

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL PERÚ

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA



**PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DEL PERÚ**

**ANÁLISIS DE LAS INCERTIDUMBRES DE DOSÍMETROS
LUMINISCENTES ESTIMULADOS ÓPTICAMENTE PARA
RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA CORPORAL**

Tesis para optar por el Título de Licenciado en Física que
presenta el bachiller:

Andrés Portocarrero Bonifaz

Asesor: MSc. Bertha Milagros García Gutiérrez

Lima, 2019

Resumen

Se analiza la incertidumbre combinada al utilizar dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente NanoDots™ de la marca Landauer, debido al movimiento respiratorio de un paciente, e incertidumbres clínicas en general, en el caso de Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT) para cáncer de pulmón. El factor de calibración fue determinado utilizando un acelerador lineal. Posteriormente se realizó la caracterización de los dosímetros; para obtener los datos de los mismos se procedió a irradiarlos en distintas fechas a una dosis conocida en profundidad de d_{\max} (1.5 cm) para fotones generados por un voltaje de 6 MV, determinando su repetibilidad y factor de calibración. Seguidamente, se halló la dependencia angular de los dosímetros para el caso particular de la técnica de Radioterapia Estereotáctica Corporal, en la que se entrega radiación de 5000 cGy en 5 fracciones a un volumen blanco de planificación (PTV) ubicado en el pulmón izquierdo con un arco de 180°, utilizando Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT). Para determinar este parámetro, se irradiaron los dosímetros en un fantoma de agua sólida a una dosis conocida con un arco de 180°, a una profundidad de referencia de 10 cm. Asimismo los parámetros de linealidad, tasa de dosis, y desvanecimiento de la señal fueron tomados de la literatura disponible, dado que estos factores dependen de parámetros técnicos establecidos por el fabricante. Finalmente, se adquirieron imágenes tomográficas de un fantoma de tórax “Dynamic Phantom” marca CIRS, y se realizaron dos planes de tratamiento utilizando el software de simulación Monaco tomando en cuenta amplitudes respiratorias de ± 5 y ± 15 mm. A continuación se hizo la irradiación respectiva colocando los dosímetros dentro de un inserto disponible del fantoma. Finalmente se halló que la incertidumbre extendida al 95% de confianza es de alrededor del 19%. Asimismo, dado que la incertidumbre angular es del 5.56% aproximadamente, no es posible hallar las incertidumbres debido al movimiento respiratorio. Además, se observa que diferentes PTVs con volúmenes y movimientos distintos pueden tener grandes diferencias en cuanto a la dosis que le llega a los órganos de riesgo, y al volumen blanco de planificación.

Abstract

The combined uncertainty when using optically stimulated luminescent dosimeters (NanoDotsTM, Landauer), due to the respiratory movement of a patient, and clinical uncertainties for Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for lung cancer is analyzed. The calibration factor was determined using a linear accelerator. The characterization of the dosimeters was carried out; to obtain the data from them, the dosimeters were irradiated at different dates at a known dose at a depth of d_{\max} (1.5 cm) for photons generated by a voltage of 6 MV, to find their repeatability and calibration factor. The angular dependency of the dosimeters was determined in order to analyze the case when the Stereotactic Body Radiation Therapy technique is used, in which 5000 cGy of radiation is delivered in 5 fractions to a planning target volume (PTV) located in the left lung with a 180° arc, using Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT). In doing so the dosimeters were irradiated in a phantom of solid water at a known dose with an arc of 180°, at a reference depth of 10 cm. On the other hand, for the parameters of linearity, dose rate, and fading of the signal, the available scientific literature was used since these technical parameters were dependent of how they were made, and not of the group of dosimeters. Finally, tomographic images of a CIRS Thoracic "Dynamic Phantom" phantom were acquired, and two treatment plans were made using the Monaco simulation software, taking into account respiratory amplitudes of ± 5 and ± 15 mm. Next, the irradiation took place after placing the dosimeters inside an available insert of the phantom. Finally, it was found that the uncertainty extended to the 95% of confidence is around 19%. Also, the angular uncertainty is approximately 5.56%, for this reason it is not possible to find the uncertainties due to the respiratory movement. In addition, it is observed that PTVs with different volumes and movements can have large variations in terms of the dose that reaches the organs at risk, and the planning target volume.

Dedicado a

A mis padres Rosa Patricia y Carlos, a mi hermana Bianca, abuela Blanca, tío Gonzalo, y toda mi familia. Al amor de mi vida Laura, a mis amigos, y a todas las personas que padecen de alguna enfermedad.



Agradecimientos

Deseo agradecer a todas las personas que me han ayudado en este proyecto, en especial a mi asesora Bertha García Gutierrez, quien me ha orientado y apoyado a lo largo del camino. Asimismo, a todo el personal de la Clínica Delgado – Red AUNA del área de radioterapia, tanto físicos médicos, médicos, tecnólogos y enfermeras, que con su buena disposición y profesionalismo me han enseñado mucho.

Por otro lado, le estoy muy agradecido al Dr. Jesús Aymar, quien muy gentilmente me otorgó los dosímetros utilizados en esta investigación. Así como al personal que trabaja en el Hospital 2 de Mayo, que me apoyó con el entrenamiento para la lectura de los mismos.

Además, me gustaría dar un agradecimiento especial a todas las personas que me han orientado en la investigación científica a lo largo de mis años de pregrado y que han sido mis mentores, de esta manera me gustaría dar un especial reconocimiento a los profesores Patrizia Pereyra Anaya, Daniel Palacios Fernández, y Maria Elena López Herrera, así como al grupo de investigación en Técnicas de Huellas Nucleares.

Finalmente deseo expresar mi más sincera gratitud a todas aquellas personas con las que he participado en algún proyecto, a todos mis compañeros, amigos, y en especial a mi papá por inculcarme la motivación por la investigación y asesorarme; así como a mi amor Laura, por siempre apoyarme, ayudarme, y darme sus opiniones para ser cada día mejor.

Índice general

Resumen	ii
Abstract	iii
Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
1. Introducción	1
2. Bases Teóricas	4
2.1. Física de las radiaciones.....	4
2.2. Interacción de las radiaciones con el tejido biológico	6
2.3. Radioterapia	8
2.3.1. Acelerador lineal – tratamiento clínico.....	8
2.3.1.1 Técnicas (VMAT, SBRT, IGRT).....	11
2.3.1.2. Cáncer de pulmón.....	13
2.3.1.3. Campos de tratamiento.....	15
2.3.2. Acelerador lineal – adquisición y verificación de imágenes.....	16
2.3.2.1. Incertidumbre de adquisición y tratamiento.....	16
2.3.2.2. Tomógrafo simulador.....	16
2.3.2.3. Fusión de imágenes (PET – MR, CT).....	17
2.3.2.4. Tomografía computarizada Cone Beam – XVI.....	17
2.4. Dosimetría.....	19
2.4.1. Dosímetros Luminiscentes Estimulados Ópticamente (OSLD).....	19
2.4.2. Fantomas	21

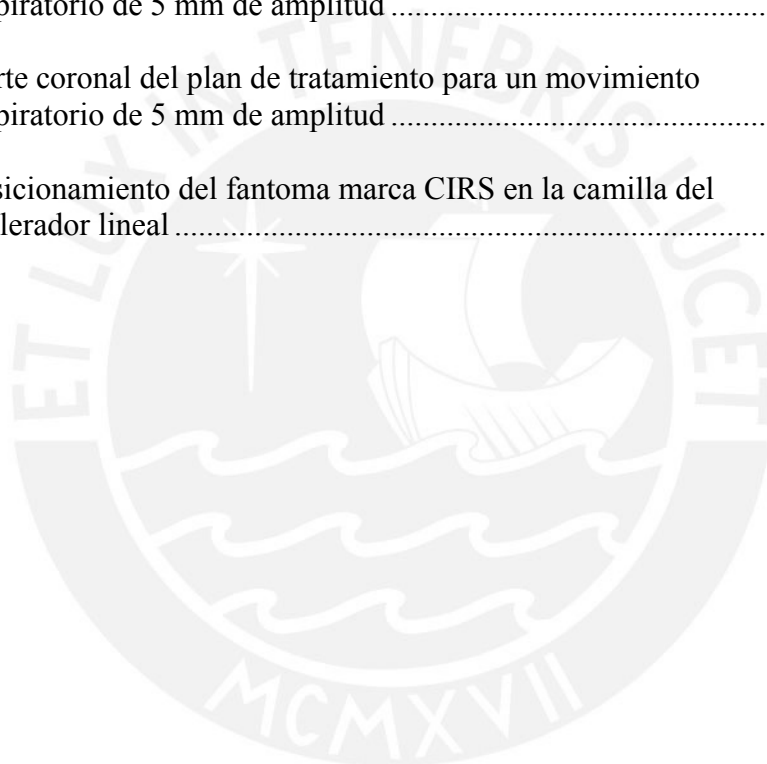
3. Metodología	22
3.1. Equipo tomográfico.....	22
3.2 Control de calidad del acelerador lineal Elekta – Infinity.....	22
3.3 Adquisición de imágenes	22
3.4. Plan de tratamiento.....	23
3.5. Cálculo de dosis	24
3.5.1. NanoDot.....	24
4. Resultados	25
5. Conclusiones	33
6. Recomendaciones	34
Bibliografía	35



Índice de Figuras

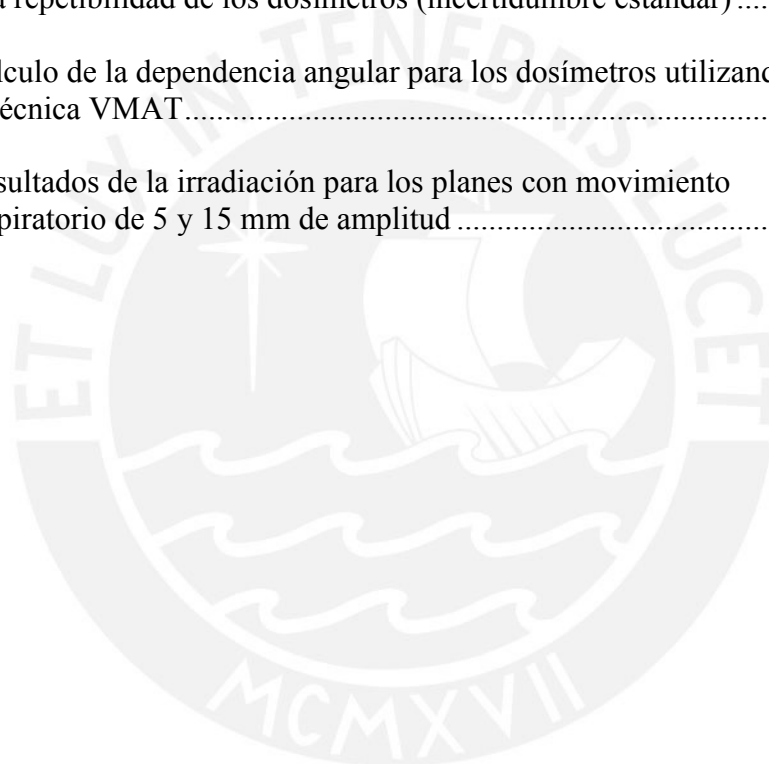
2.1.	Diagrama del Efecto Fotoeléctrico	4
2.2.	Diagrama del Efecto Compton.....	5
2.3.	Diagrama de Producción de Pares	6
2.4.	Regiones dominantes para distintos efectos de la radiación con la materia para diversas energías y números atómicos del material absorbente	6
2.5.	Curva de supervivencia celular: Fracción de Supervivencia celular vs dosis impartida.....	7
2.6.	Densidad de corriente termoiónica para distintas temperaturas y funciones trabajo	9
2.7.	Esquema de un acelerador lineal.....	10
2.8.	Acelerador lineal marca Elekta modelo Infinity.....	11
2.9.	Proyección para el 2040 de los tipos de cáncer, en el Perú	13
2.10.	Casos nuevos de cáncer por año en millones para países industrializados y en vía de desarrollo	14
2.11.	Esquema de un tomógrafo simulador.....	17
2.12.	Geometría de un equipo de Cone Beam Computed Tomography.....	18
2.13.	Espectro de un tubo de rayos X	18
2.14.	Dosímetro luminiscentes estimulados ópticamente	19
2.15.	Fantoma CIRS de prueba para radioterapia / pulmón / tórax. Modelo 002LFC.....	21
3.1.	Corte tomográfico del Dynamic Phantom marca CIRS.....	23
4.1.	Procedimiento para hallar el factor de calibración de los dosímetros estimulados ópticamente.....	25
4.2.	Linealidad de los NanoDot para dosis de 25 a 1500 cGy, para haces de fotones de 6 MV	26
4.3.	Desvanecimiento de señal de los NanoDot a lo largo del tiempo.....	27

4.4.	Arreglo experimental para el cálculo de la dependencia angular de los dosímetros.....	28
4.5.	Isodosis prendidas en el sistema de planificación de tratamiento, para ambos planes (5 mm y 15 mm).....	29
4.6.	Corte transversal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 15 mm de amplitud	29
4.7.	Corte coronal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 15 mm de amplitud	29
4.8.	Corte transversal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 5 mm de amplitud	30
4.9.	Corte coronal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 5 mm de amplitud	30
4.10.	Posicionamiento del fantoma marca CIRS en la camilla del acelerador lineal	31



Índice de Tablas

2.1.	Estimados de incidencia, carga de enfermedad, y pérdida económica por cáncer en el Perú.....	14
2.2.	Técnicas de dosimetría: Resumen de las características de dosímetros in vivo.....	20
4.1.	Medidas obtenidas en distintas fechas para obtener el factor de calibración.....	25
4.2.	Análisis de las medidas obtenidas para hallar el factor de calibración y la repetibilidad de los dosímetros (incertidumbre estándar).....	26
4.3.	Cálculo de la dependencia angular para los dosímetros utilizando la técnica VMAT.....	27
4.4.	Resultados de la irradiación para los planes con movimiento respiratorio de 5 y 15 mm de amplitud.....	31



Capítulo I

Introducción

La salud poblacional e individual constituye uno de los temas centrales para los diversos países, por lo que las entidades que brindan este tipo de servicios deben implementar políticas de calidad e innovación en forma constante. Ello ha conllevado a que se formulen diversas políticas públicas; se tomen las acciones pertinentes para su manejo y control, y se inventen nuevas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento. El cáncer es una de las enfermedades más estudiadas debido a su alta incidencia, y a que su presencia usualmente ha sido asociada a una alta mortandad¹.

La tecnología, dentro del abordaje oncológico, juega un rol trascendente a partir del desarrollo de nuevas técnicas y equipos de alta precisión, para reducir o eliminar masas tumorales. Ejemplo de ello son la Arcoterapia Volumétrica Modulada (VMAT), la Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT) y la Radioterapia Guiada por Imágenes (IGRT).

Las nuevas tecnologías y la optimización de las ya existentes, contribuyen a realizar tratamientos médicos seguros y de calidad; garantizan la recuperación adecuada, el bienestar del paciente, y mejoran la esperanza de vida de quien adolece, entre otras enfermedades, de cáncer. Cabe resaltar que en comparación a 1975, gracias al avance de la tecnología y las nuevas técnicas oncológicas, la esperanza de vida en 5 años ha aumentado del 12% al 19% en casos de cáncer de pulmón².

Los tratamientos de radioterapia son de los más usados para combatir el cáncer³. Sin embargo, en algunos casos generan efectos secundarios perjudiciales para el paciente, debido a que el tejido que se quiere tratar no es el único que recibe dosis, sino también, los circundantes al área de tratamiento; que pueden ser muy sensibles a la radiación³. Al concepto de la energía depositada por kilogramo (J/kg), en donde se tiene en cuenta el tipo de radiación, se le denomina dosis equivalente (Ecuación 1)⁴. Asimismo, se define la dosis de tolerancia del órgano como la dosis equivalente máxima, antes de generar un efecto determinístico sobre un paciente⁵.

$$H_T = \sum_R W_R \cdot D_{T,R} \quad (1)$$

Por otro lado existen diversos factores intrínsecos del paciente, como el movimiento de los órganos, la respiración y los latidos cardiacos, que hacen que aumente la incertidumbre al momento de la entrega de dosis. Por estos motivos, ésta debe ser estudiada, y en tanto sea posible reducida, con el fin de obtener un mejor resultado⁶.

En los últimos años se ha dado un creciente avance en el empleo de tecnología en ciencias de la salud, originando nuevos aportes en el conocimiento a partir del estudio de diversas enfermedades que aquejan a la población. Desde el enfoque de las enfermedades oncológicas y de la física médica, son escasas las investigaciones que se han realizado en el Perú. En este sentido la presente investigación brinda un importante aporte a esta área del conocimiento, dado que esta se orienta a analizar las incertidumbres presentes al utilizar dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente, cuyo factor de calibración se haya hallado usando un acelerador lineal (LINAC), para un tratamiento clínico de Radioterapia Estereotáctica Corporal en casos de Cáncer de Pulmón.

Por otro lado, el estudio se justifica en tanto que la tecnología de punta en países en desarrollo, como el Perú, se viene incorporando de manera progresiva pero lenta, debido entre otros, al alto costo que demandan. Este hecho acarrea la necesidad de que a nivel nacional se realicen investigaciones que permitan vislumbrar la capacidad y bondad de la nueva tecnología, para el manejo de los pacientes de oncología. En este sentido resulta de trascendencia analizar la utilidad de los fantomas, que permiten simular el caso clínico sin necesidad de irradiar a un humano para realizar las mediciones. Igualmente, los equipos de IGRT, que controlan el momento de la entrega de la radiación, ayudan a posicionar al paciente para garantizar que cada sesión se dé exactamente en la misma posición como fue simulado, evalúan el cambio en el volumen tumoral y aportan a la dosis efectiva por las tomografías que realizan. Así como el VMAT y las técnicas que derivan de esta modalidad como la SBRT, que es una de las técnicas más avanzadas en radioterapia, que entrega el haz de radiación con una intensidad que puede ser modulada y altamente precisa, debido a sus hojas multilaminares que se mueven para colimar el haz de radiación, entre otras características. Cabe también señalar el uso de los Dosímetros Luminiscentes Estimulados Ópticamente (OSLD) para la dosimetría; y finalmente, el software computacional Mónaco, que permite simular la dosis que interactúa con el tumor y las áreas circundantes.

Desde otra perspectiva, el estudio resulta importante puesto que se encuadra dentro de la física médica, cuyo desarrollo en el Perú aún es incipiente. En consecuencia, los hallazgos contribuyen para que otros investigadores analicen con mayor detenimiento estas variables en estudio, o formulen nuevas propuestas de investigación; esto último es importante debido a la multiplicidad de enfermedades oncológicas que existen, y a la necesidad de particularizar el tratamiento en función a cada una de las mismas.

En este sentido, desde la orientación de la física médica y, particularmente de la radioterapia, el estudio adquiere relevancia puesto que, a futuro, lo que se espera es maximizar la eficiencia del tratamiento radioterapéutico, minimizando los efectos colaterales para los tejidos que están próximos a la zona de tratamiento.

En consecuencia surge el interés de analizar la incertidumbre combinada debido al movimiento respiratorio de un paciente, y las incertidumbres clínicas en general, al trabajar con dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente, cuyo factor de calibración se haya determinado usando un acelerador lineal, para casos de cáncer de pulmón que sean tratados con SBRT.

Capítulo II

Bases Teóricas

2.1. Física de las radiaciones

Las radiaciones pueden ser ionizantes o no ionizantes dependiendo de su nivel energético. Las ionizantes son aquellas que poseen una energía mayor a 10 keV y que tienen la capacidad de convertir átomos neutros a átomos cargados, al remover electrones⁷. Asimismo, dentro de las radiaciones ionizantes se pueden encontrar las radiaciones directamente (por ejemplo: electrones) o indirectamente ionizantes (por ejemplo: neutrones), y corpusculares (por ejemplo: protones) o electromagnéticas (fotones).

Las radiaciones directamente ionizantes son aquellas que poseen una carga, y que ionizan átomos cuando interactúan con otros núcleos. Por otro lado, las radiaciones indirectamente ionizantes son aquellas que no poseen carga, pero que al momento de interactuar con la materia, producen partículas que logran ionizar otros átomos^{8, 9, 10}. En el presente estudio, se trabajará con radiaciones ionizantes (fotones).

En el caso de las radiaciones indirectamente ionizantes, existen diversas interacciones con la materia para generar partículas con carga que sean capaces de ionizar átomos. En primer lugar, se puede dar el efecto fotoeléctrico (Figura 2.1) para fotones con energía baja (Figura 2.4). Este consta en que un fotón alcanza a un átomo e interactúa con un electrón, este le da toda su energía, y desaparece. Esta interacción provoca que el electrón sea liberado del átomo⁹.

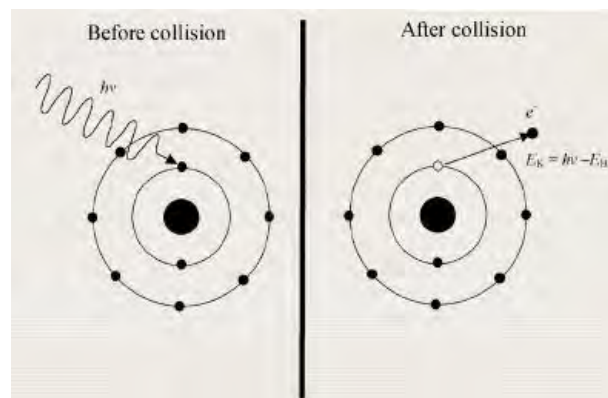


Figura 2.1: Diagrama del Efecto Fotoeléctrico.
Fuente: Sánchez (2001)¹¹.

En segundo lugar, se puede dar el efecto Compton (Figura 2.2) para fotones con energía intermedia (Figura 2.4). Similarmente al efecto fotoeléctrico, el fotón de rayos X interactúa con un electrón. Sin embargo, al poseer más energía, el fotón expulsa al electrón y no desaparece, este es desviado de su trayectoria inicial, y cambia su energía⁹ (Ecuación 2).

$$E_1 = \frac{E_0}{1 + \left(\frac{E_0}{m_0 c^2}\right)(1 - \cos\theta)} \quad (2)$$

Donde E_0 es la energía del fotón incidente, E_1 la energía del fotón dispersado, m_0 la masa del electrón en reposo, y θ el ángulo de dispersión.

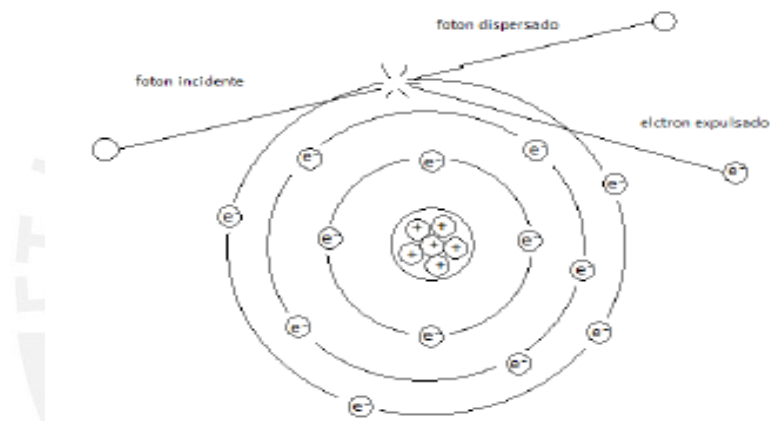


Figura 2.2: Diagrama del Efecto Compton.
Fuente: Sánchez (2001)¹¹.

Finalmente, para fotones de rayos X con altas energías (Figura 2.4), a partir de 1.02 MeV, se comienza a generar el efecto de producción de pares (Figura 2.3). En este proceso el fotón desaparece al interactuar con el electrón y se produce un par electrón-positrón (radiación directamente ionizante) que al ir perdiendo energía cinética, eventualmente se estos se encontrarán con sus contrapartes y se aniquilarán (Ecuación 3). Posteriormente se formarán dos fotones con un ángulo de 180° entre ellos⁹.



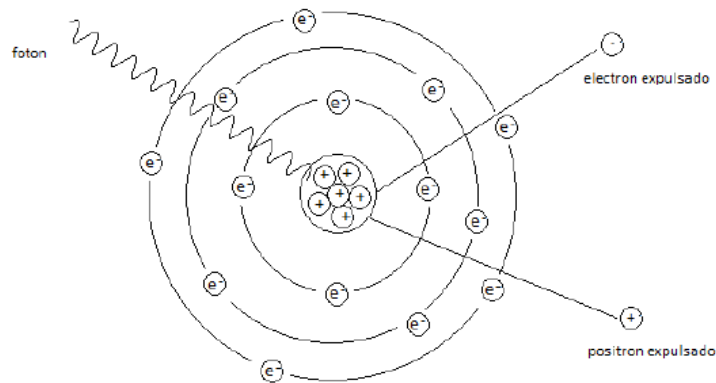


Figura 2.3: Diagrama de Producción de Pares.
Fuente: Sánchez (2001)¹¹.

Para observar las energías en las que predomina cada efecto se observa la Figura 2.4 a continuación:

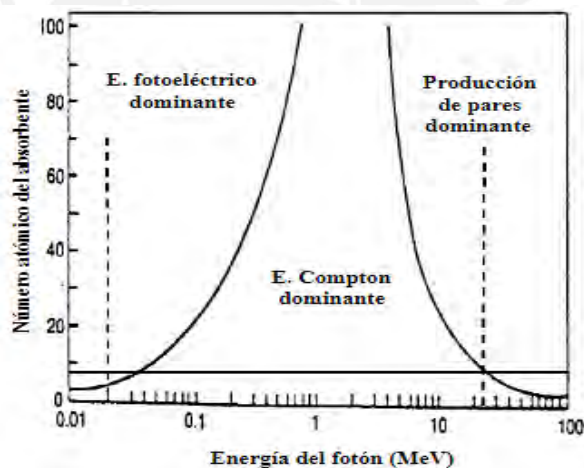


Figura 2.4: Regiones dominantes para distintos efectos de la radiación con la materia para diversas energías y números atómicos del material absorbente.
Fuente: Stellman (1988)⁹.

2.2. Interacción de las radiaciones con el tejido biológico

Cuando las partículas cargadas ya están formadas, estas interactúan electromagnéticamente tanto con electrones como con los núcleos de los átomos en su recorrido, que forman parte de la célula, teniendo como resultado la ionización y excitación de átomos; al ocurrir este fenómeno, las moléculas se verán alteradas. En caso de que la molécula sea vital para que funcione una célula (Ejm. ADN), habrá daño celular de forma directa; por otro lado, si la molécula es por ejemplo el agua, se generan

radicales libres de hidroxilo (OH)-, entre otros, los cuales dañan al ADN de una forma indirecta¹².

Los efectos biológicos pueden ser de dos tipos: determinísticos o estocásticos. Los primeros requieren un umbral de dosis, y generan daño al cuerpo dependiendo de la dosis absorbida, que dictaminará el efecto en el organismo. Si el daño es muy severo, la célula morirá; y si el número de células que muere es alto, se producirá un efecto perjudicial que dependerá del tejido u órgano afectado. Por otro lado, los efectos estocásticos son aquellos, que a medida que aumenta la dosis, tienen una mayor probabilidad de ocurrir, pero la gravedad del daño será independiente de la misma¹³.

En el caso de la radioterapia, se aplica el principio de que las células tumorales son más radiosensibles que las células normales para destruirlas; esto se debe a diversos factores como el consumo de oxígeno celular, la habilidad de las células sanas de reparar el ADN dañado, el número de células que se dividen y la distribución de las mismas en cada etapa del ciclo celular, etc ^{12, 13, 14, 15}. La Figura 2.5 ilustra la fracción de sobrevivencia de las células vs la dosis para rayos X en escala lineal y logarítmica ¹⁵.

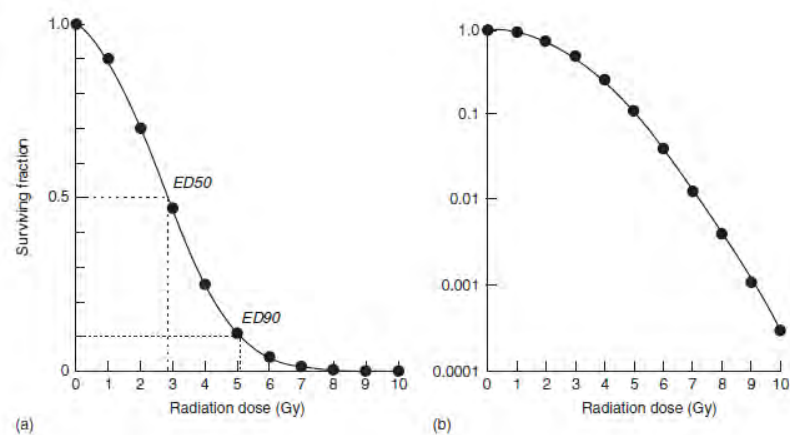


Figura 2.5: Curva de sobrevivencia celular: Fracción de sobrevivencia celular vs dosis impartida.

Fuente: The National Aeronautics and Space Administration (2010)¹⁵.

Es importante mencionar que, al realizar una planificación para un tratamiento de radioterapia, se debe especificar cuáles son los órganos de riesgo (OARs). Definidos como los órganos del cuerpo humano cercanos a un área que requiera tratarse con radiación ionizante y que pueden ser afectados. Es así, que surgen diferentes

recomendaciones, reglas, y principios con los que se debe trabajar para lograr este objetivo, como lo es ICRU, QUANTEC, etc. Que son una serie de guías para distintas terapias, que incluyen los límites máximos permitidos en la dosis recibida, etc. Así como el principio de trabajo ALARA (*As Low as Reasonably Achievable*), que se traduce a “Tan bajo como razonablemente sea posible” de dosis para un tratamiento. Por ejemplo, para el caso de cáncer de pulmón, entre los órganos de riesgo se encuentran la espina dorsal, el esófago, corazón, pulmón contralateral, etc¹⁶.

2.3. Radioterapia

La radioterapia es una técnica médica que se usa para reducir tumores y destruir células cancerosas mediante el uso de radiación de alta energía. Esta puede ser de dos tipos¹⁷:

- Externa: Se emite un haz de radiación desde un punto externo al cuerpo de la persona.
- Interna: Se coloca un material radiactivo en el cuerpo de persona.

2.3.1. Acelerador lineal – tratamiento clínico

Un acelerador lineal o LINAC (por sus siglas en inglés: *linear accelerator*), es una máquina capaz de suministrar rayos X de alta energía, su principal uso se da en el tratamiento médico para combatir distintos tipos de cáncer. El proceso comienza en el magnetrón con la generación de ondas de radio las cuales determinan la energía de los rayos X, dependiendo de su frecuencia. Seguidamente este proceso se sincroniza con la eyección de electrones, desde un “cañón de electrones”; produciéndose los mismos al calentar un filamento de tungsteno dentro del cátodo, para eyectarlos a la guía de onda. Es importante mencionar que el número de electrones dependerá de la temperatura a la que se calienta el filamento (Ecuación 4). Cuando ocurre este proceso se genera un “aglomerado de electrones”, siempre y cuando haya un vacío debido al efecto Edison – Richardson^{18, 19} (Figura 2.6):

$$J = AT^2 e^{\frac{-W}{kT}} \quad (4)$$

Dónde:

J = Densidad de Corriente ($A \cdot m^{-2}$)

A = Constante de Emisión ($A \cdot m^{-2} \cdot K^{-2}$) [Ecuación 5]

T = Temperatura (K)

k = Constante de Boltzmann ($J \cdot K^{-1}$)

W = Función Trabajo (J)

$$A = \frac{4\pi m k^2 e}{h^3} = 1.20173 \times 10^6 A \cdot m^{-2} \cdot K^{-2} \quad (5)$$

m = Masa del Electrón ($J \cdot s^2 \cdot m^{-2}$)

k = Constante de Boltzmann ($J \cdot K^{-1}$)

e = Carga del Electrón (C)

h = Constante de Planck ($J \cdot s$)

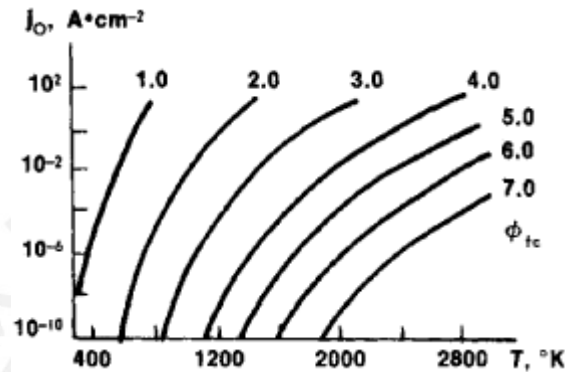


Figura 2.6: Densidad de corriente termoiónica para distintas temperaturas y funciones trabajo.

Fuente: The Columbia Electronic Encyclopedia (2013)¹⁸.

Por otro lado, las ondas generadas por el magnetrón aceleran los electrones por la guía de onda acercándolos a la velocidad de la luz, donde se crea un haz de rayos X cuando chocan con un blanco de Tungsteno en el extremo final de la guía¹⁹.

La guía de onda tiene células de cobre con pequeños huecos entre ellas, con el objetivo de lograr que el haz de electrones se concentre. Asimismo, dentro de esta, existe un vacío para asegurar que el paso de los electrones no sea impedido por otras partículas. El camino de los electrones está controlado por dos pares de imanes cuadrupolares llamados “bobinas directoras”, además de dos pares adicionales de “bobinas de concentración”, que ayudan a volver más fino el haz para cuando impacte con el blanco (ánodo). Todo el sistema se enfría por agua. Finalmente, los electrones salen de la guía y entran al cabezal de la máquina donde el haz es redirigido hacia el blanco; es allí donde los electrones viajan a través de un camino curvo donde 3 pares de magnetos hacen que el haz se doble para posicionarlo hacia el blanco, y que su diámetro sea aún más pequeño (Figura 2.7)¹⁹.

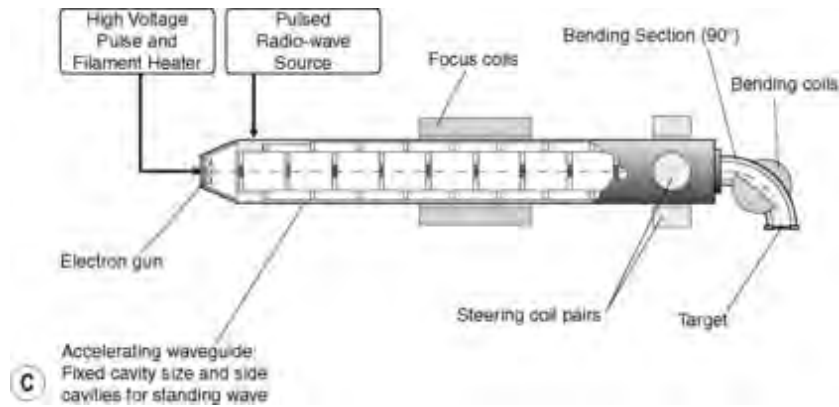


Figura 2.7: Esquema de un acelerador lineal.

Fuente: Symonds et al (2012)²¹.

Gracias al diseño de los magnetos, se logra que se enfoquen electrones de diferentes energías a un mismo punto en el blanco, a esto se le llama “comportamiento acromático”. Por otro lado, la curvatura del cabezal es única de los aceleradores lineales, y ayuda tanto con el tamaño de la máquina, como para que el isocentro permanezca a una altura baja, que es importante para la preparación y comodidad del paciente¹⁹.

Cuando los electrones le pegan al blanco de tungsteno, la energía de los electrones se convierte en fotones de Rayos X, que se emiten en varias direcciones; es por esto, que existen colimadores. El primer colimador, solo deja que los rayos X que viajan hacia el frente pasen creando un haz en forma de cono. Asimismo, minimiza la fuga y disminuye la dosis total de exceso en el cuerpo; ya que absorbe los rayos X que han sido dispersados y que viajan en las direcciones laterales. También define el máximo tamaño del haz de radiación clínica¹⁹.

Como los fotones no están distribuidos uniformemente a la salida del haz, se le pone un “filtro de aplanamiento” en su paso, que absorbe más fotones del centro que de los costados uniformizándolos. Luego pasan por una cámara de ionización para el control de calidad del haz y monitorio de la dosis. La dosis que le llega al paciente se mide simultáneamente en dos cámaras de ionización independientes. La primera cámara actúa como el dosímetro primario que mide la radiación e interrumpe el haz cuando se llega a la dosis requerida, la segunda actúa como respaldo, y detendrá la radiación si falla la primera. La máquina de tratamiento debe replicar el haz modelado en el sistema de planeamiento (TPS) para la precisión en el tratamiento²⁰.

Se hace un seguimiento de la calidad del haz por una tercera cámara de ionización que consiste en 70 electrodos que monitorean las diferentes secciones del campo de radiación. Por otro lado, se requiere que el haz se ajuste de una forma más precisa para darle la forma del tumor, y esto se hace usando un colimador multi-laminas que está hecho de tungsteno y cuyas hojas se mueven independientemente entre ellas. Tanto el LINAC como las láminas son controlados mediante una computadora²⁰. En esta investigación se utilizó un acelerador lineal marca Elekta, modelo Infinity (Figura 2.8).



Figura 2.8: Acelerador lineal marca Elekta modelo Infinity.

Fuente: Elaboración propia.

2.3.1.1 Técnicas (VMAT, SBRT, IGRT)

Existen diversas técnicas de radioterapia, entre ellas se encuentra la Terapia Modulada de Arco Volumétrico (VMAT), la Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT) y la Técnica de Radioterapia Guiada por imágenes (IGRT). A continuación nos referiremos a cada una de ellas.

La Terapia Modulada de Arco Volumétrico utiliza un acelerador lineal, es capaz de regular la intensidad de radiación, y al momento de emitirla va rotando en forma de un arco. Es capaz de terminar el tratamiento mucho más rápido y puede girar 360° en sentido horario u anti-horario. Asimismo, la Radioterapia Estereotáctica Corporal o SBRT es un caso particular en donde la dosis total de tratamiento es administrada en pocas sesiones, siendo como máximo diez (10) de las mismas²².

Por otro lado, la Técnica de Radioterapia Guiada por imágenes se aplica cuando se toman imágenes antes o durante el tratamiento para cerciorarse que el campo de tratamiento y que el posicionamiento del paciente sea el mismo con respecto a su

primera sesión, éste se realiza con un tomógrafo que se encuentra posicionado en el acelerador, que para la marca Elekta es conocido como XVI²³.

Más aun, múltiples investigaciones concluyen que las técnicas de vanguardia como las mencionadas anteriormente mejoran la respuesta clínica en casos de cáncer al pulmón. Por ejemplo, Kataria et al²⁴ en su trabajo de radioterapia adaptativa en cáncer al pulmón mencionan que “Las técnicas modernas ... como la arco terapia volumétrica modulada pueden mejorar potencialmente el cubrimiento del blanco con un gradiente de dosis más escarpado, y minimizando la irradiación los volúmenes de tejido sano ... asimismo realizar el tratamiento con radioterapia guiada por imágenes puede ayudar con el escalamiento de dosis”.

Por otro lado Ling et al²⁵ al comentar sobre el uso de la radioterapia guiada por imágenes y analizar si el beneficio es real, o es una manera de las empresas de hacer marketing comenta: Los que defienden el uso de éstas técnicas mencionan principalmente dos beneficios, reducir el error de posicionamiento inicial y la ayuda para tener en cuenta el movimiento de los órganos. Sin embargo, él comenta que se deben realizar más investigaciones para cuantificar los beneficios tanto clínicos como económicos y compararlos con las desventajas.

Finalmente, Bissonnette et al²⁶ al investigar sobre la precisión de la técnica de IGRT en tratamientos de radioterapia para cáncer al pulmón, hallaron que la precisión geométrica es muy alta y el desenlace del tratamiento es mejor cuando se emplean las mismas. Esto es vital ya que los autores también mencionan que encontraron que en un 43.2% de todos los pacientes que son sometidos a tratamientos de radioterapia de pulmón convencional, tendrán una discrepancia geométrica superior a los 10 mm en algún momento de su tratamiento.

Es importante mencionar que previo a la entrega de la dosis, utilizando las técnicas mencionadas anteriormente, se realiza lo que se conoce como planificación de tratamiento. Este se basa en una simulación Montecarlo para el transporte de partículas de radiación, uno de los algoritmos más precisos para obtener la cantidad de dosis (J/kg) que llega a cada órgano y al blanco tumoral, realizado con el software Monaco²⁷.

2.3.1.2. Cáncer de pulmón

Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, se denomina cáncer a un conjunto de enfermedades relacionadas que se caracterizan porque algunas de las células del cuerpo se comienzan a dividir sin control, esparciéndose a los tejidos que las rodean. Muchos tipos de cáncer pueden formar tumores, pero algunos como la leucemia no lo hacen.

Un tumor es una masa anormal de tejido corporal. Pueden ser cancerosos (malignos) o no cancerosos (benignos). En general ocurren cuando las células se dividen y se multiplican excesivamente en el cuerpo²⁸.

En Latinoamérica, en los últimos años, el número de casos de cáncer ha aumentado de forma acelerada, estimándose que se duplicará en el 2040 con respecto al 2018 (Figura 2.9)²⁹. Cabe señalar que en el año 2018, a nivel mundial, 9.5 millones de personas murieron de cáncer³⁰; siendo el de pulmón el de mayor tasa de mortalidad, que generó 1.76 millones de muertes en ese año³⁰. Además, tiene mayor frecuencia en el género masculino. En el Perú en el mismo año, se registraron 66627 nuevos casos de esta enfermedad³¹. Asimismo, el cáncer de pulmón ocupó el segundo puesto en mortalidad para ambos sexos y el sexto en incidencias, llegando a generar 3210 casos nuevos y 2844 muertes en ambos sexos³¹; solo siendo superado en mortalidad por el cáncer de estómago.

Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages



Figura 2.9: Proyección para el 2040 de los casos de cáncer, en el Perú.
Fuente: World Health Organization & International Agency for Research on Cancer (2018)²⁹.

Kanavos (2006), estima que la incidencia de esta enfermedad irá aumentando en una forma más acelerada en los países en vías de desarrollo que en los industrializados (Figura 2.10)³²; situación que afecta directamente al Perú en materia de salud pública, ya que se generan pérdidas tanto a nivel humano como económico³³. En el año 2004 se hizo una estimación de la pérdida económica proyectada debido a las personas que dejaron de trabajar por esta enfermedad, dando como resultado una pérdida de 890 millones de dólares debido (Tabla 2.1)³⁴. Es importante mencionar que en el Perú mueren aproximadamente 33000 personas debido al cáncer cada año, y que el riesgo de desarrollar esta enfermedad antes de los 75 años es del 41%³¹.

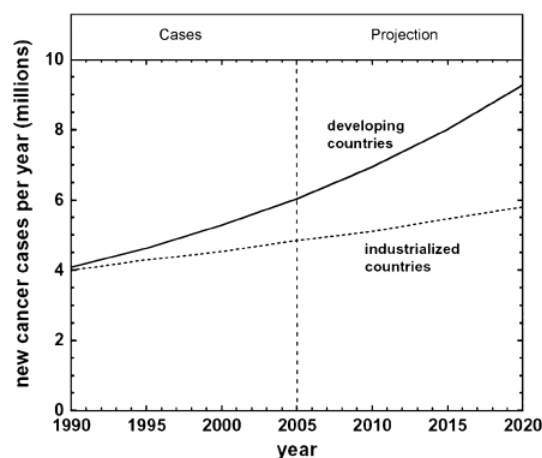


Figura 2.10: Casos nuevos de cáncer por año en millones para países industrializados y en vía de desarrollo.

Fuente: Kanavos (2006)³².

Tabla 2.1.

Estimados de incidencia, carga de enfermedad, y pérdida económica por Cáncer en el Perú³⁴.

Estimados de Incidencia, Carga de Enfermedad y pérdida económica por Cáncer en el Perú						
CIE 10	Descripción	Casos por Año (2004)			AVISA	US \$S
		Mujeres	Hombres	Total		
C16	Cáncer de Estómago	1,999	2,542	4,541	48,981	115,455,062
C53	Cáncer de Cuello Uterino	3,962		3,962	44,924	105,893,278
C50	Cáncer de Mama	3,653		3,653	30,862	72,746,440
C91-C95	Leucemias	836	753	1,389	30,414	71,690,111
C22	Cáncer de Hígado	1,308	544	1,852	24,050	56,689,256
C34	Cáncer de Pulmón	726	1,310	2,036	18,431	43,444,924
C70-C72	Tumores de SNC	466	622	1,088	17,574	41,423,259
C18-C20	Cáncer de Colon y Recto	917	1,093	2,010	15,756	37,138,099
C81-C85	Linfomas	962	1,029	1,991	14,603	34,421,144
C61	Cáncer de Próstata		2,609	2,609	12,976	30,585,114
C56	Cáncer de Ovario	946		946	7,611	17,939,107
C23	Cáncer de Vesícula y Vías Biliares	893	338	1,231	7,449	17,557,676
C25	Cáncer de Páncreas	406	369	775	7,382	17,400,190
C40-C41	Cáncer de Huesos y cartilagos	113	161	274	5,428	12,794,057
C64	Cáncer de Riñón	217	407	624	4,178	9,847,325
C44	Cáncer de piel no melanoma	1,517	1,359	2,876	3,384	7,977,625
C73	Cáncer de Tiroides	856	183	1,039	3,046	7,180,485
C00-C10	Cáncer de Cavidad Oral y Orofaringe	291	238	529	2,994	7,057,406
C15	Cáncer de Esófago	63	202	265	2,553	6,017,296
C67	Cáncer de Vejiga	150	392	542	2,340	5,515,707
C90	Mieloma Múltiple	168	240	408	2,197	5,179,207
C54	Cáncer de Cuerpo Uterino	413		413	2,197	5,177,740
C43	Melanoma maligno de piel	201	220	421	1,923	4,533,391
C32	Cáncer de Laringe	32	218	250	1,381	3,254,465
	Resto de cáncer	1,920	2,204	4,124	65,218	153,729,010
	Total	22,815	17,033	39,848	377,850	890,647,374

Datos estimados al año 2004. Salario mínimo vital S/. 550.00. Tipo de Cambio US\$ 1.00 = S/. 2.80)
 AVISA = Años de Vida Saludables Perdidos
 Fuente y Elaboración: Dpto. de Epidemiología y Estadística del Cáncer, INEN.

En el caso particular del cáncer de pulmón, la Asociación Americana de Cáncer señala que existen 2 tipos principales: cáncer al pulmón de células grandes y cáncer al pulmón de células pequeñas. El primer tipo es el más común y se puede dividir en 3 categorías:

- El Adenocarcinoma es el más común y conforma el 40% de todos los casos de cáncer de pulmón. Se encuentra principalmente en las regiones más externas del pulmón.
- El Carcinoma de Células Escamosas o Carcinoma Epidermoide conforma del 25% al 30% de los casos, se encuentra cerca de los bronquios y se dirige hacia el centro de la cavidad torácica.
- El Carcinoma de Células Gigantes conforma del 10 al 15% de casos, y se caracteriza por su rápido crecimiento. Este puede aparecer en cualquier parte del pulmón.

Por otro lado, el cáncer al pulmón de células pequeñas tiende a esparcirse más rápido, y los síntomas pueden aparecer rápidamente³⁵.

2.3.1.3. Campos de tratamiento

Volumen Tumoral Bruto (GTV): El GTV es el volumen total en el que se puede cerciorar que existe un tumor. Se puede definir más de un GTV para el tumor primario y sus nodos regionales.

Volumen Blanco Clínico (CTV): El CTV abarca el total del GTV más un volumen extra en donde existe una probabilidad de que exista la enfermedad.

Volumen Blanco Interno (ITV): El ITV abarca el total de ambos volúmenes mencionados anteriormente. Sin embargo, este tiene en cuenta las incertidumbres del tamaño, forma y posición. Ayuda a delimitar el PTV.

Volumen Blanco Planificado (PTV): El PTV es un concepto geométrico que se introdujo para la planificación y evaluación del tratamiento. Se tiene en cuenta el movimiento del tumor y los parámetros de máquina. Abarca todos los volúmenes anteriores³⁶.

2.3.2. Acelerador lineal – adquisición y verificación de imágenes

2.3.2.1. Incertidumbre de adquisición y tratamiento

Existen diversos factores que generan incertidumbre en los tratamientos de radioterapia. Entre los más comunes encontramos errores humanos de calibración, condiciones experimentales incontrolables, errores instrumentales causados por fallos eléctricos o mecánicos, errores sistemáticos en el proceso, etc. Por otro lado, se debe llevar un registro dosimétrico apropiado de los valores referenciales de las dosis entregadas a los pacientes para poder comparar los valores dados en el tratamiento, con los valores que se planificaron, y ver si está dentro de los parámetros aceptados³⁷.

Dentro de la presente investigación se dará especial énfasis en la incertidumbre combinada que existe debido al movimiento respiratorio, y a todos los factores que se deben tomar en cuenta, al utilizar dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente para medir zonas cercanas al PTV. De esta manera se podrá evaluar la precisión de medida de estos dosímetros cuando han sido calibrados en un acelerador lineal.

2.3.2.2. Tomógrafo simulador

La tomografía computarizada o TC es una técnica utilizada en el campo de diagnóstico y se utiliza para obtener imágenes transversales del cuerpo. Siempre antes de un tratamiento de radioterapia se debe hacer una tomografía simulación de cuerpo entero para hacer la planificación del tratamiento. Normalmente este examen se hace luego de la revisión inicial de la historia clínica y otros exámenes auxiliares. Es gracias a esta técnica que se puede contornear en el planificador los órganos de riesgo, y se puede determinar el campo de radiación que debe ser personalizado para las diversas situaciones de cada paciente. Estas imágenes iniciales también servirán como referente para todo el tratamiento, ya que el tumor no siempre será del mismo tamaño³⁸.

Existen otras variables externas que se deben controlar para minimizar la dosis externa en el tratamiento, esto se puede apreciar en la técnica de Radioterapia Guiada por Imágenes, donde se comparan imágenes que se toman antes de la sesión de tratamiento con los referentes, para hacer los ajustes de posicionamiento necesarios³⁹.

El tomógrafo (Figura 2.11) debe poseer una curva de calibración propia del equipo para que el software de simulación tenga en cuenta la dispersión de la radiación debido a las

diferentes interacciones con la materia, esta curva es obtenida durante su comisionamiento inicial⁴⁰.

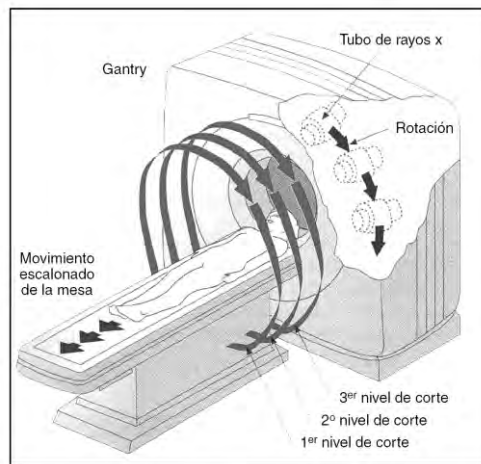


Figura 2.11: Esquema de un tomógrafo simulador.

Fuente: Hernández & Mitjavila (2006)⁴¹.

2.3.2.3. Fusión de imágenes (PET – MR, CT)

Para obtener todas las especificaciones de un tumor se utilizan las modalidades de imagen Tomografía por Emisión de Positrones (PET), y tomografía computada (CT) o Resonancia Magnética (MR), que proporcionan información anatómica y metabólica. Es así, que se puede realizar un plan de tratamiento adecuado para cada paciente. Asimismo, el examen PET se está usando cada vez más, debido a que el número de servicios de medicina nuclear va en aumento en Perú. Sin embargo, es de mucha ayuda combinarlo con un examen de CT o MR para obtener el diagnóstico correcto⁴².

2.3.2.4. Tomografía computarizada Cone Beam – XVI

El XVI es el tomógrafo Cone Beam de la marca Elekta, tiene un funcionamiento similar a los tubos de rayos X convencionales en cuanto a la generación de los fotones que generan la señal en el detector (Figura 2.12). Estos pueden ser de dos tipos, debido a radiación característica, si los electrones que se forman por efecto Edison – Richardson impactan directamente con un blanco que puede ser hecho de distintos metales, o si pasan cerca a los núcleos de los átomos del metal, generándose el efecto conocido como Bremsstrahlung o radiación de frenado.

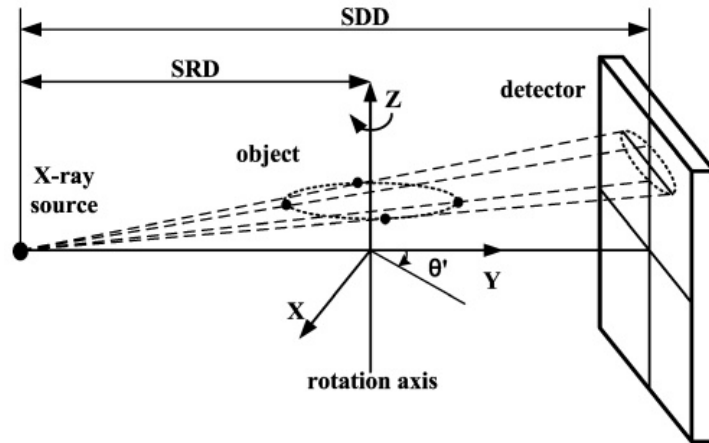


Figura 2.12: Geometría de un equipo de Cone Beam Computed Tomography.
Fuente: Yang et al (2012)⁴³.

El espectro obtenido de este equipo se puede observar en la siguiente gráfica para dos parámetros de voltaje (Figura 2.13).

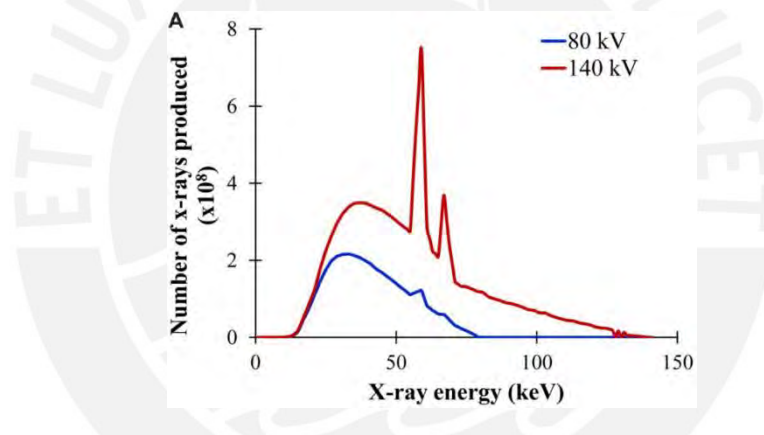


Figura 2.13: Espectro de un tubo de rayos X.
Fuente: Ashton et al (2015)⁴⁴.

Finalmente, es importante mencionar existe una relación entre la intensidad de la señal detectada en los voxels, y las unidades Hounsfield (Ecuación 6). La escala Hounsfield muestra que tanto se ha atenuado la señal debido a los diferentes elementos presentes a los cuales se les toma una tomografía computarizada, y los relaciona con distintos tejidos y sustancias.

$$HU = 1000 \times \frac{u_t - u_{agua}}{u_{agua}} \quad (6)$$

2.4. Dosimetría

2.4.1. Dosímetros Luminiscentes Estimulados Ópticamente (OSLD)

Existen diversas técnicas para realizar la dosimetría del tratamiento que se ha realizado para asegurar la correcta entrega de dosis.

La luminiscencia estimulada ópticamente es la luz emitida de un semiconductor o aislante debido a la exposición a radiación. La intensidad del OSL es proporcional a la cantidad de dosis absorbida por el detector. El fenómeno comienza cuando la radiación incide en un material e ioniza el mismo, al haber ocurrido este proceso se crean pares de electrones libres, y huecos (ausencia de un electrón en una posición en donde podría existir en el átomo). Seguidamente, la estructura del material dictará de qué manera los “huecos” y electrones libres se reubicarán dentro del mismo mediante “transiciones de trampas no radiactivas”. Este proceso consiste en generar procesos de transición de los electrones libres y huecos a los niveles de energía de las trampas del material mediante la liberación de energía no radiactiva, como vibraciones, en forma de fonones. Luego de este proceso, al iluminarse otra vez la muestra, se genera una absorción de la energía por los electrones atrapados, y estos realizan una transición del nivel energético de las trampas a la banda de conducción local. La recombinación de los electrones liberados y los “huecos locales” resulta en emisión radiactiva y luminiscencia, derivando en la señal que se detectará⁴⁵. En la presente investigación se trabajara con NanoDots™ de la marca Landauer (Figura 2.14).



Figura 2.14: Dosímetro luminiscentes estimulados ópticamente.

Fuente: Lee et al (2017)⁴⁶.

A continuación se presenta una comparación entre distintos tipos de dosímetros existentes (Tabla 2.2).

Tabla 2.2.
Técnicas de dosimetría. Resumen de las características de dosímetros in vivo⁴⁷.

Parameter	Dosimeter characteristics or correction factor			
	Diode	MOSFET	TLD	OSLD
Reproducibility (1 SD)	< 1%	<2%	<2%	<2%
Dose Rate Dependence	Negligible	Negligible	Negligible	Negligible
Dose Response non-linearity (1 Gy - 4 Gy)	Negligible	Negligible	~8%	4%-8%
Fading (3 days)	n/a	Negligible	<2%	<2%
Angle of Incidence (at 60°)	Up to 10%	<2%	<2%	8%-10%
SSD	<1%	<2%	Negligible	<2%
Field size 5 cm x 5 cm to 40 cm x 40 cm	±4%	±2%	Negligible	Negligible
Wedge	<5%	Negligible	Negligible	Negligible
Tray	<2%	Negligible	Negligible	Negligible
Special precautions	Temperature dependence	Recalibration at 2/3 lifetime	Careful annealing and handling required	Early fading (<10 min)
Main advantages	Good reproducibility, on-line reading	Immediate reading, little fading	No cables, can be reused after annealing, few corrections required	No cables, can be reused after bleaching
Main disadvantages	Cumbersome calibration with many corrections, cables present	Limited lifetime, high price	Labour consuming; expensive TLD equipment	Short lifetime, dependence on accumulated dose

2.4.2. Fantomas

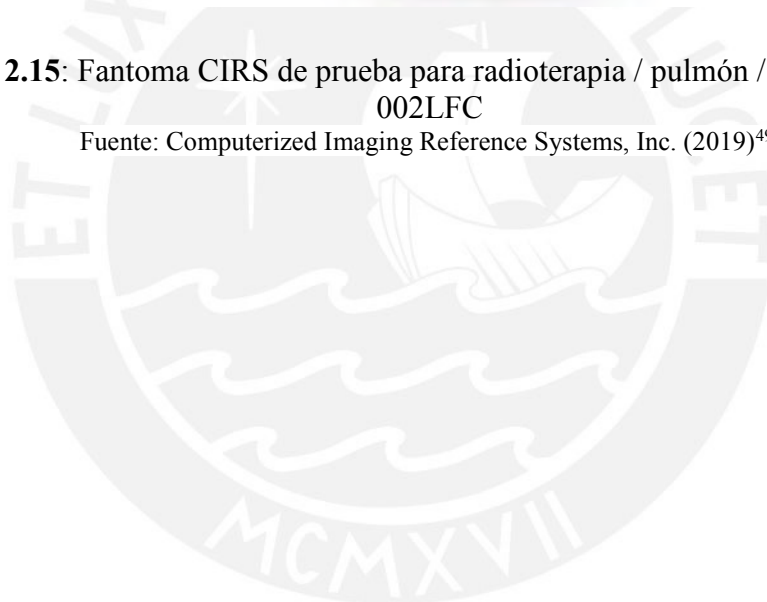
Un fantoma es un instrumento especialmente diseñado, que simula características del cuerpo humano, ya sea completas o parciales. Principalmente los fantomas se emplean en investigación para evitar daños en personas vivas. Asimismo, otras aplicaciones se

relacionan a realizar diversas evaluaciones, análisis y calibraciones de instrumentos mediante tomas radiográficas. Como característica, algunos fantomas como el que se empleó en el presente estudio (Figura 2.15), poseen una densidad muy similar a los diferentes tejidos humanos y pueden tener funciones similares a alguna parte del cuerpo humano, como la respiración en el caso de los pulmones^{48, 49}.



Figura 2.15: Fantoma CIRS de prueba para radioterapia / pulmón / tórax. Modelo 002LFC

Fuente: Computerized Imaging Reference Systems, Inc. (2019)⁴⁹.



Capítulo III

Metodología

3.1. Equipo tomográfico

Se utilizó la curva de calibración del tomógrafo establecida en su comisionamiento (pruebas realizadas para la puesta en marcha inicial del LINAC), la cual relaciona unidades Hounsfield con densidades electrónicas. Además, se verificó que los instrumentos de medición estuvieran correctamente calibrados y se obtuvo la densidad de la camilla del acelerador en la que se colocó al paciente, en este caso el fantoma.

3.2 Control de calidad del acelerador lineal Elekta - Infinity

Asimismo, se realizó el protocolo de garantía de calidad del acelerador lineal y la calibración mensual, para este procedimiento se hallaron los perfiles de dosis del campo y la curva de dosis a profundidad. Se utilizaron los datos con los que contaba la clínica.

3.3 Adquisición de imágenes

Posteriormente, se realizaron tomografías de simulación para el fantoma '*Dynamic*' Marca CIRS (Figura 3.1), con parámetros de 99 mA y 120 kV; los cortes tomográficos se hicieron de un espesor de 2 mm y en diferentes fases, simulando un movimiento respiratorio; así como el movimiento del volumen tumoral, en donde la patología se ha desplazado primero un máximo hacia arriba y luego hacia abajo, en el corte coronal, para obtener un ITV³⁶. Se hicieron pruebas con dos distancias de desplazamiento con respecto a la posición inicial del tumor, ± 5 , y ± 15 mm.

Seguidamente, se procedió a realizar el contorno de los órganos de riesgo en el software de computación Mónaco. Una vez realizado el procedimiento de la delimitación de órganos en la tomografía obtenida, se realizó un plan de tratamiento de radioterapia, entendido como una simulación de la radiación a ser suministrada a una patología. Se pueden emplear diversas técnicas con distintas cualidades cada una, como la radioterapia tridimensional conformada, radioterapia de intensidad modulada, Arcoterapia volumétrica modula, etc. En la presente investigación se eligió utilizar un procedimiento de Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT).

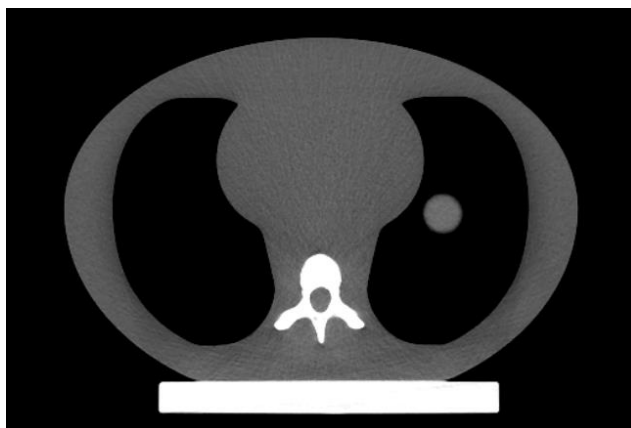


Figura 3.1: Corte Tomográfico del Dynamic Phantom marca CIRS.
Fuente: Elaboración propia.

3.4. Plan de tratamiento

Se realizaron dos planes de tratamiento, uno para el fantoma marca CIRS cuando el movimiento respiratorio tenía una amplitud de 15 mm y otro cuando éste era de 5 mm, para entregar 5000 cGy en 5 sesiones, siguiendo un esquema típico para SBRT de pulmón. Ambos estuvieron conformados por 2 arcos de 180°, uno en dirección CW y otro CCW. La angulación de la camilla para ambos planes fue de 0°, y la angulación del colimador de 0 y 90° para cada arco. Los planes fueron realizados como si se trataran patologías de cáncer de pulmón, prescribiendo una dosis de 5000 cGy en 5 fracciones al PTV, que se encontraba en el pulmón izquierdo. Asimismo, se debe recalcar que el simulador (TPS) empleó el algoritmo Montecarlo, y que este tiene en cuenta las correcciones por las densidades del tejido gracias a la tomografía obtenida previamente. El tamaño de grilla de cálculo para la simulación fue de 0.3 cm (el haz de radiación es subdividido en *beamlets* que pueden variar la intensidad de radiación, cada uno será de las dimensiones de la grilla de cálculo), y la incertidumbre estadística del planificador del 1%.

Posteriormente, los datos obtenidos de la simulación que incluyen posición inicial, multilaminas, gantry, colimador, intensidad de dosis, etc., se exportaron al acelerador lineal marca Elekta, Modelo Infinity.

3.5. Cálculo de dosis

Para diferenciar y comparar la precisión de entrega de dosis recibida por el paciente, se utilizaron dos métodos distintos de medición.

En primer lugar, se realizó una simulación Montecarlo con el software Monaco 5.11.01, para obtener la distribución de dosis en el paciente.

Seguidamente, se midieron experimentalmente las cantidades en mención, utilizando en el fantoma marca CIRS de tórax/pulmón mediante un dosímetro luminiscente estimulado ópticamente (OSLD), modelo nanoDot™, marca LANDAUER.

3.5.1. NanoDot

Para trabajar con el dosímetro luminiscente estimulado ópticamente se tuvo que hacer la caracterización respectiva. Ésta constó de hallar la repetibilidad de los mismos, la curva de la linealidad, la dependencia de tasa de dosis, la dependencia direccional, el desvanecimiento de la señal y el factor de calibración.

Para hallar el factor de calibración se utilizó el software “microStar reader” para la lectura de los nanoDots. Para la repetibilidad se tomaron distintas medidas en diferentes fechas para su posterior lectura, tomando tres muestras en total. Finalmente se halló la incertidumbre estándar, y se usó este valor.

Capítulo IV

Resultados

Con respecto al factor de calibración, se irradiaron los dosímetros a una dosis conocida de 200 cGy, estos fueron colocados a una profundidad de d_{\max} (Figura 4.1) para un haz de fotones 6 MV (1.5 cm debajo de fantasmas de agua sólida), y se tomó un promedio de las lecturas obtenidas por los OSL (Tabla 4.1). Finalmente, se dividió la dosis entregada entre la dosis obtenida por el software de lectura, obteniéndose el factor de calibración (Tabla 4.2). Es importante mencionar que al momento de irradiar para ambas pruebas la incidencia del haz fue perpendicular, y la tasa de dosis fue fija (273 UM/min). De los diez OSLD que se utilizaron inicialmente, se seleccionó los cinco que mostraban una mejor repetibilidad, los resultados se muestran a continuación.



Figura 4.1: Procedimiento para hallar el factor de calibración de los dosímetros estimulados ópticamente.

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4.1.

Medidas obtenidas en distintas fechas para obtener el factor de calibración.

Código Detector	jueves, Mayo 31, 2018	jueves, Junio 07, 2018	martes, Junio 12, 2018	Promedio Lecturas (cGy)
D8087121131	62.723	63.594	62.242	62.853
D808712644M	61.898	60.103	61.483	61.161
D808712658D	63.008	63.528	64.234	63.590
D808909745B	63.547	62.695	62.871	63.038
D809203961O	62.933	61.934	60.955	61.941

Tabla 4.2.

Análisis de las medidas obtenidas para hallar el factor de calibración y la repetibilidad de los dosímetros (incertidumbre estándar).

Código Detector	Incertidumbre Estándar (cGy)	Incertidumbre en Porcentaje (%)	Factor de Calibración
D8087121131	0.396	0.629	3.182
D808712644M	0.543	0.887	3.270
D808712658D	0.355	0.559	3.145
D808909745B	0.260	0.412	3.173
D809203961O	0.571	0.922	3.229

Nótese que el promedio de las incertidumbres estándar en la calibración (repetibilidad) es de 0.68%, la incertidumbre del planificador de radioterapia es del 1% (TPS), la incertidumbre por la cámara utilizada en el comisionamiento del acelerador lineal es de 2.1%. Lo cual da una incertidumbre combinada del 2.42% para el factor de calibración hallado.

Por otro lado, se utilizaron los resultados de Marquez⁵⁰ (2015) en su estudio realizado sobre la caracterización de dosímetros de $Al_2O_3:C$, para estudiar la linealidad del dosímetro (Figura 4.2) y la pérdida de la señal (Figura 4.3) . Las curvas de ajuste halladas en su investigación se muestran a continuación.

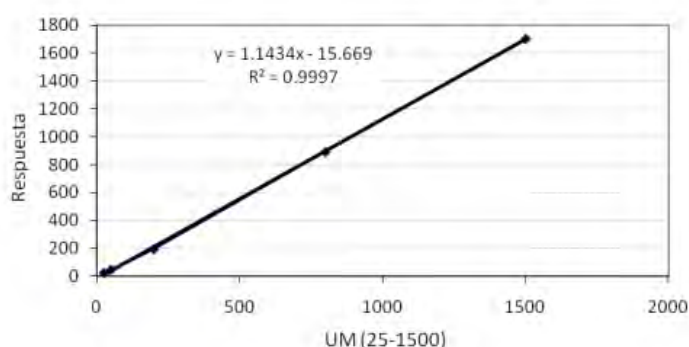


Figura 4.2: Linealidad de los NanoDot para dosis de 25 a 1500 cGy, para haces de fotones de 6 MV.

Fuente: Marquez (2015)⁵⁰.

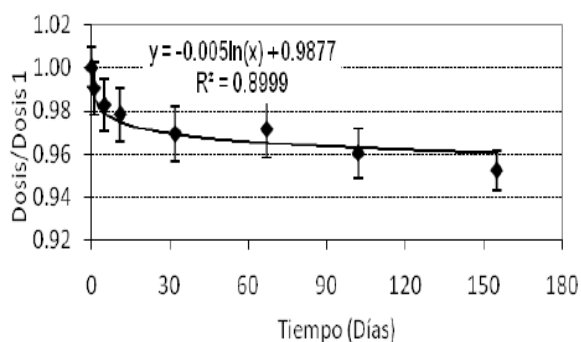


Figura 4.3: Desvanecimiento de señal de los NanoDot a lo largo del tiempo.
Fuente: Marquez (2015)⁵⁰.

Finalmente, para la dependencia direccional se han realizado diversos estudios que difieren en sus conclusiones. Si bien se han realizado investigaciones irradiando para un ángulo fijo, y viendo como varía la lectura con respecto al ángulo inicial al que lo normalizan, este procedimiento no es válido si se quiere estudiar la incertidumbre debido a una técnica como el VMAT, en donde se hace un movimiento en forma de arco mientras se irradia. Considerando lo anterior, para estudiar la dependencia angular utilizando la técnica VMAT, se realizó un plan de tratamiento en donde se colocó al OSLD a una profundidad de 10 cm por debajo de fantomas de agua sólida en un cubo de 30 cm de los mismos (Figura 4.4). Se planificó en el TPS el entregar una dosis de 1044.7 cGy a la ubicación del OSL, con un semiarco de 180°. Posteriormente se hizo la irradiación y se procedió a la lectura; se multiplicó el factor de calibración de cada dosímetro, se hizo una corrección por la linealidad de la respuesta, y por los días transcurridos desde la irradiación (desvanecimiento de la señal). El promedio de los errores obtenidos por los OSL fue de 3.85% (Tabla 4.3), y la incertidumbre de cálculo del experimento fue de 4.01%. Finalmente, se usó como referencia para la incertidumbre angular total la incertidumbre combinada de ambas medidas, obteniéndose una incertidumbre de 5.56% para un semiarco de 180°.

Tabla 4.3.
Cálculo de la dependencia angular para los dosímetros utilizando la técnica VMAT.

Dosímetro	Dosis Corregida (cGy)	Desviación con Respecto al Planificador (%)
D8087121131	964.816	7.647
D808712644M	1067.910	2.222
D808712658D	1026.876	1.706
D808909745B	1082.168	3.586
D809203961O	1001.784	4.108

Error Relativo Promedio (%)	3.85
------------------------------------	-------------

Incertidumbre de cálculo:

$$u_c = \sqrt{u(\text{Incertidumbre Estándar})^2 + u(\text{TPS})^2 + u(\text{Repetibilidad OSL})^2 + u(\text{Cámara Ionización Comisionamiento})^2 + u(\text{calibración})^2}$$

$$u_c = 4.01\%$$

Incertidumbre angular total:

$$u_c = \sqrt{u(\text{Incertidumbre de Cálculo})^2 + u(\text{Error Relativo Promedio de Medidas Angulares})^2}$$

$$u_c = 5.56\%$$

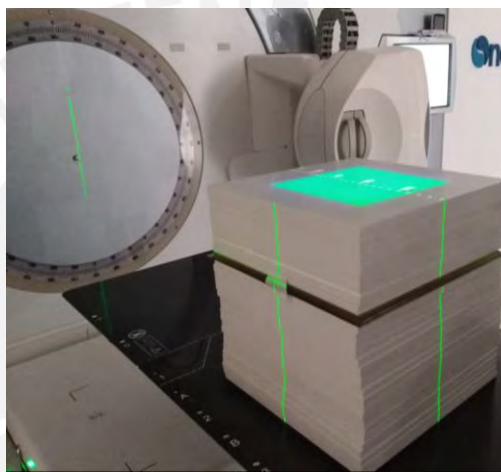


Figura 4.4: Arreglo experimental para el cálculo de la dependencia angular de los dosímetros.

Fuente: Elaboración propia.

Con respecto al plan de tratamiento en el fantoma se tomó una incertidumbre del 3% debido a la tasa de dosis, la máxima registrada en la investigación de Marquez⁵⁰ (2015), debido a que se trabajó con una tasa variable (VMAT).

La incertidumbre total en el experimento está dada por:

$$u_c = \sqrt{2u(\text{angulación})^2 + 2u(\text{tasa de dosis})^2 + u(\text{TPS})^2 + u(\text{Repetibilidad OSL})^2 + u(\text{Cámara Ionización Comisionamiento})^2 + u(\text{calibración})^2}$$

$$u_c = \sqrt{2(5.56)^2 + 2(3)^2 + (1)^2 + (0.68)^2 + (2.1)^2 + (2.42)^2}$$

$$u_c = 9.57\%$$

Posteriormente se realizó la irradiación del experimento según el plan de tratamiento definido anteriormente. Nótese que los órganos de riesgo delimitados fueron la médula espinal, los pulmones, el corazón y el esófago.











	6000.0	On	▼	W	▼
	5000.0	On	▼	W	▼
	4850.0	Off	▼	W	▼
	4400.0	Off	▼	W	▼
	4100.0	Off	▼	W	▼
	3800.0	Off	▼	W	▼
	3500.0	Off	▼	W	▼
	3000.0	On	▼	W	▼
	2500.0	Off	▼	W	▼
	700.0	Off	▼	W	▼

Figura 4.5: Isodosis prendidas en el sistema de planificación de tratamiento, para ambos planes (5 mm y 15 mm).
Fuente: Elaboración propia.

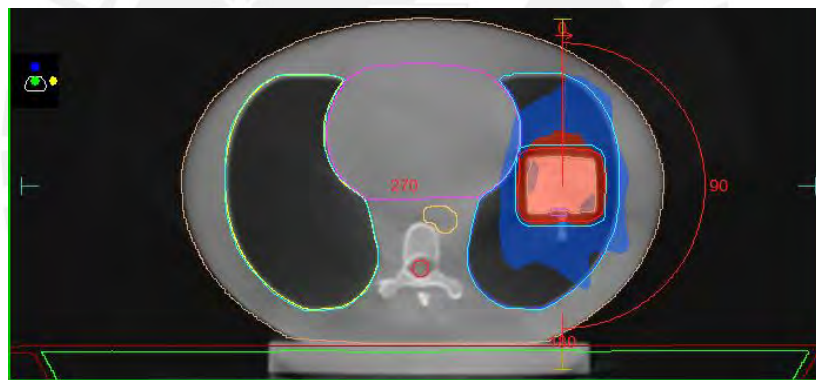


Figura 4.6. Corte transversal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 15 mm de amplitud.
Fuente: Elaboración propia.

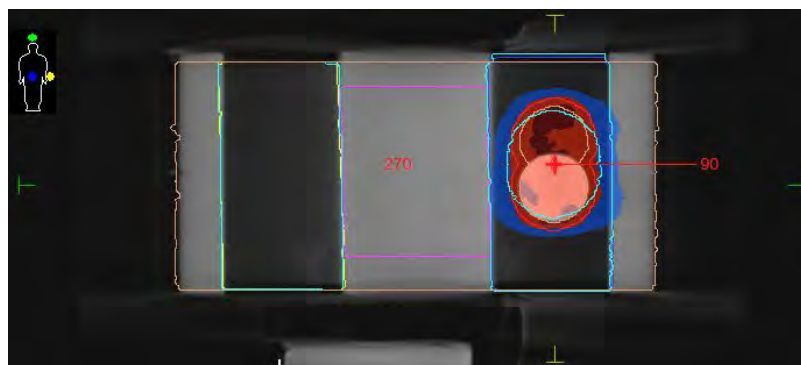


Figura 4.7: Corte coronal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 15 mm de amplitud.
Fuente: Elaboración propia.

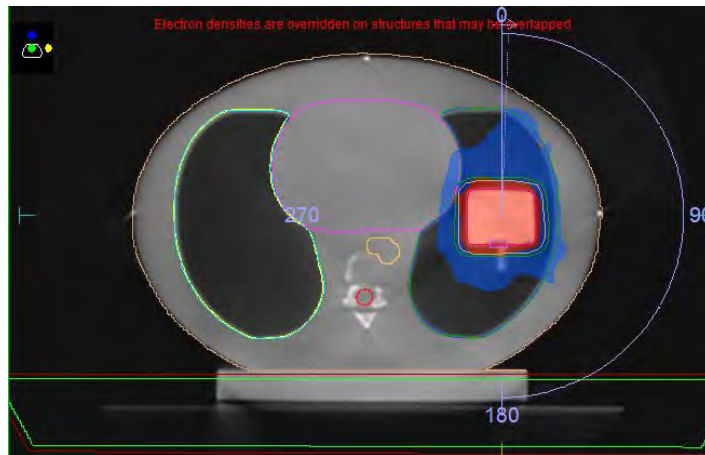


Figura 4.8: Corte transversal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 5 mm de amplitud.
Fuente: Elaboración propia.

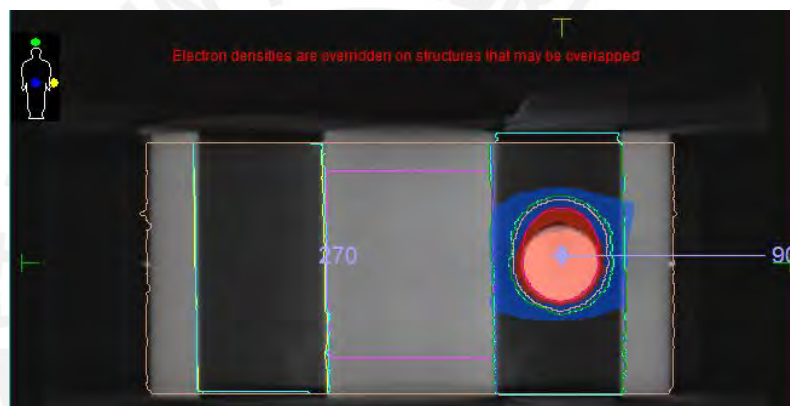


Figura 4.9: Corte coronal del plan de tratamiento para un movimiento respiratorio de 5 mm de amplitud.
Fuente: Elaboración propia.

Antes de comenzar el experimento se colocó el dosímetro en el inserto del fantoma, y se rellenó el espacio con arena para evitar el contacto del mismo con el aire. Posteriormente se realizaron las pruebas de posicionamiento. Éstas se llevaron a cabo con un tomógrafo tipo Cone Beam (XVI), parte del mismo acelerador, lo que permitió corregir las discrepancias de posicionamiento de la tomografía simulación, y el experimento. Se debe asegurar que el paciente, en este caso el fantoma, esté en la misma posición de la camilla en ambas tomografías, para minimizar las variaciones en la dosis obtenida por el simulador (TPS). Estos ajustes de posicionamiento se realizaron hasta que todas las diferencias en cada uno de los ejes del fantoma y la tomografía inicial fueran menores a 1 mm.



Figura 4.10: Posicionamiento del fantoma marca CIRS en la camilla del acelerador lineal.

Fuente: Elaboración propia.

Los resultados obtenidos se presentan a continuación:

Tabla 4.4.

Resultados de la irradiación para los planes con movimiento respiratorio de 5 y 15 mm de amplitud.

	Pulmón 1 (15 mm)	Pulmón 2 (5 mm)
Promedio del Experimento (cGy)	1087.35	1274.13
Incertidumbre Estándar Experimento (%)	0.71	0.93
Incertidumbre Combinada Final (%)	9.60	9.62
Incertidumbre Expandida [k=2] (%)	19.2	19.24
Cota Mínima del Experimento	878.58	1028.99
Cota Máxima del Experimento	1296.12	1519.27
Dosis Simulador Promedio (cGy)	1077.20	1124.34
Dosis Simulador Mínima (cGy)	1035.26	1044.86
Dosis Simulador Máxima (cGy)	1136.50	1196.30
Error Relativo [Promedio] (%)	0.94	13.32
Volumen PTV (cm3)	152.44	115.58
Volumen OSL (cm3)	0.32	0.47
PTV (%) Hot Ref (5000 cGy)	> 96.31	72.82

Se puede observar que todos los cálculos realizados por el sistema de planificación (TPS) se encuentran dentro del rango de lo hallado experimentalmente.

Por otro lado, se aprecia que el error relativo observado del plan de amplitud respiratoria de 5 mm es mucho mayor, (13.32%) comparado al hallado en el plan de 15

mm (0.94%). Sin embargo, este error se encuentra dentro de la tolerancia establecida por la incertidumbre del experimento.

Finalmente, es importante notar que si bien se realizó el mismo plan de tratamiento para los planes de amplitud respiratoria de 15 mm y 5 mm, la cobertura del PTV a la referencia caliente (5000 cGy) varió notablemente, viéndose esta reducida en el plan de 5 mm.



Conclusiones

1. Al usar dosímetros estimulados ópticamente, calibrados en un acelerador lineal, para medir dosis altas (> 1000 cGy), utilizando la técnica VMAT en fantomas para investigaciones, se encontró una incertidumbre extendida al 95% de confianza de alrededor de 19%.
2. La incertidumbre angular generada por la técnica VMAT para dosímetros estimulados ópticamente es del 5.56% por cada arco de 180° irradiado, lo cual genera una amplia incertidumbre de medida.
3. Los errores relativos entre los valores experimentales promedio, y los valores promedio del sistema de planificación de tratamiento, se encontraron dentro de la incertidumbre expandida del experimento.
4. No se puede medir concretamente la incertidumbre provocada por el movimiento respiratorio de un paciente, utilizando dosímetros luminiscentes estimulados ópticamente (OSLD), con la metodología planteada en esta investigación. La incertidumbre generada es muy alta, no es factible hallar el parámetro mencionado.
5. Utilizar el mismo plan de tratamiento para dos tipos de patología distinta con variables distintas (en este caso volumen), por más que estén en el mismo lugar, generarán cambios significativos en la distribución de dosis en los órganos de riesgo, y PTV.

Recomendaciones

1. Utilizar diferentes tipos de dosímetros, y al realizar la calibración de los mismos, enviarlos a un Laboratorio Secundario de Calibraciones Dosimétricas, para minimizar la incertidumbre del experimento.
2. Estudiar a mayor profundidad las incertidumbres angulares con dosímetros estimulados ópticamente para la técnica VMAT. Es decir, calcular las incertidumbres para arcos diferentes (90° , 270° , 360° , etc).
3. Irradiar a los OSLD una mayor cantidad de veces, y en días distintos, para estudiar a más profundidad su repetibilidad.
4. Estudiar el comportamiento de los distintos factores en esta investigación, para diferentes marcas y modelos de acelerados lineales. Asimismo, variar la dosis prescrita.

Bibliografía

- [1]. Ministerio de Salud del Perú (2013). Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú, 2013. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis_cancer.pdf
- [2]. National Cancer Institute - USA (2017). Annual report to the nation 2017: Special section: survival. Disponible en: https://seer.cancer.gov/report_to_nation/survival.html
- [3]. American Cancer Society (2017). Radiation therapy basics. Disponible en: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/radiation/basics.html>
- [4]. Health Physics Society (2016). Radiation Dose Units. Disponible en: <https://hps.org/publicinformation/ate/faqs/radiationdoses.html>
- [5]. International Atomic Energy Agency (2002). Regulatory Control Of Nuclear Power Plants Glossary. Disponible en: <https://www.iaea.org/ns/tutorials/regcontrol/intro/glossaryd.htm>
- [6]. Seppenwoolde, Y., Shirato, H., Kitamura, K., Shimizu, S., Van Herk, M., Lebesque, J.V. & Miyasaka, K. (2002). Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 53(4), 822-834.
- [7]. Khan, F.M. (2003). *The Physics of Radiation Therapy*. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- [8]. Instituto de Salud Pública, Ministerio de Salud de Chile (s.f.). Radiaciones ionizantes y no ionizantes. Disponible en: http://www.ispch.cl/saludocupacional/subdepto_ambientes_laborales/secciones/radiaciones
- [9]. Stellman, J.M. (1988). *Encyclopaedia of Occupational Health and Safety*, (4^{ta} ed.). Suiza: International Labor Office.
- [10]. Curtis, R. (1999). Introduction to Ionizing Radiation. Disponible en: <https://www.osha.gov/SLTC/radiationionizing/introtoionizing/ionizinghandout.html>
- [11]. Sánchez, P. (2001). Introducción a la física de la radioterapia. Unidad de Radio Física del Hospital Central de Asturias. Disponible en: <http://myslide.es/documents/introduccion-a-la-fisica-de-la-radioterapia-55a0d1d258efc.html#>
- [12]. Bernui, M.G. (2005). Interacción de la radiación ionizante y sus efectos biológicos. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Basic/bernui_vm/bernui_vm.pdf

- [13]. Joiner, M., & van der Kogel, A. (2009). *Basic Clinical Radiobiology*. Great Britain: Hodder Education
- [14]. Zhivotovsky, B., Joseph, B., & Orrenius, S. (1999). Tumor radiosensitivity and apoptosis. *Experimental Cell Research*. 248(1), 10-17
- [15]. The National Aeronautics and Space Administration (2010). Radiation Chemistry and Oxidative Stress. Disponible en: <https://three.jsc.nasa.gov/articles/RadiationChemistry2.pdf>
- [16]. Novotny, J. (2008). Radiation protection of patients during radiotherapy treatment. Disponible en: http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/40/003/40003878.pdf
- [17]. National Cancer Institute - USA (2010). Radiation Therapy for Cancer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/radiation-fact-sheet#q1>
- [18]. The Columbia Electronic Encyclopedia (2013). Richardson's constant. Disponible en: <http://encyclopedia2.thefreedictionary.com/Richardson%27s+constant>
- [19]. Wangler, T.P. (2008). *RF Linear accelerators*. Germany: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co.
- [20]. Elekta (2010). How a linear accelerator works [video online]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=jSgnWfbEx1A>
- [21]. Symonds, P., Deehan, C., Mills, J. y Meredith, C. (Eds)(2012). *Walter and Miller's textbook of radiotherapy: radiation physics, therapy, and oncology*. 1993. China, Elsevier - Churchill Livingstone.
- [22]. Guckenberger, M., Andratschke, N., Alheit, H., Holy, R., Moustakis, C., Nestle, U. & Sauer, O. (2014). Definition of stereotactic body radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie*. 190(1), 26-33.
- [23]. Varian (s.f.). VMAT: RapidArc. Disponible en: <https://www.varian.com/es-xl/oncology/treatment-techniques/external-beam-radiation/vmat>
- [24]. Kataria, T., Gupta, D., Bisht, S.S., Karthikeyan, N., Goyal, S., Pushpan, L. & Jain, S. (2014). Adaptive radiotherapy in lung cancer: dosimetric benefits and clinical outcome. *The British Journal of Radiology*. 87(1038), 20130643.
- [25]. Ling, C.C., Yorke, E. & Fuks, Z. (2006). From IMRT to IGRT: frontierland or neverland? *Radiotherapy and Oncology*. 78(2), 119-122.
- [26]. Bissonnette, J. P., Balter, P. A., Dong, L., Langen, K. M., Lovelock, D. M., Miften, M., ... & Yoo, S. (2012). Quality assurance for image guided radiation

- therapy utilizing CT based technologies: A report of the AAPM TG 179. *Medical Physics*. 39(4), 1946-1963.
- [27]. Spezi, E. & Lewis, G. (2008). An overview of Monte Carlo treatment planning for radiotherapy. *Radiation Protection Dosimetry*. 131(1), 123-129.
- [28]. National Cancer Institute - USA (2015). What is Cancer? Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- [29]. World Health Organization & International Agency for Research on Cancer (2018). GLOBOCAN 2018: Peru: Estimated number of incident cases from 2018 to 2040, all cancers, both sexes, all ages. Disponible en: http://gco.iarc.fr/tomorrow/graphic-isotype?type=0&population=900&mode=population&sex=0&cancer=39&age_group=value&apc_male=0&apc_female=0
- [30]. World Health Organization & International Agency for Research on Cancer (2018). GLOBOCAN 2018: World Fact Sheet. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- [31]. World Health Organization & International Agency for Research on Cancer (2018). GLOBOCAN 2018: Peru Fact Sheet. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
- [32]. Kanavos, P. (2006). The rising burden of cancer in the developing world. *Annals of Oncology*. 17(8)(Suppl.), 15-23.
- [33]. World Health Organization (2015). Cancer. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [34]. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (2004). *Estimados de incidencia, carga de enfermedad y pérdida económica por cáncer en el Perú*. Lima: Autor
- [35]. American Cancer Society. (2018). Lung Cancer. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>
- [36]. International Commission on Radiological Protection (2010). The ICRU Report 83: Prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*. 10(1), 1-92.
- [37]. International Atomic Energy Agency (2000). Aspectos físicos de la garantía de calidad en radioterapia: Protocolo de control de calidad. Disponible en: http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1151_prn.pdf
- [38]. National Cancer Institute - USA (2013). Tomografía computarizada (TC) y exploraciones para cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/hoja-informativa-tomografia-computarizada#q5>

- [39]. Kamath, S., Song, W., Chvetsov, A., Ozawa, S., Lu, H., Samant, S... & Palta, J.R. (2011). An image quality comparison study between XVI and OBI CBCT systems. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 12(2), 376-390.
- [40]. Thomas, S.J. (1999). Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *The British Journal of Radiology*. 72(860), 781-786.
- [41]. Hernández, S. y Mitjavila, M. (2006). Introducción a la tomografía computarizada. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 25(3), 206-214.
- [42]. Paulino, A.C. (2008). *PET-CT in radiotherapy treatment planning*. Elsevier Health Sciences
- [43]. Yang, X., Meng, Y., Gong, H., Deng, Y. & Luo, Q. (2012). Abnormal pixel detection using sum-of-projections symmetry in cone beam computed tomography. *Optics Express*. 20(10), 11014-11030.
- [44]. Ashton, J.R., West, J.L. & Badea, C.T. (2015). In vivo small animal micro-CT using nanoparticle contrast agents. *Frontiers in Pharmacology*. 6, 256.
- [45]. Bøtter-Jensen, L., McKeever, S.W. & Wintle, A.G. (2003). *Optically stimulated luminescence dosimetry*. Elsevier Science.
- [46]. Lee, Y., Shin, D. J., Kang, S. H., Bae, S. Y., Kim, J. S., Seo, K., ... & Lee, C. L. (2017). The effectiveness evaluation of the optically stimulated luminescence for intensity modulated radiation therapy (IMRT). *Optik-International Journal for Light and Electron Optics*. 129, 35-42.
- [47]. International Atomic Energy Agency (IAEA). (2013). *IAEA Human Health Reports No. 8: Development of Procedures for In Vivo Dosimetry in Radiotherapy*. Vienna, Austria.
- [48]. Yaya, G. & Castañeda, B. (2007). *Diseño y construcción de un fantoma de próstata para el tratamiento en radioterapia conformacional*. En: IV Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007, Bioengineering Solutions for Latin America Health. Berlin, Springer.
- [49]. Computerized Imaging Reference Systems, Inc. (2019). IMRT Thorax Phantom. Disponible en:
<http://www.cirsinc.com/products/modality/12/imrt-thorax-phantom/>
- [50]. Marquez, JF. (2015). Implementación de un sistema dosimétrico basado en detectores de Al₂O₃:C y su uso en radioterapia. Tesis de maestría, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería. Disponible en:
<https://compinformatidf.wordpress.com/2015/09/29/maestria-en-fisica-medica-de-jose-fernando-marquez-pachas/>