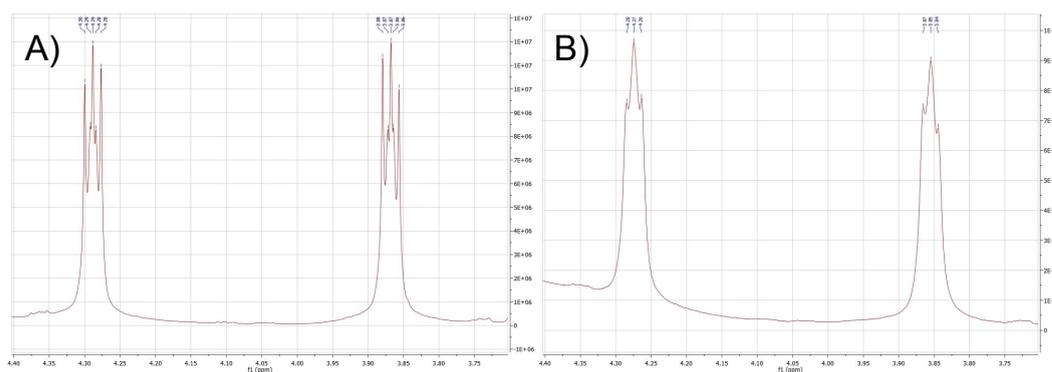


Figura 3.35: Espectroscopía ¹H NMR en la región 4,4 a 3,7 ppm de HEMA (A) y HEMA en presencia de boro (B).

Cuando se añade ácido bórico, se producen cambios en el espectro como se muestra en la Figura 3.35 B), donde las señales correspondientes a los protones mantienen el desplazamiento químico pero cambian su multiplicidad. Este cambio de multiplicidad indica una restricción conformacional de la cadena hidrocarbonada de HEMA, que después de interactuar con el boro, se ve limitada a rotar. Desafortunadamente, los protones directamente ligados a los carbonos que forman los enlaces ester-boratos son móviles y se intercambian con el solvente, por lo que no presentan una señal visible con esta técnica. De esta manera la interacción del boro con HEMA sólo puede ser confirmada mediante

los cambios en la libertad de rotación de las cadenas de HEMA indicada en los espectros de resonancia, demostrando que es factible formar una red entrecruzada entre HEMA y ^{10}B .

En la Figura 3.36 se muestra el módulo elástico G' de poly(HEMA) ^{10}B entrecruzado con diferentes concentraciones de boro, evidenciando un incremento lineal en la elasticidad con la concentración de boro por debajo de 1,5 % p/v y luego un efecto de saturación al aumentar la concentración de entrecruzante. El comportamiento observado es cualitativamente similar al observado en materiales entrecruzados con monómeros di-vinílicos o poli-vinílicos.

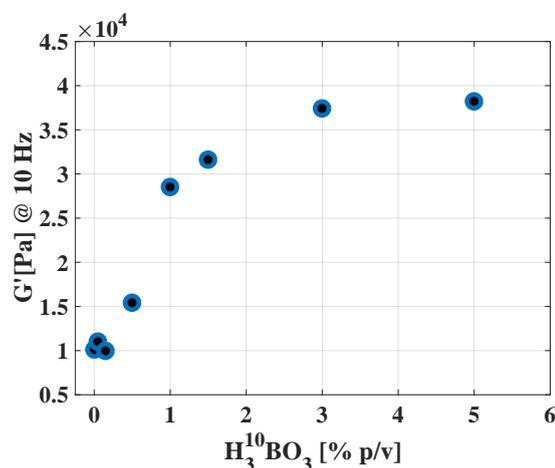


Figura 3.36: Módulo elástico a 10 Hz del polímero sintetizado para diferentes concentraciones de ácido bórico.

Respuesta a la radiación

Se irradiaron muestras de poly(HEMA) ^{10}B entrecruzadas con diferentes concentraciones de ácido bórico en el reactor nuclear RA-0 operado a una potencia de 1 W durante una hora. Los valores de G' de las muestras irradiadas para algunas concentraciones de $\text{H}_3^{10}\text{BO}_3$ se muestran en la Figura ?? para el barrido en frecuencia detallado en la Subsección 2.3.2. Si bien los módulos elásticos para las muestras irradiadas son mayores que las no irradiadas, la diferencia tiende a disminuir a medida que aumenta la concentración de ácido bórico, indicando la presencia de efectos competitivos, posiblemente relacionados con la dosis gamma y la dosis debida a captura neutrónica. Para analizar esta evidencia con mejor detalle, se evaluaron los valores de G' a 10 Hz, en donde prevalece el comportamiento del material como un sólido, relativos a las muestras no irradiadas para cada concentración de $\text{H}_3^{10}\text{BO}_3$. Los resultados se muestran en la Figura 3.38, donde se evidencian dos comportamientos opuestos, por un lado la elasticidad global de las muestras irradiadas aumenta y por otro, este efecto disminuye al aumentar la concentración de boro.

Para maximizar la sensibilidad del material a la detección de neutrones, es necesario fijar la concentración de ácido bórico en valores donde se maximice la interacción con los neutrones térmicos y permanezca estable previo a su empleo como detector, por lo que se fijó la concentración de $\text{H}_3^{10}\text{BO}_3$ en 5,00 % p/v para cumplir esas características.

Con el objetivo de evaluar si existe una respuesta al irradiar solo con rayos X, se midió el G' de muestras con 5,00 % p/v de ácido bórico irradiadas utilizando el tubo de rayos X convencional. Para ello, se tomó como parámetro indicador la eficiencia de

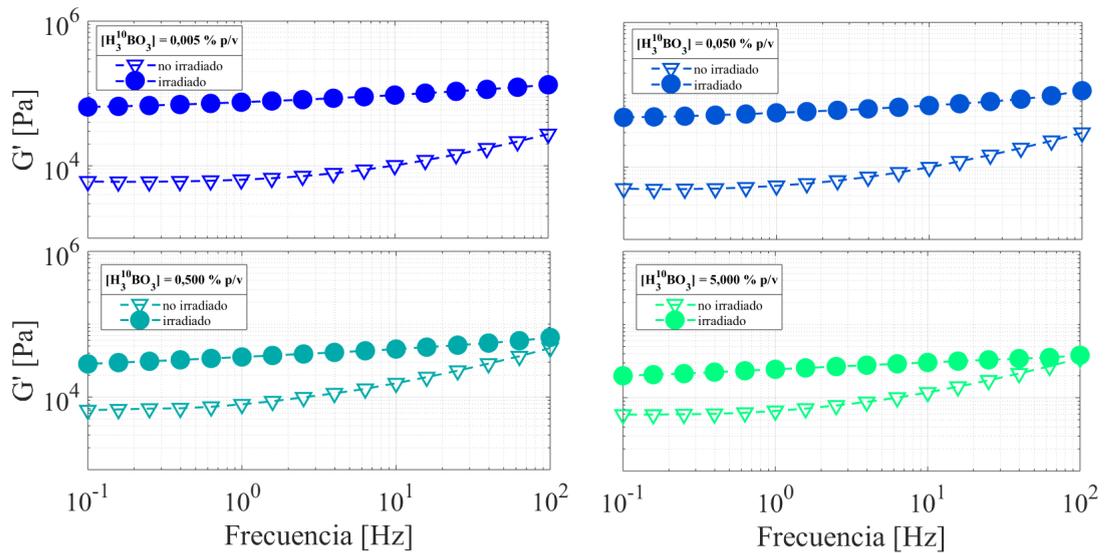


Figura 3.37: Comportamiento en frecuencia del módulo elástico para muestras irradiadas y no irradiadas a diferentes concentraciones de ácido bórico.

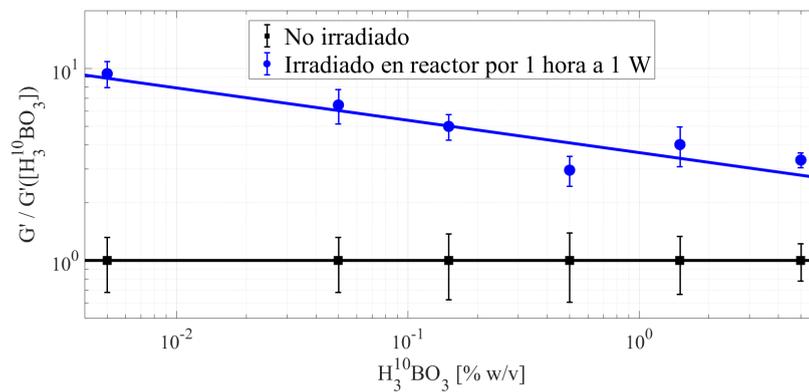


Figura 3.38: Módulo elástico relativo para muestras de poly(HEMA)¹⁰B irradiadas en campos mixtos.

síntesis (RY), determinada a partir del HEMA sin reaccionar, y los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3.39, en donde se puede observar una escasa dependencia del rendimiento de la reacción con la dosis de rayos X recibida por la muestra.

Finalmente, con el objetivo de evaluar la potencialidad del nuevo material como detector de neutrones térmicos, se lo irradió a diferentes dosis estimadas con MCNP. Los valores de G' relativos al valor del módulo elástico sin irradiar y corregidos por la eficiencia de síntesis se reportan en la Figura 3.40, en donde se observa una tendencia decreciente para G' relativo al aumentar la dosis de neutrones térmicos.

Conclusiones parciales

Se propuso y sintetizó un nuevo material a partir del entrecruzamiento de HEMA y ácido bórico, cuya estructura molecular y formación fue verificada espectroscópicamente. El nuevo material poly(HEMA)¹⁰B se sintetizó a partir de ácido bórico enriquecido en un 99 % atómico con el isótopo ¹⁰B, lo que permitió obtener un material sensible a neutrones térmicos. Los resultados demuestran la capacidad de poly(HEMA)¹⁰B para

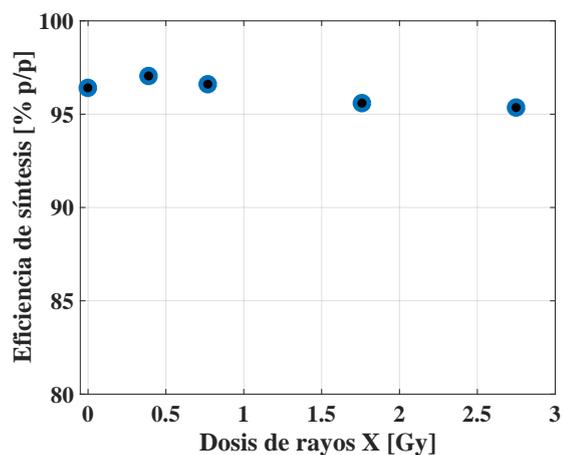


Figura 3.39: Eficiencia de síntesis para muestras irradiadas a diferentes dosis de rayos X. La concentración de $H_3^{10}BO_3$ se fijó en 5,00 % p/v.

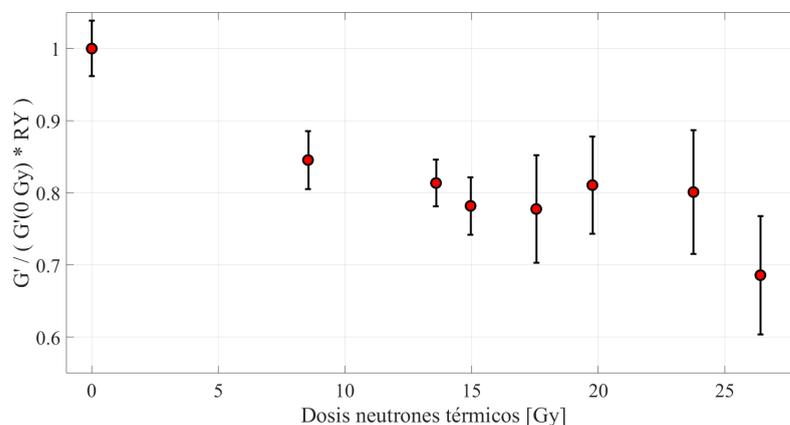


Figura 3.40: Comportamiento del módulo elástico para diferentes dosis de neutrones térmicos.

ser utilizado como dosímetro selectivo en irradiaciones de campos mixtos. Para evaluar su potencialidad como dosímetro, se prevé aumentar el número de muestras y explorar otras técnicas de caracterización del material irradiado.

3.4. Teranóstica con nanopartículas metálicas

La inclusión de la nanotecnología en la medicina ha tenido un gran impacto e interés en los últimos años [115, 116]. Las nanopartículas de metales nobles tienen un interés particular en la biomedicina debido a su número atómico alto en comparación con los tejidos blandos, lo que permite detectar los rayos X característicos fuera del cuerpo [117]. Debido a la emisión fluorescente producto de excitaciones en las nanopartículas metálicas irradiadas por los rayos X incidentes, es posible determinar la ubicación de las nanopartículas y la distribución espacial dentro de un volumen irradiado [118], mejorando así las prácticas médicas al aumentar el contraste de la imagen [119] y producir un aumento local de la dosis [24, 25].

El conocimiento preciso de los efectos dosimétricos debidos a la presencia de nanopartículas se hace obligatorio antes de considerar su implementación en aplicaciones radiológicas, y para ello la dosimetría de gel representa una herramienta prometedora.

Durante el proceso de síntesis de nanopartículas metálicas, el uso de estabilizadores juega un papel importante en el control de la formación de las mismas [120], que también proporciona cierto grado de compatibilidad con los materiales dosimétricos típicos. Por otro lado, la adición de sales y partículas inorgánicas podrían hacer que los dosímetros de gel se vuelvan inestables y la compatibilización de las nanopartículas con el material dosimétrico debe ser considerada en el diseño del material. En consecuencia, es necesario desarrollar métodos de síntesis verdes que no requieran de agentes estabilizantes adicionales y que permitan obtener nanopartículas (NPs) estables. Para esto se propuso la síntesis de NPs de Ag en la gelatina de piel porcina detallada en la Subsección 2.3.5.

3.4.1. Nanopartículas para dosimetría avanzada

La caracterización del producto de síntesis de NPs de Ag, se realizó describiendo la distribución de tamaño de las NPs obtenidas y evaluando si el método de integración con los dosímetros de gel de Fricke tiene alguna influencia sobre las mismas.

Producto de reacción y proceso de purificación

Para estudiar el producto de la reacción, se realizó un análisis DLS y los resultados obtenidos se muestran en la Figura 3.41. La distribución de tamaño de las estructuras

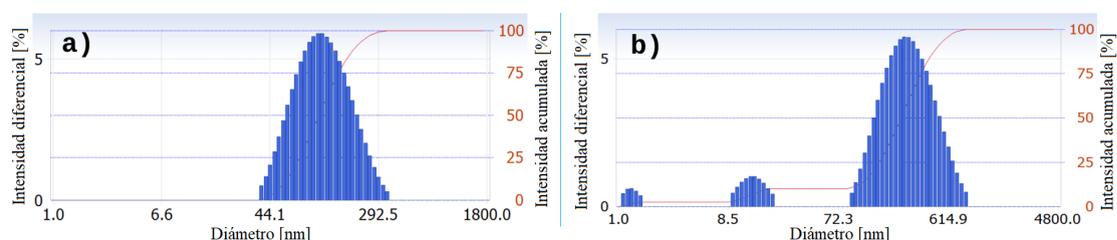


Figura 3.41: Resultados del estudio por DLS para la síntesis de NPs a partir de 50 mM de AgNO_3 y 48 mM de gelatina con un tiempo de reacción de 15 horas (a), y para la muestra equivalente pero sin nitrato de plata (b).

del complejo gelatina-plata en un producto de reacción típico, obtenido con 150 mM de AgNO_3 , 48 mM de gelatina y 15 horas de reacción, puede observarse en esta figura, presentando una distribución monomodal con un índice de polidispersidad de 0,22, un tamaño medio de 120,4 nm, una desviación estándar de 57,8 nm y un tamaño máximo de 317,8 nm. Para investigar si existe una interacción entre la gelatina y la sal de nitrato de plata o NPs de Ag, se realizó una mezcla de reacción bajo condiciones equivalentes

pero sin nitrato de plata. El DLS de este producto de reacción presenta una distribución multimodal con un índice de polidispersidad de 0,31, una distribución de tamaño medio dominante centrada en 311,8 nm, una desviación estándar de 155,2 nm y un tamaño máximo de 843,5 nm. Vale la pena mencionar que las distribuciones multimodales no son medidas con precisión por DLS, pero pueden proporcionar información sobre la estabilización y la compleja estructura macromolecular formada en presencia de nitrato de plata. El estudio por DLS indica que el complejo nitrato de plata/gelatina, permite obtener un sistema estable con una distribución monomodal con las características necesarias para controlar el proceso de formación de las NPs.

Las NPs pueden estabilizarse y modificarse con polímeros o compuestos orgánicos para tener una mejor biocompatibilidad para aplicaciones de radioterapia, mientras que las sales o cationes metálicos no son capaces de funcionar [121, 122]. Además, en la dosimetría de gel, el uso de AgNO_3 está restringido para algunos materiales como el gel de Fricke, ya que los iones de plata pueden oxidar los iones Fe^{+2} y luego modificar las propiedades ópticas del dosímetro junto con el contenido de material radiosensible. En la Figura 3.42 se comparan los dosímetros de gel de Fricke preparados directamente a partir de la mezcla de reacción que contiene NPs de Ag e iones de plata, con los dosímetros preparados con el producto de reacción dializado. Claramente, el uso de sales de plata tiene un efecto severo sobre el material Fricke gel, como se observa en la Figura 3.42 E. Por otro lado, los dosímetros preparados con la solución dializada, presentados en la Figura 3.42 C, tienen un color ligeramente más oscuro debido a la naturaleza óptica de la suspensión de nanopartículas, pero no hay evidencia de una reacción en la mezcla. Por

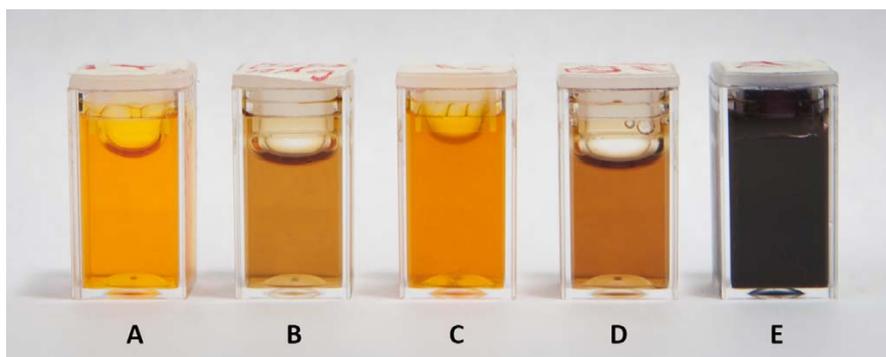


Figura 3.42: A) Dosímetro de BFGD, B) NPs de Ag dializadas, C) BFGD dopado con NPs de Ag D) producto de reacción de AgNO_3 y gelatina, E) dosímetro de BFGD dopado con el producto de reacción de AgNO_3 y gelatina.

esto, fue necesario implementar un proceso de purificación y eliminar la sal inorgánica remanente, obteniendo un producto adecuado para aplicaciones en dosimetría de gel.

El proceso propuesto consistió en una diálisis y posterior liofilización del producto de síntesis. Para comprobar si la distribución de tamaño no fue modificada por estos procesos de purificación, se midieron los tamaños medios de las NPs del producto de reacción antes y después de cada proceso mediante TEM. Los resultados se presentan en la Figura 3.43 confirmando que no se observaron cambios significativos en el tamaño medio de las partículas en el proceso de diálisis, detectando sólo una pérdida de las partículas más pequeñas, resultando así en una distribución de tamaño más estrecha y cambiando su tamaño medio de 7,81 a 8,50 nm. El proceso de liofilización no tuvo ninguna influencia sobre la distribución de tamaño de las partículas, quedando de esta manera demostrado que el proceso de purificación no tiene un efecto significativo en la homogeneidad de la suspensión de NPs de Ag para su posterior integración con sistemas de dosimetría de gel.

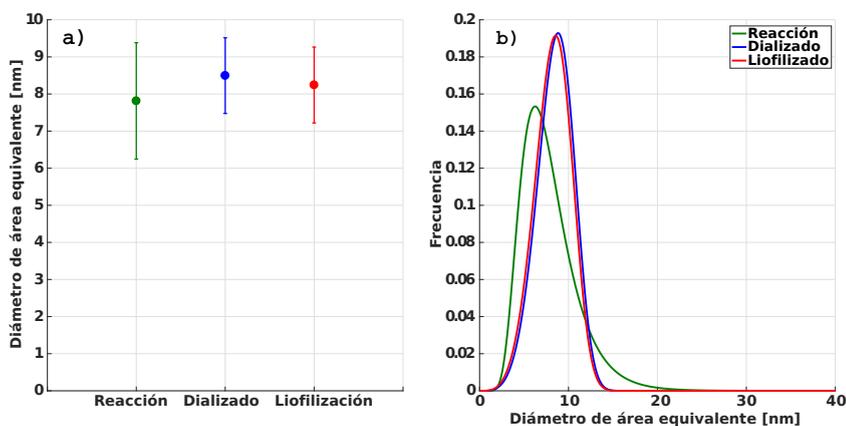


Figura 3.43: Resultados del análisis de las imágenes por TEM para el producto de reacción a partir de 50 mM de AgNO_3 , 48 mM de gelatina y 15 horas de reacción, y durante cada una de las etapas del proceso de purificación.

Distribución de tamaño de las nanopartículas

Para analizar el efecto de las variables de síntesis en el uso de las NPs de Ag en terapéutica, es necesario tener una descripción adecuada de la distribución de tamaño de las nanopartículas, y asegurar también su estabilidad en el material sensible del dosímetro. Los histogramas de tamaños de partículas se obtuvieron a partir de imágenes TEM para cada producto de síntesis mediante un método presentado por Rice *et al* [123] y mejorado de acuerdo a lo publicado en [VIII]. Este método se basa en las diferencias de contraste en las imágenes TEM, en las que es necesario especificar un área mínima para evitar incluir el ruido de imagen como partículas. El área mínima de partícula se estableció en 9 nm^2 ; el análisis de sensibilidad de este parámetro se incluye como información suplementaria en el Apéndice B de la publicación [VIII]. Cabe mencionar que para construir los histogramas de tamaños de partículas, se contabilizaron en promedio 400 NPs para cada condición de síntesis estudiada.

De acuerdo a Rice *et al* [123] los modelos más comunes para representar distribuciones de tamaño de nanopartículas son las distribuciones Normal, Lognormal y Weibull. Estos modelos de distribución tienen dos parámetros, relacionados con el tamaño y la forma de la distribución. Con el fin de describir con precisión las distribuciones de las partículas obtenidas en este estudio, estos modelos fueron probados en diferentes muestras. El ajuste fue evaluado por el test de Kolmogorov-Smirnov [124]. En la Figura 3.44 se muestran los resultados de los diferentes modelos para la muestra sintetizada a partir de 50 mM de AgNO_3 , 16 mM de gelatina y 15 horas de tiempo de reacción. Para la comparación también se incluyó una distribución de tres parámetros, la Burr tipo XII. También se incluyó un gráfico de probabilidad para juzgar si los datos se ajustan a cada distribución. Las ecuaciones generales de las distribuciones de ajuste utilizadas son la Ecuación 3.19 para la distribución Normal, la Ecuación 3.20 para Lognormal, la Ecuación 3.21 para Weibull y la Ecuación 3.22 para Burr tipo XII:

$$f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right] \quad x > 0 \quad (3.19)$$

$$f(x|\mu, \sigma) = \frac{1}{x\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left[-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right] \quad x > 0 \quad (3.20)$$

$$f(x|a, b) = \frac{a}{b} \left(\frac{x}{a}\right)^{b-1} \exp\left[-\left(\frac{x}{a}\right)^b\right] \quad (3.21)$$

$$f(x|\alpha, c, k) = \frac{ck}{\alpha} \left(\frac{x}{\alpha}\right)^{c-1} \left(1 + \left(\frac{x}{\alpha}\right)^c\right)^{-(k+1)} \quad x, \alpha, c, k > 0 \quad (3.22)$$

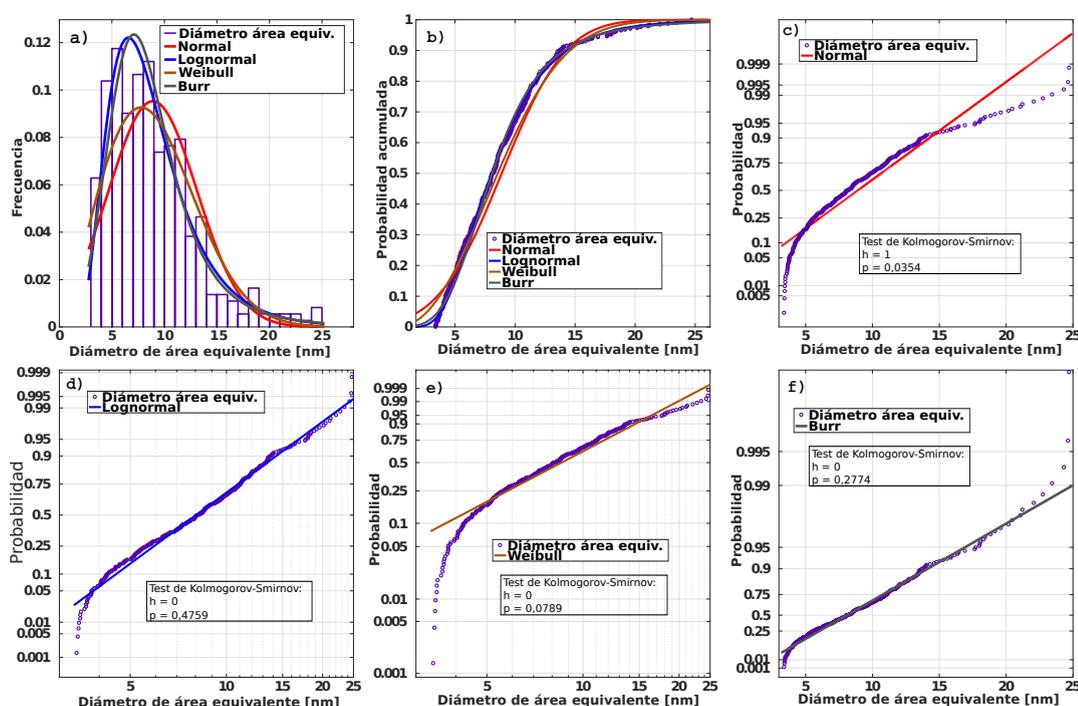


Figura 3.44: Distribuciones de partículas ajustadas para la muestra sintetizada a partir de 50 mM de AgNO_3 , 16 mM de gelatina y 15 horas de tiempo de reacción. **a)** Histograma del diámetro del área equivalente y los ajustes estudiados. **b)** Gráficos de distribución de probabilidad acumulativa. **c)** Normal. **d)** Lognormal. **e)** Weibull. **f)** Burr tipo XII.

Como sugieren otros autores [123, 125], el mejor ajuste para representar el diámetro del área equivalente de la mayoría de las partículas obtenidas es la distribución Lognormal, que tiene el mejor valor p (0,4759) entre las cuatro funciones ajustadas. Por lo tanto, se utilizó una distribución Lognormal para ajustar la distribución de tamaño de partícula de todas las muestras, excepto aquellas cuyos valores p fueron inferiores a 0,05. Un análisis más profundo del resto de las muestras y productos de síntesis se encuentra en la publicación [VIII].

Para aplicaciones teranósticas es deseable tener tamaños de NPs uniformes en todo el volumen objetivo. Se prefieren tamaños de partículas pequeños, que potencialmente puedan ingresar en el tejido tumoral, junto con distribuciones de tamaños estrechas, por lo que se deben utilizar condiciones de síntesis que conduzcan a tales características.

Caracterización por espectroscopia UV-Vis

La espectroscopia UV-Vis es una técnica simple que proporciona información útil de las suspensiones coloidales de NPs. Además, esta técnica se utiliza para caracterizar los dosímetros de gel, por lo que estudiar las suspensiones de NPs con este método es sumamente importante. Las curvas espectrales típicas de UV-Vis de las suspensiones

coloidales de NPs de Ag se muestran en la Figura 3.45. Su banda característica de resonancia plasmónica superficial aparece centrada cerca de los 420 nm, lo que soporta la hipótesis de la formación de NPs de Ag. Además, el valor máximo de extinción y la forma del espectro pueden asociarse con la superficie total de las nanopartículas [126]. Sin embargo, no se puede hacer un análisis cuantitativo de la distribución de tamaño de las partículas directamente a partir de este tipo de resultados y sólo se puede obtener alguna información cualitativa de ellos. Por ejemplo, el tamaño medio de las nanopartículas tiene una relación directa con la longitud de onda donde se localiza el máximo en el pico de extinción, obteniendo longitudes de onda mayores para partículas de más tamaño. Además, la altura del pico de extinción está íntimamente relacionada con la superficie total de las nanopartículas, por lo que un mayor contenido de nanopartículas o un tamaño más pequeño conduce a una mayor superficie total y, en consecuencia, a un pico de extinción más alto. Las Figuras 3.45 a) y b) muestran que la intensidad del pico aumenta linealmente con el tiempo de reacción, lo que se asocia al hecho de que un mayor número de NPs de Ag conduce a una mayor superficie específica. Además, la Figura 3.45 b) muestra que la longitud de onda máxima disminuye cuando se utiliza un tiempo de reacción más extenso. Por lo tanto, se obtuvo una cantidad mayor de NPs de Ag con un tamaño menor. Este comportamiento podría estar relacionado con el hecho de que las cinéticas de nucleación son más altas que las de los procesos de crecimiento de partículas bajo estas condiciones. Antes del proceso térmico, el grupo amino de la gelatina se acompleja con los iones de plata, colocando estos últimos en el centro de reacción. Estos complejos de iones de plata/gelatina evitan la difusión de iones durante la formación de las NPs, lo que favorece el proceso de nucleación.

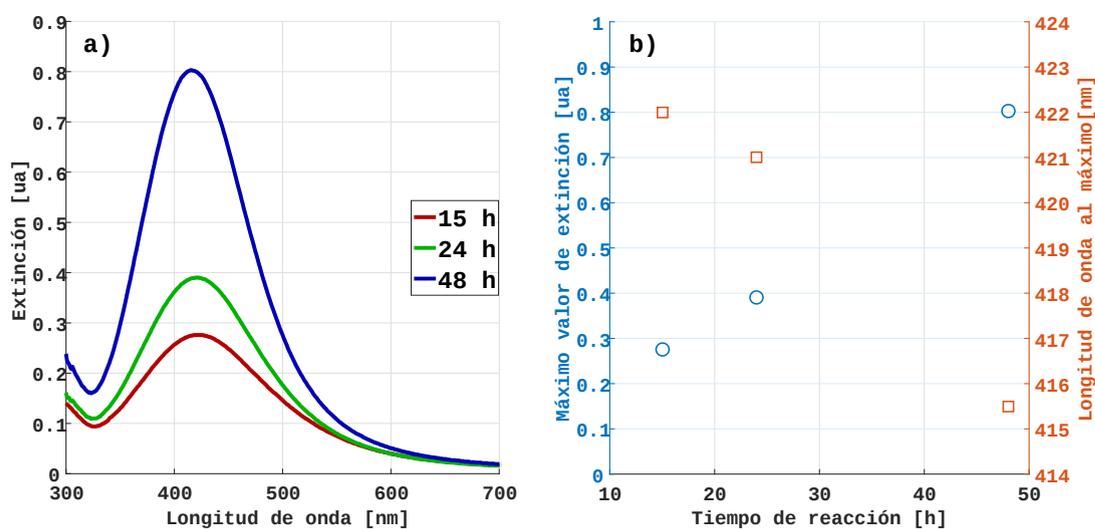


Figura 3.45: Curvas espectrales UV-Vis para la suspensión coloidal de NPs de Ag sintetizadas a partir de 50 mM de nitrato de plata y 8 mM de solución acuosa de gelatina para diferentes tiempos de reacción. **a)** Espectros de extinción. **b)** Máximo valor de extinción (círculos) y su correspondiente longitud de onda (cuadrados).

Influencia de las variables de síntesis

Para estudiar la influencia de las variables de síntesis sobre las características morfológicas del producto de reacción final, se analizó de manera conjunta la altura de pico de extinción y su correspondiente longitud de onda junto con los resultados de TEM y

el rendimiento de síntesis. Este estudio se dividió en tres bloques de acuerdo con los tres factores principales que determinan las propiedades del producto de reacción: efecto del tiempo de reacción, concentración de gelatina y concentración de nitrato de plata. A continuación se muestran los resultados obtenidos al variar la concentración de gelatina, mientras que los resultados análogos para diferentes concentraciones de nitrato de plata y para diferentes tiempos de reacción pueden consultarse en la publicación [VIII].

Cabe señalar que para el análisis TEM las muestras se secaron sobre rejillas TEM, por lo que las partículas de gelatina pierden su contenido de agua, lo que reduce su volumen. Por lo tanto, las distribuciones de tamaño determinadas por las imágenes TEM sugieren dimensiones mayores que el tamaño real de las NPs de Ag.

Dado que es de suma importancia conocer la concentración exacta de NPs infundida en el sistema dosimétrico, se propuso un método para estimar la eficiencia de la reacción de síntesis, cuyos detalles pueden ser consultados en el Apéndice A de la publicación [VIII].

Para estudiar la influencia de la concentración de gelatina en el rendimiento de síntesis, el tiempo de reacción se mantuvo constante en 15 horas. Se estudiaron dos series diferentes para dos concentraciones distintas de nitrato de plata, se usó un valor de 50 mM de AgNO_3 como “valor de concentración bajo” y de 150 mM como “valor de concentración alto”. En ambas series se utilizaron diferentes concentraciones de gelatina manteniendo la misma relación molar. Los resultados se presentan en la Figura 3.46; la

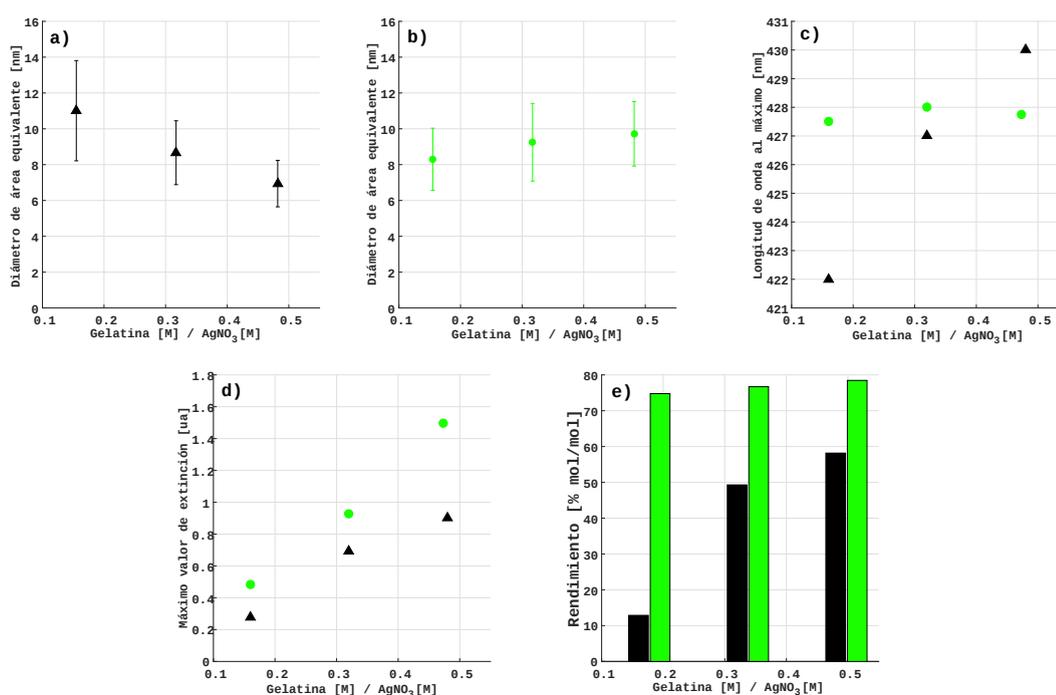


Figura 3.46: Variación de la concentración de gelatina para diferentes relaciones molares de gelatina/ AgNO_3 . La concentración de nitrato de plata de la serie representada en color negro es de 50 mM y de la serie representada en color verde es de 150 mM. **a)** y **b)** Diámetro de área equivalente obtenido por análisis de las imágenes TEM. **c)** Longitud de onda del máximo de extinción. **d)** Máximo de extinción. **e)** Rendimiento de síntesis de las NPs de Ag.

síntesis con la menor concentración de AgNO_3 dio lugar a productos inestables con un rendimiento de reacción, calculado como la concentración de nitrato de plata que forma NPs, inferior al 12,87% mol/mol. En este estudio, se observaron dos comportamientos opuestos dependiendo de la concentración de nitrato de plata. Cuando se utilizó la

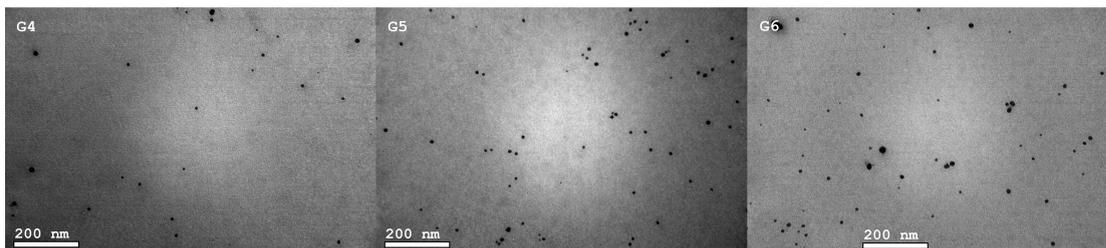


Figura 3.47: Imágenes TEM para el estudio de la variación en la concentración de gelatina de las síntesis con 150 mM de AgNO_3 y 15 horas de tiempo de reacción. Concentraciones de gelatina de 24 mM (G4), 48 mM (G5) y 71 mM (G6).

concentración más baja de nitrato de plata, el tamaño promedio de las NPs, caracterizado como el diámetro medio del círculo con área equivalente, disminuyó a medida que la concentración de gelatina aumentó, mostrando también una distribución de tamaño más estrecha. Sin embargo, para la concentración más alta de nitrato de plata, el diámetro medio aumentó ligeramente al aumentar la concentración de gelatina, como se puede observar en la Figura 3.46 b), sin ningún otro efecto significativo en el tamaño promedio de las NPs de Ag. La eficiencia de reacción aumentó cuando la concentración de gelatina fue aumentada para las muestras con 50 mM de nitrato de plata, mientras que para las muestras con 150 mM de nitrato de plata se obtuvo un rendimiento de síntesis mayor al 70 % mol/mol para todas las concentraciones de gelatina. Para fines ilustrativos, las imágenes TEM de algunas muestras se reportan en la Figura 3.47.

Todos los resultados presentados se utilizaron para definir las condiciones de síntesis para la producción de las NPs de Ag utilizadas en los dosímetros de gel de Fricke; concentración de nitrato de plata de 150 mM, concentración de gelatina de 48 mM y tiempo de reacción de 15 horas.

3.4.2. Aplicaciones con rayos X

Las nanopartículas sintetizadas se incorporaron en dosímetros de gel de Fricke y se estudió la capacidad de detección de las emisiones fluorescentes de la plata, la estabilidad de los dosímetros con nanopartículas y el refuerzo dosimétrico.

Detección de fluorescencia emergente

En primer lugar, se estudió la detección de fluorescencia en fantasmas construidos con materiales tejido-equivalentes dopados con los productos de síntesis. Como era de esperar, la radiación emergente del volumen irradiado reveló las emisiones fluorescentes características, es decir, los fotones debidos a las emisiones K_α y K_β , evidenciando así la presencia de Ag en el volumen irradiado.

Se determinó experimentalmente la intensidad de las líneas K generadas a diferentes profundidades y para distintas concentraciones de plata con el montaje descrito en la Figura 2.3. El detector Amptek se colocó a una distancia de 50 mm de la superficie del fantoma y formando un ángulo de 90° con el haz incidente. Con esta configuración, fue posible distinguir claramente las líneas K_α de la señal de fondo, dentro de los límites estudiados.

Los espectros medidos colocando un volumen dopado con nanopartículas a diferentes profundidades de la superficie del fantoma, junto con los espectros de fondo correspondientes a las muestras sin NPs de Ag, se muestran en la Figura 3.48. Los espectros

procesados con la señal de fondo sustraída en la región de interés cerca de la zona fluorescente K_α y K_β , se muestran en la Figura 3.49. La misma metodología utilizada con la señal K_α podría aplicarse a K_β , sin embargo, su baja intensidad junto con una señal Compton más grande en ese rango de energía daría lugar a incertidumbres mucho mayores. En este estudio, fue posible estimar las concentraciones de Ag en materiales acuosos y tejido-equivalentes utilizando sólo la intensidad de los picos de K_α . Sin embargo, se puede garantizar una mayor fiabilidad si se utilizan varias señales, por ejemplo, K_α y K_β . Además, en algunos casos particulares, como en situaciones complejas con múltiples agentes fluorescentes utilizados para enfoques específicos de selección o detección, sería una de las únicas alternativas prácticas.

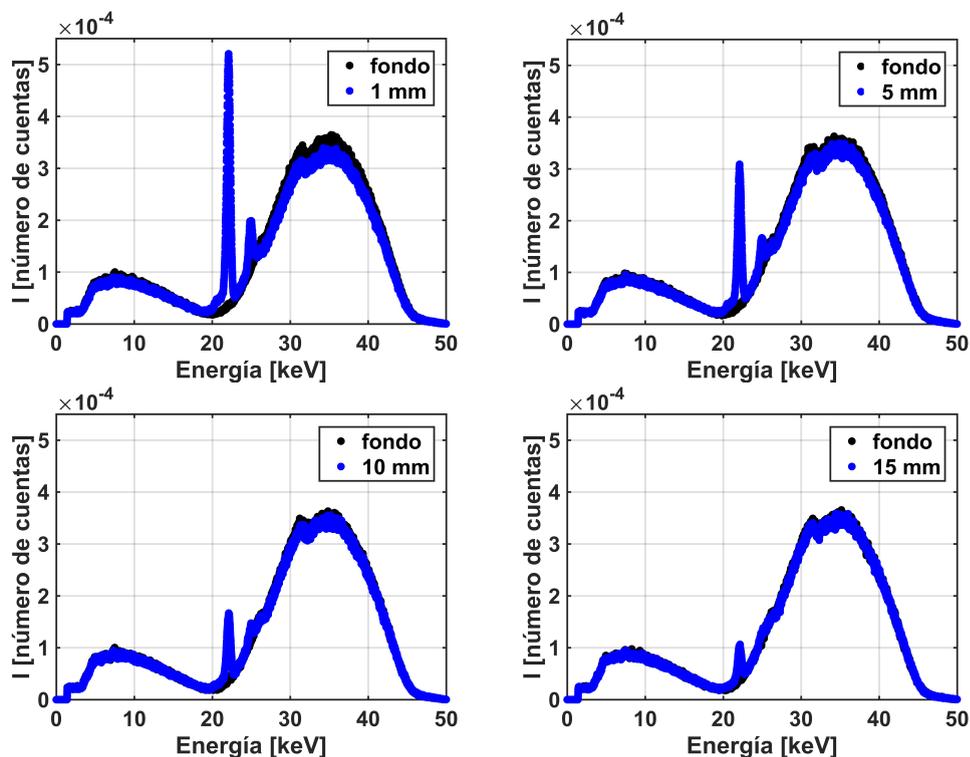


Figura 3.48: Intensidad I de espectros dispersos medidos a diferentes profundidades con y sin la presencia de NPs de Ag.

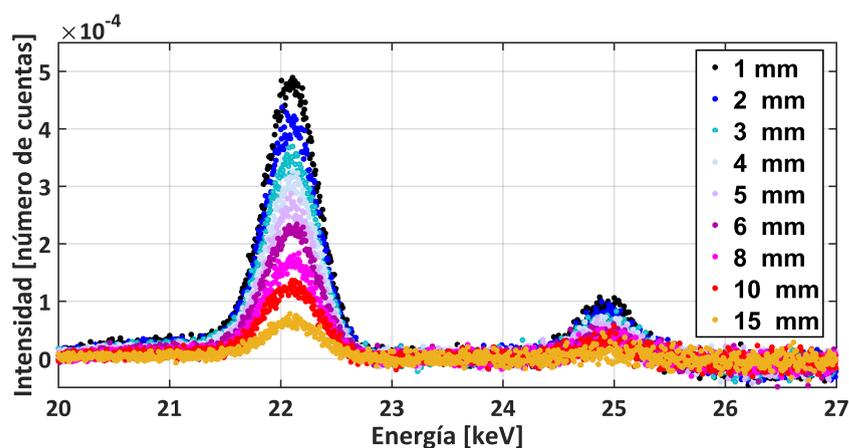


Figura 3.49: Intensidad de los espectros de fluorescencia con el fondo sustraído en el rango de energías de interés para una concentración de Ag de 0,05 M a diferentes profundidades.

Con la información obtenida de estos espectros, se estudiaron dos efectos diferentes. En primer lugar, se evaluó la influencia de la distancia entre la superficie del fantoma y el volumen dopado con NPs y a continuación se estudiaron los cambios en la intensidad de la línea K_α frente a las variaciones en la concentración de plata de las muestras. El efecto de la profundidad en la intensidad detectada de la fluorescencia de plata en estos materiales se muestra en la Figura 3.50. Las líneas de intensidad medidas del pico K_α describen una disminución exponencial con un aumento en la profundidad del volumen dopado dentro del fantoma para las condiciones de irradiación utilizadas en este estudio. El ajuste exponencial de cada curva tiene un valor del coeficiente de determinación superior a 0,99. Estos resultados indican que todavía es posible detectar plata para concentraciones de hasta 0,005 M.

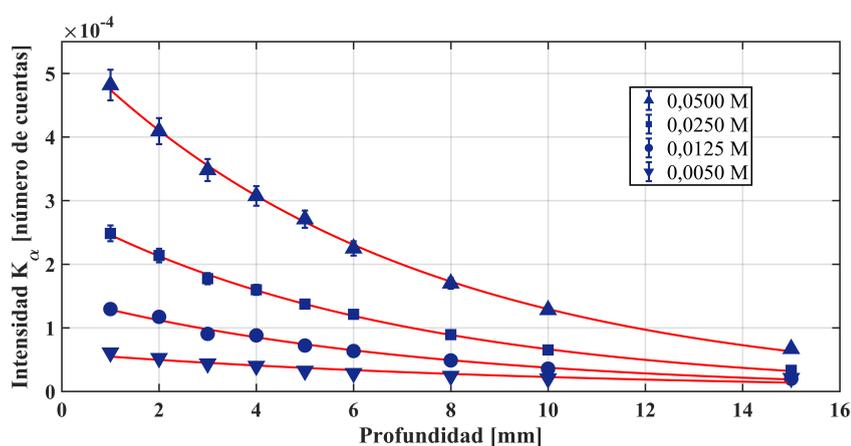


Figura 3.50: Intensidad relativa de las líneas K_α versus profundidad de volumen dopado con NPs para diferentes concentraciones de Ag.

Los espectros fluorescentes procesados con el fondo sustraído para diferentes concentraciones de plata se muestran en la Figura 3.51 a), donde se puede observar que existe una relación lineal entre la concentración de plata y la intensidad relativa de las líneas K_α para una profundidad de 1 mm, tal como se presenta en la Figura 3.51 b), en donde el ajuste lineal posee un coeficiente de correlación de 0,9991.

Los resultados obtenidos para muestras con diferentes concentraciones de Ag, para diferentes profundidades, se presentan en la Figura 3.52. Los espectros sustraídos obtenidos para diferentes concentraciones de Ag a profundidades entre 1 mm y 15 mm presentan una tendencia lineal en el rango de concentración utilizado en este estudio, lo que está de acuerdo con otros autores [127, 128].

De acuerdo con estos resultados, es posible utilizar la radiación emergente para evaluar correlaciones prácticas para la estimación de la concentración y localización de las NPs de Ag con fines diagnósticos.

Los resultados experimentales fueron comparados con simulaciones MC con el código PENELOPE, para probar si las simulaciones pueden utilizarse en irradiaciones de rayos X con NPs de Ag. Para el caso más simple se utilizó la concentración más alta de Ag, y ambos resultados presentan la misma tendencia, como se muestra en la Figura 3.53, en donde los resultados experimentales están contenidos dentro del error del procedimiento de simulación y cálculo propuesto. Las barras de error en las simulaciones MC podrían reducirse si se hubiera utilizado un mayor número de fotones primarios. Sin embargo, las simulaciones de estos resultados ya requieren 15 días de tiempo de cómputo, e incrementando el número de partículas primarias en un orden de magnitud de 10^{10} a 10^{11} ,

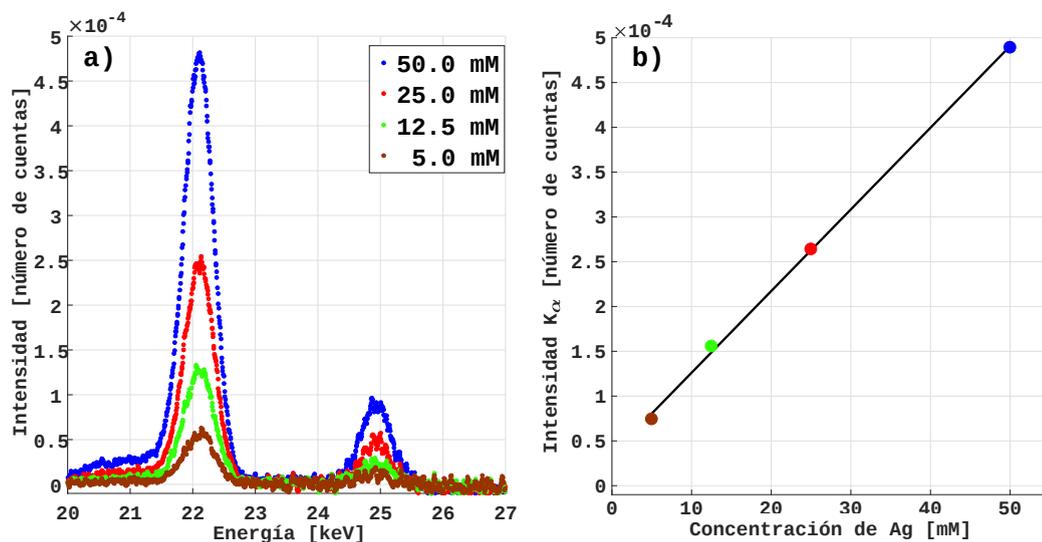


Figura 3.51: Aplicaciones teranósticas con rayos X de las NPs de Ag sintetizadas. **a)** Detección de fluorescencia para diferentes concentraciones de plata (promediada sobre tres muestras, las incertidumbres estadísticas son inferiores al 3%). **b)** Intensidad máxima de la línea K_{α} en función de la concentración de plata (círculos) y ajuste lineal (línea sólida).

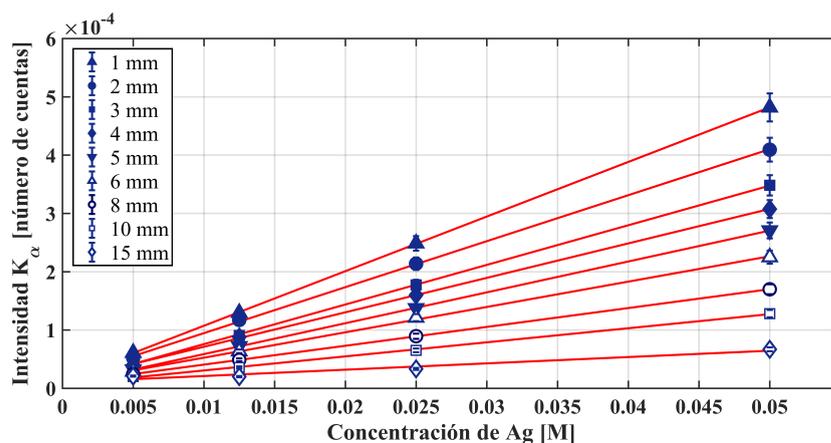


Figura 3.52: Intensidad relativa de las líneas K_{α} versus concentración de plata para diferentes profundidades de volumen dopado con NPs.

la simulación demandaría aproximadamente 150 días de tiempo de cómputo, lo que no tiene sentido práctico.

El efecto de las dos variables estudiadas en los experimentos con NPs de Ag, que son la concentración de plata y la profundidad de la muestra con NPs, se describe satisfactoriamente con las simulaciones MC. Resultados análogos a los reportados en la Figura 3.53 para concentraciones de plata de 25,0 y 12,5 mM pueden encontrarse en la publicación [VII], en donde se mantiene la similitud entre los resultados experimentales y las simulaciones.

Cabe destacar que si la concentración pudiera incrementarse más allá del límite de solubilidad de las soluciones salinas o el límite de estabilidad de las NPs, se alcanzaría un cambio de tendencia para concentraciones de Ag más altas. No es posible medir experimentalmente esta afirmación pero puede ser analizada por medio de simulaciones MC, donde los materiales con una concentración de plata superior al límite de solubilidad

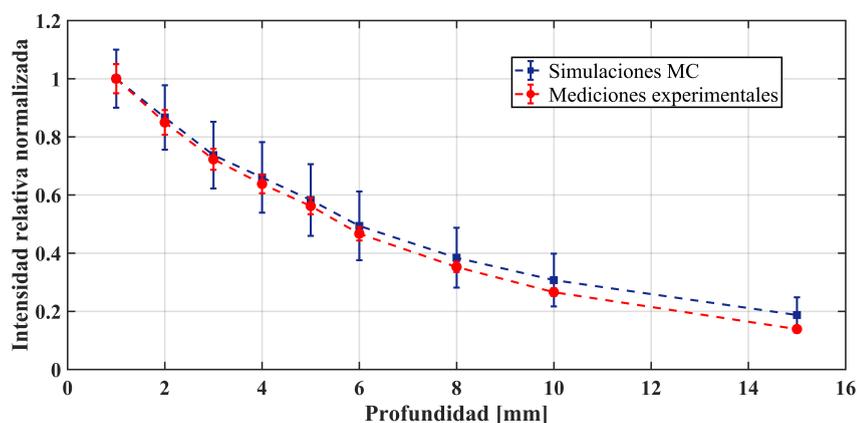


Figura 3.53: Intensidad relativa de las líneas K_{α} simulada y experimental para una concentración de Ag de 0,05 M a diferentes profundidades.

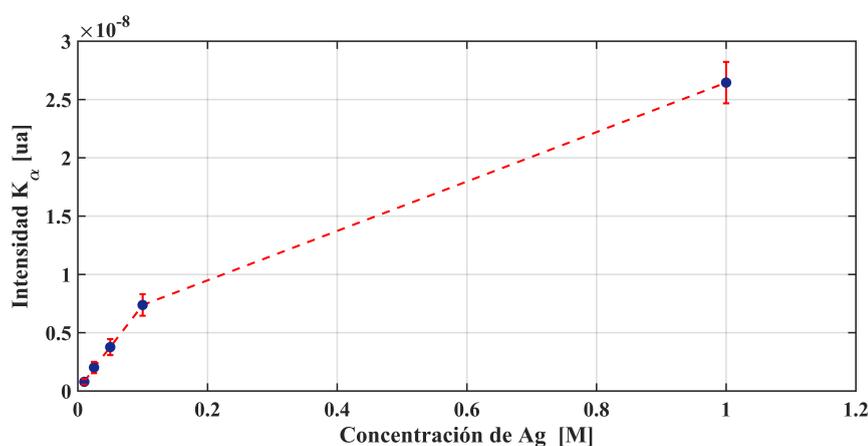


Figura 3.54: Simulación MC para altas concentraciones de plata a una profundidad fija del volumen dopado de 1 mm.

de la plata pueden ser utilizados. Los resultados de las simulaciones con concentraciones de plata de hasta 1 M se muestran en la Figura 3.54, donde la línea a trazos es una interpolación lineal que se añadió como ayuda visual.

Ser capaz de simular y predecir el comportamiento de la fluorescencia de NPs de Ag en un volumen tejido-equivalente presenta numerosas ventajas, tales como el estudio de configuraciones complejas con diferentes concentraciones, formas y materiales. Además, ofrecen la posibilidad de realizar simulaciones específicas del paciente en geometrías similares inferidas a partir de imágenes TAC. Desde el punto de vista de la investigación, el uso de simulaciones tiene la gran ventaja de discriminar las contribuciones físicas. Por ejemplo, en una simulación de rayos X, es posible estudiar si la dosis absorbida fue depositada por fotoelectrones, electrones Auger, Compton o electrones secundarios. Por último, en los casos en que se miden los espectros de radiación dispersada, es posible analizar las diferentes contribuciones al espectro por separado en lugar de hacer una sustracción de fondo; por ejemplo se podría discriminar la contribución Compton de la fluorescencia.

Determinación del refuerzo dosimétrico

En segundo lugar, se estudió la diferencia en la absorbancia de los dosímetros de gel de Fricke irradiados por debajo y por encima del borde K de la plata. El aumento de la dosis debido principalmente a los fotoelectrones y también a electrones secundarios es una consecuencia de las ionizaciones de los electrones de las capas internas en los átomos de Ag. Por lo tanto, los rayos X incidentes con energías capaces de excitar el borde K de la plata (25,5 keV) deberían producir una contribución extra a la dosis total llamada “refuerzo de dosis”. Para la irradiación de las muestras se utilizaron los espectros reportados en la Figura 2.5. El aumento de la dosis local debido a la presencia de NPs de Ag fue evidenciado por comparaciones de dosímetros de gel de Fricke estándar, es decir sin NPs, y otros dopados con nanopartículas siendo irradiados con espectros incidentes capaces o no de excitar el borde K de la plata, como se muestra en la Figura 3.55 y se resume para ciertas longitudes de onda en la Tabla 3.9.

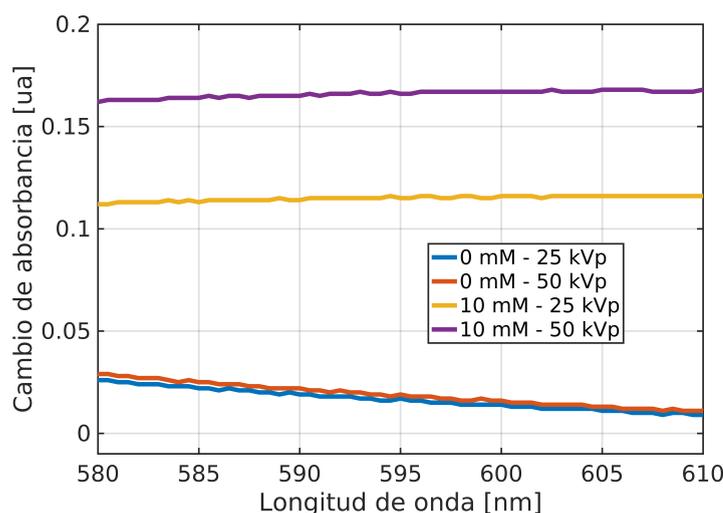


Figura 3.55: Cambio de absorbancia para muestras de gel de Fricke con NPs de Ag y muestras de gel de Fricke estándar.

Tabla 3.9: Dosis-respuesta (cambio de absorbancia) para dosímetros de gel de Fricke con nanopartículas de plata irradiadas por encima y por debajo del borde K de la plata.

NPs [mM]	Haz de rayos X [kVp]	Cambio de absorbancia [ua]		
		$\lambda = 585 \text{ nm}$	$\lambda = 595 \text{ nm}$	$\lambda = 605 \text{ nm}$
0	25	$0,022 \pm 0,003$	$0,017 \pm 0,005$	$0,011 \pm 0,006$
0	50	$0,025 \pm 0,003$	$0,019 \pm 0,004$	$0,013 \pm 0,006$
10	25	$0,113 \pm 0,002$	$0,115 \pm 0,002$	$0,116 \pm 0,003$
10	50	$0,164 \pm 0,002$	$0,166 \pm 0,003$	$0,168 \pm 0,003$

La Tabla 3.9 reporta los cambios de absorbancia promediados en tres muestras a diferentes longitudes de onda. En el caso de los dosímetros de gel de Fricke que contienen NPs de Ag, los cambios en la absorbancia aumentan cuando los dosímetros se irradian por encima del borde K, lo que puede atribuirse a los fotoelectrones y los electrones secundarios de desexcitación emitidos por los átomos de Ag. Por lo tanto, este cambio de absorbancia extra puede corresponder al efecto inicialmente predicho de “refuerzo de dosis”.

Además, se calculó mediante simulación MC la dosis total absorbida para las muestras con NPs de Ag para diferentes concentraciones de NPs, y los resultados obtenidos, reportados en la Tabla 3.10, se normalizaron al caso del dosímetro estándar de gel de Fricke. El aumento de la dosis local aumenta con una mayor concentración de NPs de Ag en el rango de 0 a 2 % p/p. Sin embargo, para una concentración de 10 % p/p, el efecto del aumento del número atómico efectivo del material simulado produce una disminución en el aumento de la dosis.

Tabla 3.10: Efecto dosimétrico debido a la presencia de NPs de Ag en los dosímetros de gel de Fricke determinado a partir de simulaciones MC.

NPs de Ag [mM]	Dosis normalizada [ua]
0,0	1,000 ± 0,001
0,5	1,008 ± 0,005
1,0	1,019 ± 0,009
1,5	1,050 ± 0,010
2,0	1,090 ± 0,010
10,0	1,020 ± 0,010

Durante las primeras fases de este trabajo, la síntesis de NPs de Ag representó una de las principales limitaciones, ya que el producto de síntesis no era apto para ser integrado con el material sensible del dosímetro de gel de Fricke, como se mostró en el apartado “Producto de reacción y proceso de purificación” de la Subsección 3.4.1. Por ello, se implementaron varias técnicas de purificación y separación para superar las implicaciones del uso de la plata como modificadora de la dosimetría de gel de Fricke. Además, fue necesario utilizar una concentración de iones de plata mínima para evitar efectos no deseados en los dosímetros. Los sucesivos procesos de diálisis demostraron ser una solución adecuada sin afectar significativamente las propiedades de las NPs de Ag, tales como su tamaño promedio y su distribución de tamaño, y permitieron obtener un material estable para su aplicación en dosimetría.

La fluorescencia de rayos X se propuso para el monitoreo externo en tiempo real, ya que es una técnica bien conocida y robusta que puede integrarse o adaptarse fácilmente a las configuraciones típicas de irradiación que utilizan materiales con nanopartículas. Además, el aumento de la dosis debido a la presencia de NPs de Ag se demostró midiendo la diferencia en la absorbancia de los dosímetros irradiados por encima y por debajo del borde K de la plata. Estos resultados concuerdan con el modelo propuesto para calcular el refuerzo dosimétrico en este tipo de materiales.

Los resultados de las simulaciones MC sobre el comportamiento en profundidad de las líneas K_{α} de la plata concuerdan con los datos medidos dentro de las incertidumbres correspondientes, respaldando así la posibilidad de utilizar la herramienta MC como primer enfoque en el diseño y caracterización de experimentos con gel de Fricke infundido con NPs de Ag. Se observaron tendencias exponenciales para los comportamientos en profundidad tanto en los resultados de las simulaciones como en las mediciones, con intensidades relativas similares a diferentes profundidades. Estos resultados respaldan el hecho de que sería posible localizar espacialmente regiones con NPs dentro de un fantoma.

Finalmente, se calcularon los efectos del aumento/refuerzo de dosis debido a la presencia de NPs de Ag para diferentes concentraciones de plata en un sistema de solución acuosa mediante simulación MC. Los resultados reportados en la Tabla 3.10 sugieren

que una concentración óptima de NPs de Ag podría definirse en términos del aumento máximo de la dosis absorbida.

Conclusiones parciales

Se propuso y desarrolló un proceso de síntesis para obtener NPs de Ag estables y compatibles con la dosimetría de gel de Fricke para aplicaciones posteriores en teranóstica. Con este método de síntesis, fue posible controlar el tamaño de las partículas cambiando las variables de reacción. En base a los resultados obtenidos se definieron las concentraciones mínimas necesarias y los tiempos de reacción para obtener estructuras estables de los complejos de nanopartículas-gelatina. Para condiciones típicas de síntesis, se pueden obtener aglomerados con un tamaño medio de 120 nm que contengan NPs de Ag de menos de 10 nm con un rendimiento de reacción de al menos 76,70 % mol/mol.

Los productos de síntesis obtenidos se utilizaron con éxito para aplicaciones teranósticas preliminares, actuando como agente fluorescente en irradiaciones con rayos X. La radiación emergente fue detectada evidenciando la presencia de NPs de Ag por medio de las líneas características K , y también se obtuvo una buena correlación entre la intensidad de las líneas K_{α} y las concentraciones de NPs de Ag. La prueba del concepto de utilizar estas nanopartículas como potenciadoras de dosis en la dosimetría de gel de Fricke, fue comprobada detectando una diferencia en la señal registrada por los dosímetros de gel de Fricke dopados con NPs de Ag cuando fueron irradiados con fotones de energías por encima y por debajo del borde K de la plata.

De manera complementaria, estos materiales se utilizaron para desarrollar y validar una herramienta de simulación MC que fue capaz de reproducir la intensidad relativa experimental de los picos de las muestras con concentraciones de Ag de 0,005 a 0,05 M y a diferentes profundidades desde 1 a 15 mm. Se estudió la detectabilidad de la plata en materiales tejido-equivalentes para irradiaciones de rayos X de baja energía, obteniendo una excelente concordancia entre los métodos experimentales y de simulación. Se propuso un método de convolución para corregir la diferencia entre el comportamiento de un detector real y uno virtual. Con este método, la intensidad relativa de los materiales que contienen NPs de Ag resultantes de los experimentos y las simulaciones MC son indistinguibles dentro de las incertidumbres de los métodos. Además, el efecto de las variaciones en la concentración de Ag y en la profundidad del volumen dopado, fue perfectamente descrito por las simulaciones.

3.5. Discusiones generales

El primer bloque de los resultados presentados permitió caracterizar de manera precisa sistemas avanzados para dosimetría de radiación ionizante. En particular, se caracterizó la estabilidad de la señal post-irradiación de los dosímetros de geles de Fricke, para lo que se implementó un modelo de difusión que fue resuelto por el método del problema inverso. Con este método se calculó el coeficiente de difusión de los iones férricos y se comparó la solución del modelo matemático con los datos experimentales. Finalmente, este procedimiento permitió establecer los tiempos óptimos para realizar la lectura post-irradiación de los materiales irradiados para minimizar la pérdida de información. Aunque usualmente se presentan enfoques lineales para evaluar los efectos difusivos en dosímetros de gel de Fricke, sólo se tiene en cuenta un único perfil de información, pero el fenómeno de difusión depende de la concentración de iones férricos en el entorno. Además, debido a la geometría inherente a la técnica de contenedores tipo estrato empleados, debería ser natural calcular el coeficiente de difusión mediante un enfoque bidimensional. En este sentido, el enfoque propuesto, basado en técnicas de problema inverso, demostró ser una estrategia más rápida y apropiada para alcanzar valores precisos del coeficiente de difusión. Después de realizar pruebas con campos de intensidad modulada, se estableció un rango para seleccionar un tiempo óptimo entre la irradiación y el análisis óptico de los dosímetros de gel de Fricke. Un intervalo de tiempo de 50 minutos o menos después de la irradiación de la muestra es un buen equilibrio que permite implementar procedimientos viables en la práctica.

En cuanto a los geles poliméricos, se estudió la estabilidad de un nuevo material basado en ácido itacónico denominado ITABIS. Para este dosímetro, se encontró que un intervalo de 24 horas posterior a la irradiación es necesario para alcanzar la estabilidad de la señal, lo que coincide con el comportamiento reportado para otros dosímetros poliméricos.

Si bien la difusión de la señal post-irradiación representa una de las principales desventajas de los dosímetros de gel de Fricke, sobre todo al ser comparados con los dosímetros de geles poliméricos, con la creciente implementación de los equipos de radioterapia externa que disponen de equipamiento para MRI incorporado, la posibilidad de utilizar este dosímetro podría hacer factible la determinación experimental tridimensional de dosis absorbida en pocos minutos. Esto hace que la dosimetría de gel de Fricke basada en resonancia magnética, sea un método de control de calidad atractivo para la IGRT mediante MRI, específicamente en comparación con las técnicas dosimétricas de gel polimérico que requieren largos tiempos de polimerización para la estabilización de la señal luego de la irradiación. Con este fin, los estudios enfocados a optimizar los pulsos de MRI para la adquisición de datos cobran importancia, ya que buscan satisfacer las necesidades de dosimetría en línea requerida por los institutos de radioterapia.

Con respecto a la modificación de la matriz de gelatina con la incorporación de glutaraldehído, los resultados indicaron que los dosímetros podrían ser modificados logrando mejoras significativas en su estabilidad térmica sin cambios apreciables en el proceso de preparación habitual y en su respuesta a la radiación ionizante. De esta manera, se logró una mejora integral del sistema dosimétrico que permite su manipulación tolerando cambios de temperatura sin variaciones apreciables en la respuesta.

A partir de los estudios de tejido-equivalencia realizados para cuatro sistemas dosimétricos avanzados de gel, es posible afirmar que el enfoque experimental y las simulaciones MC proporcionaron caracterizaciones apropiadas para los materiales investigados, confirmando su alto grado de equivalencia al agua. Además, se encontró una excelente concordancia entre las mediciones experimentales y las simulaciones MC, observando

desviaciones con respecto al agua inferiores al 5 % para todas las propiedades investigadas.

Con el objetivo de estudiar la respuesta de los sistemas dosimétricos avanzados en dos calidades de haces, se determinó la sensibilidad relativa de dos tipos de dosímetros de gel irradiados con haces de fotones con energías medias en los rangos de kilovoltaje y megavoltaje. Los resultados obtenidos indican que las respuestas a 44 kV y 6 MV son diferentes para ambos dosímetros de gel y que en promedio la respuesta para el haz de menor energía es el 64 % de la respuesta para el haz con mayor energía, independientemente del tipo de dosímetro de gel y de la técnica de lectura. La razón principal de esta diferencia podría estar relacionada con la transferencia lineal de energía de cada haz de fotones, que genera diferentes densidades de ionización en las muestras irradiadas. Estudios específicos mediante simulaciones MC junto con cálculos de variaciones en los rendimientos químicos para radiación de diferente LET, podrían ampliar y respaldar estos resultados. Más allá de esto, es de suma importancia resaltar que aunque se encontró que la dosis-respuesta era menor para el haz de fotones de kilovoltaje, el uso de estos dosímetros de gel no se limita a aplicaciones con fotones de energía de megavoltaje, ya que las curvas de calibración pueden y deben ser utilizadas para cada rango de energía.

Los resultados obtenidos en la aplicación de la dosimetría de gel para cuantificaciones en aplicaciones en el campo de teleterapia, demostraron que la dosimetría de gel combinada con el análisis de transmisión óptica representa una herramienta valiosa para el control de la calidad mediante detectores tejido-equivalentes. Además, dado que la dosimetría de gel es un método experimental completamente independiente, debe considerarse una herramienta potencial para las validaciones de los sistemas de planificación de tratamiento utilizados en las clínicas de radioterapia. Si bien las simulaciones MC proveen un aporte valioso en estos casos, la complejidad inherente de los tratamientos de radioterapia actuales puede hacer inviable la posibilidad de realizar simulaciones MC, debido principalmente al carácter dinámico de la geometría de irradiación. Justamente en estas situaciones es cuando los sistemas avanzados de dosimetría de gel adquieren un rol tan importante para relevar de manera experimental las distribuciones de dosis, siguiendo el procedimiento lo más análogo posible al que se les realiza a los pacientes.

En irradiaciones complejas, es de suma importancia realizar de manera previa cálculos con sistemas de planificación, simulaciones MC y mediciones con dosímetros convencionales cuando sea posible, para comprender y estimar la distribución de dosis en 3D, antes de realizar una medición con sistemas avanzados de dosimetría de gel. Es necesario estimar previamente el valor de dosis máximo y una estimación de gradientes de dosis resultantes para decidir qué tipo de gel usar, qué tipo de contenedores y qué técnica de lectura, para poder optimizar el rendimiento y las capacidades de los dosímetros avanzados. También, saber de antemano qué partículas incidirán sobre el dosímetro ayudará a decidir qué material sensible usar. Los resultados de la técnica de irradiación de SBRT de vértebra fueron obtenidos gracias a que se tuvieron en cuenta todos los aspectos mencionados.

Las mediciones con dosímetros convencionales como la cámara de ionización o los TLD se vuelven prácticamente obsoletas para realizar controles de calidad de tratamientos SBRT, ya que solo permiten realizar chequeos en localizaciones puntuales. En estos casos, la dosimetría con films o mediante arreglo de diodos o cámaras, son una opción práctica para la aplicación rutinaria en los institutos de radioterapia, pero solo sirven para realizar mediciones en ciertos planos de la distribución de dosis. Existen también arreglos de diodos que a partir de mediciones en dos planos ortogonales calculan una distribución de dosis en 3D, pero las mediciones reales son sólo en dos planos y el resto de la información es extrapolada por métodos de cálculo. Por estos motivos, realizar

controles de calidad periódicos con dosímetros de gel podría mejorar la eficiencia de los tratamientos, gracias a su capacidad comparativa única de realizar mediciones en tres dimensiones.

Las herramientas de comparación de distribuciones de dosis implementadas, permitieron realizar de manera satisfactoria comparaciones en una, dos y tres dimensiones de distribuciones de dosis determinadas por sistemas convencionales, no convencionales, sistemas de planificación y simulaciones MC. Las herramientas implementadas presentan un aporte valioso incluso para instituciones privadas, ya que la oferta comercial de software que permiten hacer comparaciones tridimensionales es escasa o nula.

La caracterización de los sistemas dosimétricos avanzados modificados para dosimetría de campos mixtos resultó satisfactoria en el sentido de que permitió realizar estimaciones dosimétricas en campos de radiación neutrónica y gamma. Si bien es necesario implementar mejoras en la técnica de dosimetría de gel para mejorar la precisión de los valores medidos, los resultados obtenidos con el sistema dosimétrico avanzado tienen un acuerdo notable con sistemas convencionales y con simulaciones MC, lo que respalda la potencialidad de estos sistemas para realizar controles de calidad en facilidades de BNCT.

En busca de ampliar las opciones disponibles para dosimetría de neutrones, que de por sí no es una tarea sencilla, se propuso y sintetizó un nuevo material a partir del entrecruzamiento de HEMA con ácido bórico. El nuevo material poly(HEMA)¹⁰B se sintetizó a partir de ácido bórico enriquecido en un 99% atómico con el isótopo ¹⁰B, lo que permitió obtener un material sensible a neutrones térmicos. Los resultados obtenidos por caracterizaciones mecánicas del material irradiado indican que el detector propuesto tiene potencial como sensor de neutrones térmicos, pero es necesario implementar otras técnicas de caracterización para ampliar las capacidades de cuantificación del sistema.

Los resultados obtenidos en aplicaciones de sistemas de dosimetría avanzados en teranóstica significaron importantes contribuciones en el área, siendo los primeros resultados en literatura respecto a dosimetría de geles de Fricke dopados con nanopartículas de plata. Además, hay muy poco material publicado sobre el uso de nanopartículas con dosimetría de gel y la mayoría de las publicaciones reportan sobre el uso de geles poliméricos y nanopartículas de oro.

El método de síntesis de nanopartículas propuesto, junto con su posterior purificación, permitió integrar de manera satisfactoria las NPs de Ag al dosímetro de gel de Fricke, que mantuvo una respuesta útil razonable y comparable a la de los dosímetros de gel estándar. La fluorescencia de rayos X demostró ser una técnica robusta para la caracterización de fotones emergentes en estos sistemas, ya que fue posible realizar una correlación con la presencia, concentración y localización de las NPs de Ag. Los resultados experimentales y las predicciones obtenidas mediante simulaciones MC mostraron excelentes acuerdos para el monitoreo de los rayos X emergentes y su correlación con la ubicación del volumen dopado con NPs. Además, fue posible describir de manera satisfactoria el refuerzo dosimétrico tanto de manera experimental como a partir de simulaciones MC.

Las tendencias actuales en la evolución de los tratamientos de radioterapia, indican que las técnicas de teranóstica, en particular las que involucran el uso de nanopartículas metálicas de alto número atómico, cobrarán mayor importancia en los próximos años. Por ello, contar con sistemas dosimétricos avanzados que permitan realizar cuantificaciones dosimétricas en estas técnicas es de suma importancia. Hasta el momento, los geles dosimétricos son los únicos sistemas con capacidad de realizar estimaciones de la dosis física de manera experimental en volúmenes dopados con nanopartículas metálicas. Sin embargo, aún es necesario contar con un criterio unificado de cómo definir y calcular el refuerzo dosimétrico en estos casos.

Las técnicas de lectura de los sistemas avanzados de dosimetría juegan un rol crucial para extraer la información de las muestras irradiadas. Las dos técnicas más utilizadas para la dosimetría de gel son las de transmisión/absorción óptica y las de resonancia magnética nuclear. Si bien ambas técnicas permiten realizar lecturas en una, dos y tres dimensiones, es importante resaltar algunas ventajas comparativas. El sistema de lectura óptico en 2D permite obtener información con una alta resolución espacial en el plano, con un tamaño de pixel en promedio unas 14 veces más chico al compararlo con un tamaño de pixel de $1 \times 1 \text{ mm}^2$, típico de equipos clínicos para MRI. Al considerar el espesor de los estratos que se utilizan como contenedores para la técnica óptica 2D, el tamaño de vóxel resulta de $1/3,74 \times 1/3,74 \times 3,00 \text{ mm}^3 \approx 0,21 \text{ mm}^3$, frente al valor típico de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ para MRI clínicos.

Si bien la resolución espacial nominal de la técnica óptica es mayor, las necesidades de superponer los planos medidos para reconstruir un volumen hace que la incerteza asociada al posicionamiento relativo de cada muestra juegue un papel muy importante. Como ventaja, la posibilidad de contar con el equipo portátil para lecturas por transmisión óptica 2D hace que no sea necesario disponer de un resonador, pero conlleva la desventaja inherente de requerir la manipulación del sistema por parte de personal idóneo. En particular, para aquellos casos en los que el servicio de dosimetría avanzada pueda ser realizado a distancia, inclusive en otros países, la mayor disponibilidad a nivel mundial de personal técnico capacitado para operar resonadores clínicos, hace que su uso siga siendo atractivo.

De manera transversal a las diferentes situaciones de irradiación estudiadas, las simulaciones MC validadas demostraron ser una herramienta muy valiosa para predecir y comparar comportamientos resultantes de la interacción de radiación ionizante con la materia. En el caso de los haces de fotones de megavoltaje, el acuerdo obtenido entre las mediciones realizadas con cámara de ionización y los resultados de las simulaciones MC fue notable, lo que permitió usar los resultados de las simulaciones como distribuciones de referencia.

Capítulo 4

Conclusiones y perspectivas futuras

4.1. Conclusiones

En primer lugar, cabe destacar que fue posible realizar de manera satisfactoria determinaciones experimentales de dosis absorbida mediante sistemas avanzados para haces de fotones de kilovoltaje y megavoltaje, haces de electrones de megavoltaje y en campos mixtos con presencia de radiación gamma y neutrónica.

Se realizó la síntesis de materiales para la detección de radiación ionizante basados en geles dosimétricos y se caracterizó la dosis-respuesta de los materiales en estudio mediante diferentes técnicas analíticas. Las respuestas obtenidas son comparables con las reportadas en literatura para este tipo de materiales. Además, fue posible modificar químicamente el material sensible para mejorar su estabilidad térmica, lo que facilita su manipulación antes y después de la irradiación.

La señal post-irradiación de los sistemas avanzados de dosimetría fue modelada y caracterizada de manera exhaustiva, lo que permitió optimizar los protocolos de lectura estableciendo los tiempos óptimos para realizar el análisis posterior a la irradiación de las muestras.

El desempeño de dosímetros no convencionales fue evaluado en diversas condiciones de irradiación, siempre comparando las mediciones de los dosímetros de gel con detectores convencionales, con simulaciones Monte Carlo o con sistemas de planificación del tratamiento. En varios casos, los sistemas avanzados de dosimetría permitieron obtener más información de la que brindan los sistemas tradicionales.

Para determinaciones dosimétricas en campos mixtos, fue posible modificar un sistema dosimétrico avanzado para realizar cuantificaciones que permitieron discriminar contribuciones gamma y neutrónica a la dosis total. Además, se propuso, sintetizó y caracterizó un nuevo material sensible a neutrones térmicos.

Se realizaron diferentes estudios utilizando las dos técnicas más difundidas a nivel mundial para la lectura de geles dosimétricos. Más aún, en ciertos estudios comparativos en los que se escanearon las mismas muestras por métodos ópticos y por resonancia magnética nuclear, los resultados obtenidos entre ambos métodos analíticos fueron comparables tanto cualitativa como cuantitativamente.

Se implementó una herramienta que permitió realizar comparaciones de distribuciones de dosis en una, dos y tres dimensiones de manera satisfactoria y cuantitativa. Las comparaciones cuantitativas obtenidas son acordes a las técnicas de lectura empleadas para los sistemas dosimétricos avanzados y permitieron realizar análisis específicos en las regiones de discrepancia entre las diferentes distribuciones. Estudiar estas discrepancias

permite luego identificar posibles fallas en el proceso completo al cual se ve expuesto un paciente bajo tratamiento de radioterapia.

Los resultados reportados de dosimetría de gel de Fricke dopado con nanopartículas de plata son los primeros en bibliografía. El método de síntesis y purificación propuesto para las nanopartículas de plata permitió integrarlas con el material sensible del dosímetro de gel de Fricke, manteniendo una respuesta útil razonable. El método propuesto y los resultados obtenidos constituyen una contribución valiosa para las investigaciones actuales y futuras en el área de la teranóstica.

Establecer lineamientos generales para la implementación de procedimientos de dosimetría avanzada no es una tarea sencilla, ya que son altamente dependientes de la aplicación específica. En todos los casos es necesario conocer las limitaciones de cada sistema, como así también de las técnicas analíticas disponibles, para elaborar un plan efectivo que permita realizar cuantificaciones dosimétricas.

Finalmente, es necesario remarcar que debido a la complejidad del proceso completo para realizar mediciones de dosis con sistemas avanzados, se requiere de la intervención de personal experto, lo que sigue presentando una limitación para el uso rutinario de estos sistemas en manos de personal técnico. Sin embargo, la aplicación de sistemas de dosimetría avanzada mediante dosímetros de gel debe ser considerada en ocasiones periódicas en el ámbito clínico y como una herramienta muy valiosa en aquellas técnicas en fase de investigación.

4.2. Perspectivas futuras

A partir de los conocimientos generados y de las técnicas desarrolladas en la presente tesis, surgen como propuesta de investigación las líneas de trabajo que se detallan a continuación:

- Dosimetría de gel de Fricke para radioterapia guiada por imágenes mediante resonancia magnética: Si bien existen algunos antecedentes de publicaciones que estudian adaptaciones de secuencias de MRI para disminuir el tiempo de lectura del dosímetro [129–131], sería muy valioso continuar con estas investigaciones y realizar pruebas *in situ* de determinaciones dosimétricas en los aceleradores lineales clínicos que cuentan con sistema de imágenes por resonancia magnética nuclear.
- Aplicaciones a radioterapia con micro-haz de sincrotrón (MRT): Esta forma avanzada de tratamiento con radioterapia de haz externo aprovecha la notable tolerancia que tiene el tejido sano a altas dosis de radiación cuando las dosis son “fraccionadas espacialmente”, es decir, confinadas a un conjunto de regiones separadas espacialmente, cada una de ellas con un volumen muy pequeño [132]. La potencialidad de los sistemas avanzados de dosimetría de gel mediante técnicas de lectura de alta resolución espacial, como métodos ópticos o MRI con campos magnéticos de 7 T o superior, permitirían realizar controles de calidad de estos tratamientos.
- Teranóstica con nanopartículas metálicas: Dentro del campo de la teranóstica con NPs metálicas y a partir de los resultados obtenidos para un sistema avanzado de dosimetría con NPs, las investigaciones futuras deberían contemplar los siguientes aspectos:
 - Optimizar el espectro incidente, para que permita aumentar la cantidad de fotones por encima y por debajo del borde de absorción, de manera que el

haz con energía por encima del borde no contenga fotones con energías por debajo de este. Logrando estas características del haz incidente se mejoraría la eficiencia de excitación de los átomos que componen las NPs.

- El modelo propuesto para el cálculo del refuerzo dosimétrico debería ser contrastado con datos experimentales obtenidos con NPs de algún material con mayor número atómico como el Au, utilizando espectros adecuados para la capa K de este elemento.
- Explorar otras técnicas de lectura para dosímetros de gel infundidos con NPs metálicas, por ejemplo MRI con campos de baja intensidad.

Bibliografia

- [1] H D Kogelnik. Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago. *Radiotherapy and Oncology*, 42(3):203–211, 1997.
- [2] L E Olsson. PhD Thesis: Radiation dosimetry using magnetic resonance imaging. 1991.
- [3] D Schardt, T Elsässer, and D Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Reviews of Modern Physics*, 82(1):383, 2010.
- [4] L J Schreiner, I Crooks, M D C Evans, B M Keller, and W A Parker. Imaging of HDR brachytherapy dose distributions using NMR Fricke-gelatin dosimetry. *Magnetic Resonance Imaging*, 12(6):901–907, 1994.
- [5] L J Schreiner. True 3D chemical dosimetry (gels, plastics): Development and clinical role. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 573, page 012003. IOP Publishing, 2015.
- [6] B W Raaymakers, I M Jürgenliemk-Schulz, G H Bol, M Glitzner, A N T J Kotte, B van Asselen, J C J de Boer, J J Bluemink, S L Hackett, M A Moerland, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac: clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Physics in Medicine & Biology*, 62(23):L41, 2017.
- [7] W Tinganelli, M Durante, R Hirayama, M Krämer, A Maier, W Kraft-Weyrather, Y Furusawa, T Friedrich, and E Scifoni. Kill-painting of hypoxic tumours in charged particle therapy. *Scientific Reports*, 5:17016, 2015.
- [8] D Schardt. Hadrontherapy: Basic Concepts in Nuclear Physics: Theory, Experiments and Applications. *Springer Proceedings in Physics*, 182, 2016.
- [9] F M Wagner, B Loeper-Kabasakal, and H Bretkreutz. Neutron medical treatment of tumours—a survey of facilities. *Journal of Instrumentation*, 7(03):C03041, 2012.
- [10] S J Gonzalez, E C C Pozzi, A Monti Hughes, L Provenzano, H Koivunoro, D G Carando, S I Thorp, M R Casal, S Bortolussi, V A Trivillin, et al. Photon iso-effective dose for cancer treatment with mixed field radiation based on dose–response assessment from human and an animal model: clinical application to boron neutron capture therapy for head and neck cancer. *Physics in Medicine & Biology*, 62(20):7938, 2017.
- [11] C Rancoule, N Magné, A Vallard, J-B Guy, C Rodriguez-Lafrasse, E Deutsch, and C Chargari. Nanoparticles in radiation oncology: From bench-side to bedside. *Cancer Letters*, 375(2):256–262, 2016.
- [12] D Titus, E J J Samuel, and S M Roopan. Current scenario of biomedical aspect of metal-based nanoparticles on gel dosimetry. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(11):4803–4816, 2016.
- [13] E B Podgorsak. Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students. *Vienna: International Atomic Energy Agency*, 2005.
- [14] M S Huq, P Andreo, and H Song. Comparison of the IAEA TRS-398 and AAPM TG-51 absorbed dose to water protocols in the dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Physics in Medicine & Biology*, 46(11):2985, 2001.
- [15] F H Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.

- [16] S İflazoğlu, A Yılmaz, V E Kafadar, and A N Yazıcı. Investigation of neutron sensitivity of undoped and Dy-doped CaB_4O_7 for thermoluminescence applications. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, pages 1–7, 2018.
- [17] P Scalchi and P Francescon. Calibration of a MOSFET detection system for 6-MV in vivo dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 40(4):987–993, 1998.
- [18] V C Borca, M Pasquino, G Russo, P Grosso, D Cante, P Sciacero, G Girelli, M R La Porta, and S Tofani. Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 14(2):158–171, 2013.
- [19] M Valente. *Fricke gel dosimetry for 3D imaging of absorbed dose in radiotherapy*. PhD thesis, Università degli Studi di Milano, Italia, 2007.
- [20] N-Y Cho, S-C Huang, W-Y Chung, W-Y Guo, and W-C Chu. Isotropic three-dimensional MRI-Fricke-infused gel dosimetry. *Medical Physics*, 40(5):052101, 2013.
- [21] Y J Tseng, W C Chu, W Y Chung, W Y Guo, Y-H Kao, J Wang, and S-C Huang. The role of dose distribution gradient in the observed ferric ion diffusion time scale in MRI-Fricke-infused gel dosimetry. *Magnetic Resonance Imaging*, 20(6):495–502, 2002.
- [22] A J Venning, K N Nitschke, P J Keall, and C Baldock. Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters. *Medical Physics*, 32(4):1047–1053, 2005.
- [23] B H Knutsen, A Skretting, T P Hellebust, and D R Olsen. Determination of 3D dose distribution from intracavitary brachytherapy of cervical cancer by MRI of irradiated ferrous sulphate gel. *Radiotherapy and Oncology*, 43(2):219–227, 1997.
- [24] E Porcel, S Liehn, H Remita, N Usami, K Kobayashi, Y Furusawa, C Le Sech, and S Lacombe. Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy? *Nanotechnology*, 21(8):085103, 2010.
- [25] B L Jones, S Krishnan, and S H Cho. Estimation of microscopic dose enhancement factor around gold nanoparticles by Monte Carlo calculations. *Medical Physics*, 37(7Part1):3809–3816, 2010.
- [26] M Herold, I J Das, C C Stobbe, R V Iyer, and J D Chapman. Gold microspheres: a selective technique for producing biologically effective dose enhancement. *International Journal of Radiation Biology*, 76(10):1357–1364, 2000.
- [27] S E S Babu, S T Peace Balasingh, R B Pearlin, I R R Singh, and B P Ravindran. Cerium nanoparticle effect on sensitivity of Fricke gel dosimeter: Initial investigation. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 847, page 012053. IOP Publishing, 2017.
- [28] C Baldock. Trends in Radiation Dosimetry: preliminary overview of active growth areas, research trends and hot topics from 2011-2015. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 777, page 012030. IOP Publishing, 2017.
- [29] D A Low, W B Harms, S Mutic, and J A Purdy. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*, 25(5):656–661, 1998.
- [30] T Knöös. QA procedures needed for advanced RT techniques and its impact on treatment outcome. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 573, pages 12001–12008. IOP Publishing, 2015.
- [31] M A da Silveira, J Fernandes Pavoni, C E Garrido Salmon, and O Baffa. Tridimensional dosimetry for prostate IMRT treatments using MAGIC-f gel by MRI. *Radiation Measurements*, 71:369–373, 2014.
- [32] S Ceberg, I Gagne, H Gustafsson, J B Scherman, S S Korreman, F Kjær-Kristoffersen, M Hiltz, and S Å J Bäck. RapidArc treatment verification in 3D using polymer gel dosimetry and Monte Carlo simulation. *Physics in Medicine and Biology*, 55(17):4885, 2010.
- [33] E Vanossi, M Carrara, G Gambarini, M Mariani, and M Valente. Study of polymer gel for dose imaging in radiotherapy. *Radiation Measurements*, 43(2):442–445, 2008.
- [34] Y-J Chang, J-Q Lin, B-T Hsieh, C-H Yao, and C-H Chen. Dose evaluation of an NIPAM polymer gel dosimeter using gamma index. *Radiation Physics and Chemistry*, 104:180–187, 2014.

- [35] A Jirasek, M Hiltz, and KB McAuley. Polymer gel dosimeters with enhanced sensitivity for use in x-ray CT polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 55(18):5269, 2010.
- [36] C-Y Chiu, Y-W Tsang, and B-T Hsieh. N-isopropylacrylamide gel dosimeter to evaluate clinical photon beam characteristics. *Applied Radiation and Isotopes*, 90:245–250, 2014.
- [37] L J Schreiner. Review of Fricke gel dosimeters. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 3, pages 9–21. IOP Publishing, 2004.
- [38] B L Gupta and K R Gomathy. Consistency of ferrous sulphate-benzoic acid-xylene orange dosimeter. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 25(11):509–513, 1974.
- [39] C Baldock, Y De Deene, S Doran, G Ibbott, A Jirasek, M Lepage, K B McAuley, M Oldham, and L J Schreiner. Polymer gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 55(5):R1–R63, 2010.
- [40] Y-J Chang, B-T Hsieh, and J-A Liang. A systematic approach to determine optimal composition of gel used in radiation therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 652(1):783–785, October 2011.
- [41] R G Kelly, K J Jordan, and J J Battista. Optical CT reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous-benzoic-xylene (FBX) gel dosimeter. *Medical Physics*, 25(9):1741–1750, 1998.
- [42] C-S Wu and Y Xu. 3-D dosimetry with optical CT scanning of polymer gels and radiochromic plastic dosimeter. *Radiation Measurements*, 46(12):1903–1907, 2011.
- [43] M J Maryanski, R J Schulz, G S Ibbott, J C Gatenby, J Xie, D Horton, and J C Gore. Magnetic resonance imaging of radiation dose distributions using a polymer-gel dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 39(9):1437–1455, 1994.
- [44] P J Harris, A Piercy, and C Baldock. A method for determining the diffusion coefficient in Fe(II/III) radiation dosimetry gels using finite elements. *Physics in Medicine & Biology*, 41(9):1745, 1996.
- [45] C Baldock, P J Harris, A R Piercy, and B Healy. Experimental determination of the diffusion coefficient in two-dimensions in ferrous sulphate gels using the finite element method. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 24(1):19–30, 2001.
- [46] R J Senden, P De Jean, K B McAuley, and L J Schreiner. Polymer gel dosimeters with reduced toxicity: a preliminary investigation of the nmr and optical dose-response using different monomers. *Physics in Medicine & Biology*, 51(14):3301, 2006.
- [47] J C Gore, Y S Kang, and R J Schulz. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 29(10):1189–1197, 1984.
- [48] G Castellano, D Brusa, M Carrara, G Gambarini, and M Valente. An optimized Monte Carlo (PENLOPE) code for the characterization of gel-layer detectors in radiotherapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 580(1):502–505, 2007.
- [49] C Hurley, C McLucas, G Pedrazzini, and C Baldock. High-resolution gel dosimetry of a HDR brachytherapy source using normoxic polymer gel dosimeters: preliminary study. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 565(2):801–811, 2006.
- [50] M Mariani, E Vanossi, G Gambarini, M Carrara, and M Valente. Preliminary results from a polymer gel dosimeter for absorbed dose imaging in radiotherapy. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(8):1507–1510, 2007.
- [51] P M Fong, D C Keil, M D Does, and J C Gore. Polymer gels for magnetic resonance imaging of radiation dose distributions at normal room atmosphere. *Physics in Medicine & Biology*, 46(12):3105, 2001.
- [52] A J Venning, B Hill, S Brindha, B J Healy, and C Baldock. Investigation of the PAGAT polymer gel dosimeter using magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine & Biology*, 50(16):3875, 2005.

- [53] Y De Deene. Essential characteristics of polymer gel dosimeters. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 3, page 34. IOP Publishing, 2004.
- [54] Y De Deene, A Venning, C Hurley, B J Healy, and C Baldock. Dose–response stability and integrity of the dose distribution of various polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine & Biology*, 47(14):2459, 2002.
- [55] M Valente, D Grana, F Malano, P Perez, C Quintana, G Tirao, and J Vedelago. Development and characterization of a microCT facility. *IEEE Latin America Transactions*, 14(9):3967–3973, 2016.
- [56] K-H Beckurts and K Wirtz. *Neutron physics*. Springer Science & Business Media, 2013.
- [57] S Tripathy, C Sunila, M Nandy, P Sarkar, D Sharma, and B Mukherje. Activation foils unfolding for neutron spectrometry: Comparison of different deconvolution methods. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, 583(10):421–425, 2007. ISSN 0168-9002.
- [58] C H Westcott. The Specification of Neutron Flux and Nuclear Cross-sections in Reactor Calculations. *J. Nucl. Energy, Parts A/B*, 2:59–75, 1955.
- [59] M Valente, W Molina, L C Silva, R Figueroa, F Malano, P Pérez, M Santibañez, and J Vedelago. Fricke gel dosimeter with improved sensitivity for low-dose-level measurements. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(4):402–417, 2016.
- [60] M Valente and J Vedelago. Design and development of an integral high-resolution radiation dosimetry system for medical applications. *PoS*, page 050, 2014.
- [61] K C Chu, K J Jordan, J J Battista, J Van Dyk, and B K Rutt. Polyvinyl alcohol-Fricke hydrogel and cryogel: two new gel dosimetry systems with low $^{3+}$ diffusion. *Physics in Medicine & Biology*, 45(4):955–969, 2000.
- [62] G Gambarini, S Agosteo, P Marchesi, E Nava, P Palazzi, A Pecci, G Rosi, and R Tinti. Discrimination of various contributions to the absorbed dose in BNCT: Fricke-gel imaging and intercomparison with other experimental results. *Applied Radiation and Isotopes*, 53(4):765–772, 2000.
- [63] J Valentin. *The 2007 recommendations of the international commission on radiological protection*. Elsevier Oxford, 2007.
- [64] A D Wrixon. New ICRP recommendations. *Journal of Radiological Protection*, 28(2):161, 2008.
- [65] F Mattea, M Strumia, and M Valente. Characterization of a polymer gel dosimetry system based on N-isopropylacrylamide and N-N'methylenebisacrylamide. *Proceedings of Science*, PoS (X LASNPA) 080, 2013.
- [66] M Valente, E Aon, M Brunetto, G Castellano, F Gallivanone, and G Gambarini. Gel dosimetry measurements and Monte Carlo modeling for external radiotherapy photon beams: Comparison with a treatment planning system dose distribution. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 580(1):497–501, 2007.
- [67] G Gambarini, S Agosteo, S Altieri, S Bortolussi, M Carrara, S Gay, E Nava, C Petrovich, G Rosi, and M Valente. Dose distributions in phantoms irradiated in thermal columns of two different nuclear reactors. *Radiation Protection Dosimetry*, 126(1-4):640–644, 2007.
- [68] M Valente and J Vedelago. Design of an integral radiation dosimetry system optimized for modern medical applications. *Proceedings of Science*, PoS (X LASNPA) 050, 2013.
- [69] Y De Deene. Review of quantitative MRI principles for gel dosimetry. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 164, page 012033. IOP Publishing, 2009.
- [70] C Audet and L J Schreiner. Multiple-site fast exchange model for spin–lattice relaxation in the Fricke-gelatin dosimeter. *Medical Physics*, 24(2):201–209, 1997.
- [71] J Vandecasteele and Y De Deene. On the validity of 3D polymer gel dosimetry: III. MRI-related error sources. *Physics in Medicine & Biology*, 58(1):63, 2012.

- [72] M Hinze, R Pinnau, M Ulbrich, and S Ulbrich. Optimization with PDE constraints, volume 23 of *Mathematical Modelling: Theory and Applications*, 2009.
- [73] J Nocedal and S J Wright. *Conjugate gradient methods*. Springer, 2006.
- [74] M Kurudirek. Studies on heavy charged particle interaction, water equivalence and Monte Carlo simulation in some gel dosimeters, water, human tissues and water phantoms. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 795:239–252, 2015.
- [75] H P Bächinger, K Mizuno, J A Vranka, and S P Boudko. Collagen formation and structure. In *Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology*, volume 5.
- [76] K Chen and S Vyazovkin. Temperature dependence of sol-gel conversion kinetics in gelatin-water system. *Macromolecular Bioscience*, 9(4):383–392, 2009.
- [77] F C Vicentini, T A Silva, A Pellatieri, B C Janegitz, O Fatibello-Filho, and R C Faria. Pb (II) determination in natural water using a carbon nanotubes paste electrode modified with crosslinked chitosan. *Microchemical Journal*, 116:191–196, 2014.
- [78] J B Davies, S G Bosi, and C Baldock. A genipin-gelatin gel dosimeter for radiation processing. *Radiation Physics and Chemistry*, 81(8):1263–1265, 2012.
- [79] H Yamada, K Chikamatsu, A Aono, and S Mitarai. Pre-fixation of virulent Mycobacterium tuberculosis with glutaraldehyde preserves exquisite ultrastructure on transmission electron microscopy through cryofixation and freeze-substitution with osmium-acetone at ultralow temperature. *Journal of Microbiological Methods*, 96:50–55, 2014.
- [80] N Özalp, Z Ökte, and B Özcelik. The rapid sterilization of gutta-percha cones with sodium hypochlorite and glutaraldehyde. *Journal of Endodontics*, 32(12):1202–1204, 2006.
- [81] M R Romero, F Garay, and A M Baruzzi. Design and optimization of a lactate amperometric biosensor based on lactate oxidase cross-linked with polymeric matrixes. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 131(2):590–595, 2008.
- [82] E Spezi, D G Lewis, and C W Smith. A DICOM-RT-based toolbox for the evaluation and verification of radiotherapy plans. *Physics in Medicine and Biology*, 47(23):4223, 2002.
- [83] T Kairn, ML Taylor, SB Crowe, L Dunn, RD Franich, J Kenny, RT Knight, and JV Trapp. Monte Carlo verification of gel dosimetry measurements for stereotactic radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):3359–3369, 2012.
- [84] J Sempau, J M Fernández-Varea, E Acosta, and F Salvat. Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 207(2):107–123, 2003.
- [85] P Keall and C Baldock. A theoretical study of the radiological properties and water equivalence of Fricke and polymer gels used for radiation dosimetry. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, 22(3):85–91, 1999.
- [86] J Baró, J Sempau, J M Fernández-Varea, and F Salvat. PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, 100(1):31–46, 1995.
- [87] J Sempau, A Badal, and L Brualla. A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries—application to far-from-axis fields. *Medical Physics*, 38(11):5887–5895, 2011.
- [88] F M Khan, and J P Gibbons. *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [89] W R Leo. *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach*. Springer Science & Business Media, 2012.

- [90] S A Pozzi, E Padovani, and M Marseguerra. MCNP-PoliMi: a Monte-Carlo code for correlation measurements. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 513(3):550–558, 2003. ISSN 0168-9002.
- [91] R Forster, L Cox, R Barrett, T Booth, J Briesmeister, J Brown, J Bull, G Geisler, J Goorley, R Mosteller, et al. MCNPTM Version 5. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 213:82–86, 2004.
- [92] G Gambarini, C Birattari, M Mariani, R Marchesini, L Pirola, P Prestini, M Sella, and S Tomatis. Study of light transmittance from layers of Fricke-xylene-orange-gel dosimeters. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 213:321–324, 2004.
- [93] L E Olsson, B A Westrin, A Fransson, and B Nordell. Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels. *Physics in Medicine & Biology*, 37(12):2243, 1992.
- [94] L N de Oliveira, F G Almeida Sampaio, Marcos Vasques Moreira, and A de Almeida. Measurements of the Fe^{3+} diffusion coefficient in Fricke Xylenol gel using optical density measurements. *Applied Radiation and Isotopes*, 90:241–244, 2014.
- [95] W I D Rae, C A Willemsse, M G Lötter, J S Engelbrecht, and J C Swarts. Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI. *Medical Physics*, 23(1):15–23, 1996.
- [96] Y De Deene, P Hanselaer, C De Wagter, E Achten, and W De Neve. An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter. *Physics in Medicine & Biology*, 45(4):859, 2000.
- [97] Y R Huang, L L Hsieh, Y J Chang, T H Wang, and B T Hsieh. Characterization of the chemical stability of irradiated N-isopropylacrylamide gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, 89:76–82, 2013.
- [98] M Inokuti. Inelastic collisions of fast charged particles with atoms and molecules—the Bethe theory revisited. *Reviews of Modern Physics*, 43(3):297, 1971.
- [99] P Sellakumar, E J J Samuel, and S S Supe. Water equivalence of polymer gel dosimeters. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(7):1108–1115, 2007.
- [100] F M Khan. *The physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
- [101] H Bethe. Bremsformel für elektronen relativistischer geschwindigkeit. *Zeitschrift für Physik*, 76(5-6):293–299, 1932.
- [102] S M Seltzer and M J Berger. Bremsstrahlung spectra from electron interactions with screened atomic nuclei and orbital electrons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 12(1):95–134, 1985.
- [103] R Mohan, C Chui, and L Lidofsky. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Medical Physics*, 12(5):592–597, 1985.
- [104] J Vandecasteele and Y De Deene. Evaluation of radiochromic gel dosimetry and polymer gel dosimetry in a clinical dose verification. *Physics in Medicine & Biology*, 58(18):6241, 2013.
- [105] N V Klassen, K R Shortt, J Seuntjens, and C K Ross. Fricke dosimetry: the difference between $G(\text{Fe}^{3+})$ for ^{60}Co γ -rays and high-energy x-rays. *Physics in Medicine & Biology*, 44(7):1609, 1999.
- [106] H Gustavsson, S Å J Bäck, J Medin, E Grusell, and L E Olsson. Linear energy transfer dependence of a normoxic polymer gel dosimeter investigated using proton beam absorbed dose measurements. *Physics in Medicine & Biology*, 49(17):3847, 2004.
- [107] T Depuydt, A Van Esch, and D P Huyskens. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiotherapy and Oncology*, 62(3):309–319, 2002.

- [108] Y De Deene, K Vergote, C Claeys, and C De Wagter. The fundamental radiation properties of normoxic polymer gel dosimeters: a comparison between a methacrylic acid based gel and acrylamide based gels. *Physics in Medicine & Biology*, 51(3):653, 2006.
- [109] S J González and G A Santa Cruz. The photon-isoeffective dose in boron neutron capture therapy. *Radiation Research*, 178(6):609–621, 2012.
- [110] R Rogus, O Harling, and J Yanch. Mixed field dosimetry of epithermal neutron beams for boron neutron capture therapy at the MITR-II research reactor. *Medical Physics*, 21(10):1611–1625, 1994. ISSN 0094-2405.
- [111] P J Binns, K J Riley, and O K Harling. Epithermal neutron beams for clinical studies of boron neutron capture therapy: a dosimetric comparison of seven beams. *Radiation Research*, 164(2):212–220, 2005.
- [112] G Gambarini, G Bartesaghi, S Agosteo, E Vanossi, M Carrara, and M Borroni. Determination of gamma dose and thermal neutron fluence in BNCT beams from the TLD-700 glow curve shape. *Radiation Measurements*, 45(3-6):640–642, 2010.
- [113] G J Sykora and M S Akselrod. Novel fluorescent nuclear track detector technology for mixed neutron-gamma fields. *Radiation Measurements*, 45:594–598, 2010. ISSN 1350-4487.
- [114] L Kuijpers, R Herzing, P Cloth, D Filges, and R Hecker. On the determination of fast neutron spectra with activation techniques; its application in a fusion reactor blanket model. *Nuclear Instruments and Methods*, 144(2):215–224, 1977.
- [115] M L Etheridge, S A Campbell, A G Erdman, C L Haynes, S M Wolf, and J McCullough. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 9(1):1–14, 2013.
- [116] M Hassoun, I W Schie, T Tolstik, S E Stanca, C Krafft, and J Popp. Surface-enhanced Raman spectroscopy of cell lysates mixed with silver nanoparticles for tumor classification. *Beilstein J. Nanotechnol.*, 8(1):1183–1190, 2017.
- [117] P Huang, L Bao, C Zhang, J Lin, T Luo, D Yang, M He, Z Li, G Gao, B Gao, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials*, 32(36):9796–9809, 2011.
- [118] K Ricketts, C Guazzoni, A Castoldi, A P Gibson, and G J Royle. An x-ray fluorescence imaging system for gold nanoparticle detection. *Phys. Med. Biol.*, 58(21):7841, 2013.
- [119] N Manohar, F J Reynoso, P Diagaradjane, S Krishnan, and S H Cho. Quantitative imaging of gold nanoparticle distribution in a tumor-bearing mouse using benchtop x-ray fluorescence computed tomography. *Scientific Reports*, 6:22079, 2016.
- [120] J Krstić, J Spasojević, A Radosavljević, M Šiljegović, and Z Kačarević-Popović. Optical and structural properties of radiolytically in situ synthesized silver nanoparticles stabilized by chitosan/poly (vinyl alcohol) blends. *Radiat. Phys. Chem.*, 96:158–166, 2014.
- [121] A García-Ruiz, J Crespo, J M López-de Luzuriaga, M E Olmos, M Monge, M P Rodríguez-Álfaro, P J Martín-Álvarez, B Bartolome, and M V Moreno-Arribas. Novel biocompatible silver nanoparticles for controlling the growth of lactic acid bacteria and acetic acid bacteria in wines. *Food Control*, 50:613–619, 2015.
- [122] F Neri, A Scala, S Grimato, M Santoro, S Spadaro, F Barreca, F Cimino, A Speciale, A Saija, G Grassi, et al. Biocompatible silver nanoparticles embedded in a PEG–PLA polymeric matrix for stimulated laser light drug release. *Journal of Nanoparticle Research*, 18(6):153, 2016.
- [123] S B Rice, C Chan, S C Brown, P Eschbach, L Han, D S Ensor, A B Stefaniak, J Bonevich, A E Vladár, A R Hight Walker, et al. Particle size distributions by transmission electron microscopy: an interlaboratory comparison case study. *Metrologia*, 50(6):663, 2013.
- [124] F J Massey Jr. The Kolmogorov-Smirnov test for goodness of fit. *J. Am. Stat. Assoc.*, 46(253):68–78, 1951.

- [125] F L Deepak, A Mayoral, and R Arenal. *Advanced Transmission Electron Microscopy: Applications to Nanomaterials*. Springer, 2015.
- [126] K Lance Kelly, E Coronado, L L Zhao, and G C Schatz. The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment. *J. Phys. Chem. B*, 107(3):668–667, 2003.
- [127] Y Alivov, P Baturin, H Q Le, J Ducote, and S Molloy. Optimization of K-edge imaging for vulnerable plaques using gold nanoparticles and energy resolved photon counting detectors: a simulation study. *Physics in Medicine & Biology*, 59(1):135, 2013.
- [128] R G Figueroa, M Santibañez, F Malano, and M Valente. Optimal configuration for detection of gold nanoparticles in tumors using $K\beta$ X-ray fluorescence line. *Radiation Physics and Chemistry*, 117:198–202, 2015.
- [129] T Kron, D Jonas, and J M Pope. Fast T1 imaging of dual gel samples for diffusion measurements in NMR dosimetry gels. *Magnetic Resonance Imaging*, 15(2):211–221, 1997.
- [130] H J Lee, Y Roed, S Venkataraman, M Carroll, and G S Ibbott. Investigation of magnetic field effects on the dose–response of 3D dosimeters for magnetic resonance–image guided radiation therapy applications. *Radiotherapy and Oncology*, 125(3):426–432, 2017.
- [131] H J Lee, M Kadbi, G Bosco, and G S Ibbott. Real-time volumetric relative dosimetry for magnetic resonance–image-guided radiation therapy (MR-IGRT). *Physics in Medicine & Biology*, 63(4):045021, 2018.
- [132] C M McErlean, E Bräuer-Krisch, J Adamovics, and S J Doran. Assessment of optical CT as a future QA tool for synchrotron x-ray microbeam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 61(1):320, 2015.