



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MATEMÁTICA ASTRONOMÍA FÍSICA Y COMPUTACIÓN

DESARROLLO Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES
POLIMÉRICOS RADIOSENSIBLES PARA APLICACIONES
DOSIMÉTRICAS

*Development and characterization of radiosensitive
polymeric materials for dosimetric applications*

TESIS PRESENTADA POR MSc. DAVID CHACÓN OBANDO
PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN FÍSICA

DIRECTOR: DR. MAURO VALENTE
CO-DIRECTOR: DR. FACUNDO MATTEA

2020



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

Los abajo firmantes, miembros del Tribunal de evaluación de tesis, damos fe que el presente ejemplar impreso se corresponde con el aprobado por este Tribunal.

PACS - Clasificación:

- 87.53.Bn Dosimetry/exposure assessment.
- 87.55.N- Radiation monitoring, control, and safety.
- 82.35.-x Polymers: properties; reactions; polymerization.
- 82.35.Lr Physical properties of polymers.
- 87.55.-Qr Quality assurance in radiotherapy.

Palabras claves: Física Médica, radiación ionizante, Geles polimérico, dosimetría 3D.

Resumen

El desarrollo acelerado y continuo de la radioterapia en las últimas décadas ha permitido, mediante técnicas de alta complejidad, lograr una mayor eficacia y potencialidad curativo de los tratamientos contra el cáncer. Sin embargo, la eficacia de cualquier tratamiento de radioterapia depende crucialmente de la capacidad de determinar correctamente la dosis absorbida. Por lo que, el desarrollo de las técnicas de radioterapia actuales requiere del desarrollo de metodologías de dosimetría que permitan principalmente obtener información de la distribución espacial de la dosis entregada en tres dimensiones. En este contexto, la dosimetría de gel polimérico es una alternativa no convencional, inherentemente tridimensional y con capacidad de registrar distribuciones espaciales de dosis con una alta resolución en un material tejido equivalente.

La presente tesis pretende contribuir al conocimiento de este tipo de dosimetría no convencional, mediante el desarrollo, modificación e investigación de materiales poliméricos radiosensibles aplicando diferentes métodos de lectura de los mismos, enfocando principalmente su aplicación como herramientas potenciales en la validación y control de calidad de técnicas de radioterapia avanzada.

Para ello, se optimizó la elaboración y almacenamiento de los dosímetros logrando obtener materiales con una buena reproducibilidad entre preparaciones diferentes. Los materiales se estudiaron mediante diferentes técnicas analíticas obteniendo la respuesta del material a la dosis e información directamente relacionada al grado de polimerización y la naturaleza del polímero formado. Además, se estudió y caracterizó un dosímetro de gel polimérico novedoso, que presentó una respuesta lineal entre 100 y 1000 Gy. Por otro lado, se estudiaron las propiedades radiológicas, relativas al agua, de diferentes dosímetros de gel polimérico para haces de fotones con energía en el rango de radiodiagnóstico y haces de protones con energías de aplicación clínica. Los resultados demostraron su alto grado de equivalencia al agua, lo que sustenta su potencial aplicación en este tipo de haces terapéuticos.

Luego, se estudió la modificación de un dosímetro de gel polimérico típico incorporando sales inorgánicas y un entrecruzante químico que permitieron variar su sensibilidad y conservar una estabilidad espacio-temporal capaz de registrar distribuciones de dosis en tres dimensiones. Además, se evaluó la factibilidad de modificar un dosímetro típico con una solución de un elemento de alto número atómico, como gadolinio, para su potencial aplicación en estudios de refuerzo de dosis debido a efectos de fluorescencia de rayos X y emisión de electrones secundarios en presencia de dichos elementos al ser irradiados por arriba del borde de absorción. El dosímetro modificado presentó capacidad de respuesta y estabilidad similares a las del original cuando se irradiaron con fotones de energía por debajo del borde de absorción K de gadolinio y demostró tener una sensibilidad mayor, que la presentada por el dosímetro sin modificar, al ser irradiados con fotones de energía superior a dicho valor. Estas características sugieren la viabilidad de este sistema para dosimetría de realce o refuerzo de dosis en terapias con inclusión de materiales de alto número atómico.

Se estudió la capacidad de los dosímetros de gel polimérico de ser aplicado como método de verificación de distribuciones de dosis en dos tipos de tratamientos de radioterapia de alta complejidad. Comparando, en ambos casos, la distribución de dosis obtenida por el dosímetro de gel polimérico con la distribución de dosis generada por el sistema de planificación de tratamiento, obteniéndose similitudes superiores al 94 % evaluadas mediante prueba de índice gamma.

Finalmente, de forma complementaria a la técnica de dosimetría de gel polimérico, se diseñó y construyó un instrumento un escáner láser de bajo costo, con capacidad de lectura en 1 y 2 dimensiones. El instrumento, de desarrollo propio, obtuvo resultados comparables a los diferentes instrumentos comerciales contra los que fue comparado, demostrando su viabilidad para lectura de dosímetros de gel polimérico, y constituyendo así un sistema integral de dosimetría basada en gel polimérico y con potencialidad tridimensional.

Los resultados reportados en esta tesis demuestran que la dosimetría de gel polimérico es una técnica de alto potencial, no sólo por su capacidad inherente de obtener distribuciones espaciales de dosis en 3D con una alta resolución y en un material equivalente radiológicamente al agua, sino especialmente por la versatilidad que ofrece este tipo de dosímetro para ser modificado e implementado en diferentes aplicaciones y estudios específicos.

Abstract

The rapid and continuous development of radiotherapy in recent decades allowed, through highly complex techniques, a great efficacy and curative potential in cancer treatments. However, an accurate absorbed dose assessment is essential for the effectiveness of any radiotherapy treatment. Therefore, the development of new and modern radiotherapy techniques requires dosimetry methodologies capable of obtaining information on spatial tridimensional dose distribution. In this context, polymer gel dosimetry is a non-conventional alternative, inherently tridimensional and capable of registering spatial dose distributions with a high resolution in a radiological tissue-equivalent material.

This thesis aims to contribute to the knowledge of polymer gel dosimetry, through the development, modification, and investigation of radiosensitive polymeric materials and applying different readout methods. The main focus of these materials is to be used as tools in the verification, quality control and assurance for advanced radiotherapy techniques.

To this aim, the preparation and storage of polymer gel dosimeters were optimized, yielding materials with high reproducibility between preparations. The radiosensitive materials were studied, using different analytical techniques to assess the material dose-response and information directly related to the degree of polymerization and nature of the formed polymer. Additionally, a novel polymer gel dosimeter was studied and characterized, which presented a linear dose-response between 100 and 1000 Gy. On the other hand, the radiological properties of several polymer gel dosimeters were investigated compared to that of liquid water, while being irradiated with photon beams with energy in the radiological range and proton beams with the typical energies used in clinical proton therapy. The results demonstrated that studied polymer gels presented high radiological water-equivalence, thus supporting their potential application in these types of therapeutic beams.

A typical polymer gel dosimeter was modified by incorporating inorganic salts

and a chemical crosslinker, which allowed varying its sensitivity while maintaining the spatial-temporal stability of tridimensional dose distributions. Within the same research area, the feasibility of modifying a typical polymer gel dosimeter by adding high atomic number constituents, such as gadolinium, was investigated. The main goal of this study was to assess the dose enhancement caused by secondary electrons and fluorescent X-ray emissions when irradiating above the absorption K-edge of the additive. The obtained system confirmed its dosimetric capabilities by providing reliable dose-response and stable outputs, similar to that of standard polymer gel systems when irradiated with X-ray beams with energy below the absorption K-edge of gadolinium, and also presenting a remarkable dose-response enhancement when irradiated with photons with energies above the K-edge. These characteristics suggest the viability of this system for direct dose enhancement measurements to be applied in therapies infusing high atomic number substances.

The capability of polymer gel dosimeters to be applied as a reliable method to verify dose distributions in two complex radiotherapy treatment modalities was studied. The obtained dose distributions were compared with those obtained by the treatment planning system, achieving agreements greater than 94 % by using a tridimensional evaluation of the gamma index method.

Finally, the polymer gel dosimetry technique was complemented using a dedicated readout instrument, which was designed and built based on a low-cost optical laser scanner capable of 1D and 2D dose mapping. The home-made instrument provided results comparable to those obtained from different commercial instruments, thus demonstrating its feasibility for polymer gel dosimetry readout. Hence, an integral dosimetry system was developed, based on polymer gel dosimeters and a specific and dedicated readout instrument, with the potentiality for further accurate tridimensional dosimetry.

The results reported in this thesis prove that polymer gel dosimetry represents a high potential technique, because of its inherent ability to obtain high-resolution tridimensional dose distributions within radiologically tissue-equivalent materials, and also due to its versatility to be specifically modified and implemented in different radiotherapeutic applications and specific studies.

Declaración de originalidad

La presente tesis describe el trabajo de investigación realizado por el autor, a lo largo del curso del programa de doctorado en la Universidad Nacional de Córdoba. Este trabajo fue realizado principalmente en las instalaciones del Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X (LIIFAMIR[⊗]) en la Facultad de Matemática Astronomía y Física y en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas. Fue financiado por la Universidad Nacional de Costa Rica bajo el acuerdo de beca JB-C 0612–2014.

Muchos de los resultados de la tesis han sido presentados en conferencias nacionales e internacionales, y los principales se han capitalizado en un conjunto de artículos publicados en revistas científicas indexadas.

La siguiente lista detalla trabajos donde el autor ha publicado resultados obtenidos durante el desarrollo de esta tesis:

- I F. Mattea; **D. Chacón**; J. Vedelago; M. Valente; M. Strumia. **Polymer gel dosimeter based on itaconic acid**. Applied Radiation and Isotopes (2015): vol.105, p.98.
doi: 10.1016/j.apradiso.2015.07.04
- II M. Romero; F. Mattea; J. Vedelago; **D. Chacón**; M. Valente; C. Álvarez Igarzabal; M. Strumia. **Analytical and rheological studies of modified gel dosimeters exposed to X-ray beams**. Microchemical Journal (2016): vol.127, p.231.
doi: 10.1016/j.microc.2016.03.009
- III F. A. Geser; **D Chacón**; R. Figueroa; F. Malano; M. Santibáñez; M. Valente. **Characterization of the VARIAN[®] PaxScan 2020+ flat panel detector for quantitative X-ray imaging**. X-Ray Spectrometry (2016): vol.45, p169.
doi: 10.1002/xrs.2683

- IV J. Vedelago; **D. Chacón**; F. Malano; R. Conejeros; R. Figueroa; D. Garcia; G. González; M. Romero; M. Santibáñez; M.C. Strumia; J. Velazquez; F. Mattea; M. Valente. **Fricke and polymer gel 2D dosimetry validation using Monte Carlo simulation**. Radiation Measurements (2016): vol.91, p.54.
doi: 10.1016/j.radmeas.2016.05.003
- V M. Valente; J. Vedelago; **D. Chacón**; F. Mattea; J. Velazquez; P. Pérez. **Water-equivalence of gel dosimeters for radiology medical imaging**. Applied Radiation and Isotopes (2018): vol.141, p.193.
doi: 10.1016/j.apradiso.2018.03.005
- VI M. Santibáñez; Y. Guillen; **D. Chacón**; R. G. Figueroa; M. Valente. **Feasibility of dose enhancement assessment: Preliminary results by means of Gd-infused polymer gel dosimeter and Monte Carlo study**. Applied Radiation and Isotopes (2018): vol.141, p.210.
doi: 10.1016/j.apradiso.2018.04.016
- VII **D. Chacón**; M. Strumia; M. Valente; and F. Mattea. **Effect of inorganic salts and matrix crosslinking on the dose response of polymer gel dosimeters based on acrylamide**. Radiation Measurements (2018): vol.117, p.7.
doi: 10.1016/j.radmeas.2018.07.004
- VIII **D. Chacón**; J. Vedelago; M.C. Strumia; M. Valente and F. Mattea. **Raman spectroscopy as a tool to evaluate oxygen effects on the response of polymer gel dosimetry**. Applied Radiation and Isotopes (2019): 150, pp.43.
doi: 10.1016/j.apradiso.2019.05.006

Agradecimientos

En primer lugar, deseo agradecer a Dios el permitirme completar mi desarrollo académico y por guiar mis pasos en todos los aspectos de mi vida durante este periodo. Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y el estímulo de mis directores Dr. Mauro Valente y Dr. Facundo Mattea, de quienes he aprendido mucho y cuya supervisión me ayudo a desarrollar este tema. Además, al Dr. Marcelo Romero a quien agradezco su guía y paciencia al ayudarme en la construcción del equipo del escáner óptico presentado en este documento así como numerosas consultas en el área de química. Deseo agradecer a mis compañeros Jose Vedelago y Federico Geser por incontables discusiones y amenas conversaciones durante toda la evolución de mi investigación. Al igual, que a los demás integrantes del grupo del LIIFAMIR[⊗].

Agradezco mis amigos y compañeros de oficina 231 y 232 con quienes compartí numerosas pláticas y reuniones sociales las cuales sirvieron para despejar mi mente cuando lo requerí.

También deseo agradecer al grupo de polímeros de la Facultad de Ciencias Químicas y al Grupo de Espectroscopía Atómica y Nuclear por toda la colaboración y el buen trato con que siempre me recibieron.

Además, agradezco a la Universidad Nacional de Costa Rica quien financió mis estudios durante todo este periodo. A la Facultad de Matemática Astronomía Física y Computación por abrirme las puertas. Al Dr. Daniel Venencia y el Instituto Zunino por facilitar nos el acceso a las instalaciones de radioterapia. Así como al departamento de imágenes del Sanatorio Allende por facilitar el acceso al resonador clínico.

No puedo terminar sin agradecer a mi familia, en cuyo estímulo constante y amor he confiado a lo largo de mis años de vida. Especialmente, a mi esposa Mei y a mi hijo Teo, por el amor y comprensión demostrados durante el transcurso de esta etapa de mi vida académica y por esto les dedico a ellos este trabajo.

Índice general

Resumen	4
Abstract	6
Declaración de originalidad	8
Agradecimientos	10
1. Introducción	14
1.1. Dosimetría de gel polimérico	16
1.1.1. Orígenes de la dosimetría de gel polimérico	16
1.1.2. Principios fundamentales	18
1.1.3. Estructura y composición de PGDs	22
1.1.4. Propiedades de los PGDs	24
1.1.5. Modificación de PGDs	31
1.1.6. Técnicas de lectura	34
1.1.7. Aplicaciones de los PGDs	41
1.2. Hipótesis y Objetivos	42
2. Métodos y materiales	44
2.1. Preparación de material radiosensible	44
2.1.1. Preparación de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM	44
2.1.2. Preparación de sistema dosimétrico ITABIS	46
2.1.3. Preparación de dosímetro de gel de Fricke	48
2.1.4. Contenedores y método de almacenamiento	49
2.2. Fuente y setup de irradiación	50
2.3. Métodos de lectura de dosímetros de gel polimérico	53
2.3.1. Absorbancia UV-Visible	53

2.3.2.	Transmisión óptica 2D	54
2.3.3.	Espectroscopía Raman	55
2.3.4.	Resonancia magnética	58
2.3.5.	Microscopía electrónica de barrido	60
2.3.6.	Reometría	60
2.4.	Método de cálculo por simulación MC	61
2.4.1.	Determinación de agua equivalencia de geles dosimétricos para energías en rango de kilovoltaje	62
2.4.2.	Estudio de agua equivalencia de PGDs en haces de protones con energías de rango clínico	64
2.5.	Procesamiento de resultados	65
2.5.1.	Cálculo de incerteza	65
2.5.2.	Método de comparación de curvas y perfiles	65
2.5.3.	Método de comparación de distribuciones de dosis	65
2.6.	Desarrollo instrumental	66
2.7.	Estudios específicos	74
2.7.1.	Efecto de polimerización durante la elaboración de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM	74
2.7.2.	Estudio de contaminación por oxígeno durante el almacenamiento	74
2.7.3.	Caracterización del sistema dosimétrico ITABIS	76
2.7.4.	Modificación de la matriz de gelatina para PGDs modificados con sales inorgánicas	77
2.7.5.	Estudio de factibilidad de PGDs en estudios de refuerzo de dosis con infusión de materiales de alto número atómico	80
2.7.6.	Experimentos de aplicación clínica	81
3.	Resultados y Discusión	84
3.1.	Optimización de la preparación y almacenamiento de PGDs	84
3.1.1.	Efecto de polimerización durante la elaboración de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM	84
3.1.2.	Efecto de contaminación por oxígeno durante el almacenamiento	87
3.2.	Caracterización de sistema de gel dosimétrico ITABIS	98
3.2.1.	Rango de respuesta dosimétrica	98
3.2.2.	Dependencia con la tasa de dosis	101
3.2.3.	Efecto de la concentración total de monómeros	103

3.2.4.	Efecto de la eliminación de oxígeno	104
3.3.	Verificación de agua equivalencia en PGDs	106
3.3.1.	Rango energético de radiodiagnóstico	106
3.3.2.	Haces de protones clínicos	109
3.4.	Dosímetros de gel polimérico modificados	113
3.4.1.	Modificación de la matriz de gelatina para PGDs modificados con sales inorgánicas	113
3.4.2.	Modificación de dosímetros PAGAT con gadolinio	124
3.5.	Aplicaciones clínicas	129
3.5.1.	Verificación de plan de tratamiento SBRT	129
3.5.2.	Verificación de plan de tratamiento SRS	135
3.6.	Desarrollo de un escáner láser para la lectura de PGDs	142
3.6.1.	Primera etapa: Estudio de factibilidad de lectura puntual	142
3.6.2.	Segunda etapa: Estudio de factibilidad de lectura en 2D	145
3.6.3.	Tercera etapa: Configuración óptica	153
4.	Conclusiones y perspectivas futuras	157
4.1.	Conclusiones	157
4.2.	Perspectivas futuras	160
	Bibliografía	162

Capítulo 1

Introducción

El uso de las radiaciones ionizantes en la medicina ha estado presente casi desde su descubrimiento. Pocos meses después de que Roentgen anunciara el descubrimiento de los rayos X en noviembre de 1895, y tras haber observado la sombra de los huesos de su mano, el nacimiento de la imagenología como especialidad médica no se hizo esperar. El dermatólogo Leopold Freund realizó el primer tratamiento médico utilizando rayos X en octubre de 1896 a una niña de 5 años que presentaba un nevo congénito gigante, dando origen a la radioterapia. Posteriormente, el primer tratamiento de rayos X oncológico exitoso y verificable se acredita a los médicos Tage Sjögren y Tor Stenbeck, quienes en diciembre de 1899 reportaron en la reunión de la Sociedad Sueca de Medicina el tratamiento de dos pacientes con cáncer utilizando un equipo de rayos X destinado a diagnóstico [1]. Más tiempo se requirió para ver la aplicación médica de materiales radiactivos. Pese a que Becquerel anunció su descubrimiento prácticamente al mismo tiempo que el descubrimiento de los rayos X, no fue sino hasta 1901 que junto a Pierre Curie compartieron sus experiencias acerca de los efectos de la exposición al Radio sobre la piel humana. Los investigadores confiaron parte de sus estudios a los médicos Danlos y Bloch del Hospital San Luis de París, quienes los usaron en el tratamiento de pacientes [2]. Este hecho marca el punto de inicio para la braquiterapia.

En la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2012, el 13 % de las muertes a nivel mundial fueron causadas por algún tipo de cáncer, y cada año se reportan 14 millones de nuevos casos en el mundo [3]. La radioterapia, la cirugía y el tratamiento sistémico son las tres principales modalidades de tratamiento contra el cáncer. El principio fundamental de la radioterapia es administrar radiación ionizante a un tejido específico,

denominado blanco o “target”, que puede ser un tumor o un lecho tumoral, con el objeto de producir la muerte celular del tejido cancerígeno, minimizando la entrega de radiación al tejido sano circundante.

En las últimas décadas la radioterapia de haz externo ha tenido un desarrollo acelerado y continuo [4, 5]. Comenzando con técnicas simples como el empleo de haces opuestos, y llegando hasta técnicas modernas que utilizan sofisticados algoritmos de cómputo con precisión milimétrica para lograr una administración óptima de la dosis con el mínimo valor de dosis en tejidos sanos [6]. Este desarrollo ha permitido que en la actualidad patologías que anteriormente eran tratadas de forma paliativa, tengan tratamientos eficaces, y por lo tanto una mayor probabilidad de alcanzar potencialidad curativa, como por ejemplo tumores metastásicos en la columna vertebral [7]. Sin embargo, la eficacia de cualquier tratamiento de radioterapia depende crucialmente de la dosis absorbida, y ésta a su vez depende de la capacidad de ser determinada correctamente [8]. En este contexto, el desarrollo de las técnicas de radioterapia ha requerido el desarrollo simultáneo de sistemas dosimétricos [9], desde detectores unidimensionales como cámaras de ionización, dispositivos semiconductores, dosímetros termoluminiscentes, detectores de luminiscencia estimulada ópticamente, detectores de diamante y centelladores; hasta detectores bidimensionales como películas radiográficas y radiocrómicas, equipo de imágenes portal y arreglos de diodos o de cámaras de ionización. Actualmente, la complejidad de las técnicas terapéuticas de radioterapia moderna requiere de métodos de verificación de la distribución de dosis en 3D. Estas verificaciones pueden llevarse a cabo utilizando arreglos bidimensionales de diodos por ejemplo, que mediante algoritmos matemáticos interpolan o extrapolan los valores de dosis para calcular una distribución cuasi 3D [10, 11]. Existen, por otro lado, alternativas con mayor resolución, que utilizan materiales tejido equivalentes, y que poseen respuesta inherentemente tridimensional, conocidas como dosimetría en gel. Entre las diferentes opciones existentes, los dosímetros de gel polimérico, o PGD por sus siglas en inglés, han sido propuestos y estudiados en las últimas dos décadas debido a que poseen una respuesta apropiada para aplicaciones de radioterapia, y con una estabilidad temporal de la respuesta muy superior a las demás alternativas gracias a la baja difusión de sus componentes una vez irradiados [12].

1.1. Dosimetría de gel polimérico

Los PGDs se basan en sustancias químicas sensibles a la radiación ionizante, que al ser irradiadas polimerizan en función de la dosis absorbida. Los mismos, poseen una matriz de gelatina que actúa como estructura de soporte inicial, y gracias a ella el material polimerizado forma hidrogeles interpenetrados en la matriz de gelatina, que permite reducir los procesos de difusión, y de esa manera el registro de la distribución de dosis absorbida en tres dimensiones (3D) y estable en el tiempo. Además, los PGDs tienen la cualidad de ser radiológicamente equivalentes a tejidos blandos con propiedades que pueden ser modificadas a diseño en función de la aplicación o tratamiento.

1.1.1. Orígenes de la dosimetría de gel polimérico

La dosimetría de gel polimérico es una clase de dosimetría en gel, esta última tuvo sus orígenes en 1950 cuando se utilizó radiación para producir cambios de color en geles que contenían colorantes como azul de metileno [13]. Pero fue hasta 1984 que Gore *et al.* propusieron el uso de geles sensibles a la radiación con fines dosimétricos [14]. Los autores demostraron que el dosímetro químico basado en sulfato ferroso, originalmente presentado por Fricke y Morse en 1927 [15], podía registrar distribuciones de dosis utilizando como método de caracterización la resonancia magnética nuclear (RMN). Luego, Olsson *et al.* [16] demostraron en 1992 que los dosímetros de gel de Fricke no eran capaces de conservar una distribución de dosis espacial de forma estable debido a la difusión de sus iones en el gel de los dosímetros irradiados. El mismo año, Maryanski *et al.* propusieron un nuevo tipo de dosímetro en gel basado en la polimerización de monómeros vinílicos como acrilamida (AAm) y entrecruzantes divinílicos como N,N'-metilénbisacrilamida (BIS) en una matriz de agarosa en agua [17]. A este sistema se le llamó BANANA por estar constituido por BIS, AAm, óxido nitroso y agarosa. Este dosímetro no presentó problemas de difusión como los geles de Fricke y permitió registrar distribuciones de dosis relativamente estables. A partir del trabajo de Maryanski *et al.* se han propuesto y estudiado un gran número de combinaciones de monómeros y composiciones de PGDs, con el objetivo principal de disponer de un sistema dosimétrico con propiedades óptimas de respuesta a la dosis, estabilidad temporal y espacial, independencia de la energía, independencia de la tasa de dosis y con métodos de preparación lo suficientemente sencillos como para ser utilizados en aplicaciones clínicas. Los primeros estudios de estos materiales

requerían de técnicas de preparación complejas debido a que la presencia de oxígeno en el material limitaba su respuesta, forzando el uso de ambientes libres de oxígeno como cajas de manipulación con guantes de atmosfera inerte. Este tipo de PGDs fueron clasificados como anóxicos ya que en su preparación se evita absolutamente la incorporación de aire u oxígeno. Algunos de los sistemas dosimétricos propuestos en las últimas décadas se presentan en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1: PGDs elaborados en condiciones anóxicas

PGD	Autor	Año	Composición
BANANA	Maryanski <i>et al.</i> [17]	1992	AAm, BIS, agarosa, óxido nitroso y agua
BANG-1 TM	Maryanski <i>et al.</i> [18]	1994	AAm, BIS, gelatina, óxido nitroso y agua
BANG-2 TM	Maryanski <i>et al.</i> [19]	1996	AA ^a , BIS, gelatina, hidróxido de sodio y agua
BANG-3 TM	Maryanski <i>et al.</i> [20]	1998	MCA ^b , BIS, gelatina, óxido nitroso y agua
PAG	Baldock <i>et al.</i> [21]	1998	AAm, BIS, gelatina y agua
VIPAR	Pappas <i>et al.</i> [22]	1999	NVP ^c , BIS, gelatina y agua
MAS	Murphy <i>et al.</i> [23]	2000	Metacrilato de sodio, BIS, gelatina, óxido nitroso y agua
HEMA	Lepage <i>et al.</i> [24]	2001	HEMA ^d , BIS, gelatina y agua
HEA			HEA ^e , BIS, gelatina y agua
PABIG	Sandilos <i>et al.</i> [25]	2004	PEGDA ^f , BIS, gelatina y agua
DEMBIG	Chiang <i>et al.</i> [26]	2011	DEMA ^g , BIS, gelatina y agua
PNHMAG	Basfar <i>et al.</i> [27]	2015	NHMA ^h , BIS, gelatina, HQ ⁱ y agua

^aácido acrílico, ^bácido metacrílico, ^cN-vinilpirrolidona, ^dmetacrilato de 2-hidroxietilo

^eacrilato de 2-hidroxietilo, ^fdiacrilato de poli(etilenglicol), ^g2-(dimetilamino)acrilato de etilo

^hN-(hidroximetil)acrilamida, ⁱhidroquinona.

Un significativo desarrollo en el campo de la dosimetría de gel polimérico fue reportado por Fong *et al.* en 2001 [28], cuando los autores presentaron un nuevo tipo de material nombrado MAGIC que podía prepararse bajo condiciones atmosféricas normales gracias a la incorporación de un antioxidante compuesto por ácido ascórbico y sulfato de cobre. Ambas sustancias forman un complejo entre el ácido ascórbico y el ión Cu^{+2} , el cual consumen O_2 evitando que este último inhiba la formación de radicales libres y de la polimerización inducida por la radiación ionizante. Poco después, De Deene *et al.* en el año 2002 [29] demostraron que el ácido ascórbico por si solo era capaz de interactuar con O_2 y funcionar como antioxidante en el dosímetro. Luego, se estudió el uso de otros compuestos antioxidantes, pero sólo las sales de tetraquis (hidroximetil) fosfonio resultaron ser eficaces y aplicables en PGDs [30, 31]. De esta forma, se definieron los dosímetros normóxicos como aquellos PGDs elaborados en condiciones atmosféricas normales. En la Tabla 1.2 se presentan los sistemas normóxicos más conocidos y estudiados en las últimas décadas.

Tabla 1.2: PGDs elaborados en condiciones normóxicas mediante el uso de antioxidantes

PGD	Autor	Año	Composición
MAGIC	Fong <i>et al.</i> [28]	2001	MCA, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$, HQ y agua
AGABIC	De Deene <i>et al.</i> [32]	2002	AAM, BIS, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$, HQ y agua
MAGAS	De Deene <i>et al.</i> [29]	2002	MCA, gelatina, ácido ascórbico y agua
PAGAS			AAM, BIS, gelatina, ácido ascórbico y agua
PAGAT	Venning <i>et al.</i> [31]	2005	AAM, BIS, gelatina, THPC ^a y agua
MAGAT	Hurley <i>et al.</i> [33]	2005	MCA, gelatina, THPC, HQ y agua
HEMAGIC	Traap <i>et al.</i> [34]	2005	HEMA, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$ y agua
MAGICA	Sedaghat <i>et al.</i> [35]	2005	MCA, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$, HQ, agarosa y agua
nMAG	De Deene <i>et al.</i> [30]	2006	MCA, BIS, gelatina, THP ^b y agua
nPAG			AAM, BIS, gelatina, THP y agua
NIPAM			NIPAM ^c , BIS, gelatina, THPC y agua
DAAM	Senden <i>et al.</i> [36]	2006	DAAM ^d , BIS, gelatina, THPC y agua
NVF			NVF ^e , BIS, gelatina, THPC y agua
VIPARnd	kozicki <i>et al.</i> [37]	2007	NVP, BIS, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$ y agua
MAGIC-f	Fernandes <i>et al.</i> [38]	2008	MCA, gelatina, ácido ascórbico, $CuSO_4$, formaldehído y agua
MAGAT-f	Aziz <i>et al.</i> [39]	2013	MCA, gelatina, THPC, HQ, formaldehído y agua
HEMA-9G-TGMEMMA	Hiroki <i>et al.</i> [40]	2013	HEMA, 9G ^f , TGMEMMA ^g , gellan gum, GL, THPC y agua
VIPET	Papoutsaki <i>et al.</i> [41]	2013	NVP, BIS, gelatina, THPC y agua
HEMA-9G	Yamashita <i>et al.</i> [42]	2014	HEMA, 9G, HPC ^h , THPC y agua
ITABIS	Mattea <i>et al.</i> [43]	2015	ITA ⁱ , BIS, gelatina, THPC y solución buffer de fosfatos
NHMAGAT	Rabaeh <i>et al.</i> [44]	2017	NHMA ^j , BIS, gelatina, THPC, HQ y agua
PVABAT	Abatahi <i>et al.</i> [45]	2017	AAM, BIS, PVA ^k , THPC, glutaraldehído, ácido acético, H_2SO_4 , metanol y agua
NIBMAGAT	Lotfy <i>et al.</i> [46]	2017	NIBMA ^l , BIS, gelatina, THPC, glicerol y agua
PASSAG	Farhood <i>et al.</i> [47]	2018	AMPS ^m , BIS, gelatina, THPC y agua
MAGT-A	Fuse <i>et al.</i> [48]	2019	MCA, gelatina, THPC, Agar y agua

^acloruro de tetraquis(hidroxiometil)fosfonio, ^bsulfato de bis[tetraquis(hidroxiometil)fosfonio]

^cN-isopropilacrilamida, ^eN-Vinilformamida, ^fdimetacrilato de poli(etilenglicol), ^gtri(etilenglicol)monoetil éter

^hhidroxipropilcelulosa, ⁱácido itacónico, ^jN-(hidroximetil) acrilamida, ^kalcohol de polivinilo

^lN-(isobutoximetil) acrilamida, ^mácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico.

1.1.2. Principios fundamentales

Interacción de la radiación con la materia

La emisión o propagación de energía en forma de partícula u onda electromagnética a través del vacío o un medio material se conoce como radiación. Cuando la radiación tiene la energía suficiente para ionizar el medio recibe el nombre de radiación ionizante. La interacción de la radiación ionizante con la materia conlleva una sucesión de eventos que difieren entre sí en una escala de tiempo [49].

En los primeros picosegundos ocurre la interacción física de la radiación ionizante con los átomos del material, esta interacción produce un ion pesado y un electrón rápido. Este fenómeno puede originarse de forma directa en el caso de la radiación ionizante de partículas cargadas o bien de forma indirecta si la radiación ionizante

se constituye de fotones o neutrones. En este último caso, el depósito de energía se da en dos pasos, primero la energía es transferida a las partículas cargadas del medio en forma de energía cinética, y luego estas partículas cargadas depositan la energía mediante interacciones con otros electrones del medio [50].

El segundo evento ocurre en los primeros segundos, durante los cuales los átomos y moléculas ionizadas reaccionan rápidamente con otros compuestos químicos del medio. La ionización y excitación conduce a la ruptura de los enlaces químicos de las moléculas del medio, lo que en algunos casos puede desencadenar nuevas reacciones químicas en el material.

Cuando el medio es un sistema biológico existe una tercera fase del proceso que incluye todos los procesos posteriores a los dos primeros. El mismo empieza con reacciones enzimáticas que actúan sobre el daño químico residual. La mayoría de las lesiones en el ADN causadas por daño directo o indirecto de la radiación, son reparadas exitosamente, pero algunas pocas fallan en repararse y son justamente éstas las que conducen a la muerte celular [49]. Este efecto, junto con su dependencia del ciclo celular, son la base de la radioterapia.

Mecanismos radioquímicos básicos

Los PGDs están constituidos en general por alrededor de un 90 % de agua, por lo que el material sensible se encuentra diluido al punto tal que es posible despreciar la absorción directa de la radiación por los solutos y evaluar principalmente los efectos en el agua. Cuando se irradian soluciones acuosas diluidas ($< 0.1 M$) todos los cambios químicos observados pueden atribuirse a la interacción de la radiación ionizante con las moléculas de agua [51]. Dicha interacción se conoce como radiólisis, proceso durante el cual se producen eventos radiolíticos en diferentes escalas de tiempo [52]. La Figura 1.1 ilustra este proceso, en donde existe una primera etapa denominada etapa física que consiste en la deposición de energía que puede producir la expulsión de un electrón (e^-) y un ion positivo H_2O^+ , o simplemente la excitación de la molécula de agua (H_2O^*). Luego, en la etapa denominada físico-química, ocurren numerosos procesos, entre ellos:

- La reacción del ion positivo H_2O^+ y una molécula de agua, que produce un catión acuoso denominado hidronio (H_3O^+) y un radical hidroxilo (OH^\bullet).
- La interacción entre el electrón generado en la etapa física y una o varias moléculas de agua que produce un electrón hidratado (e_{aq}^-). Este electrón hi-

dratado puede considerarse como un electrón atrapado por un pequeño grupo de moléculas de agua que se orientan adecuadamente por la presencia del electrón [53].

- La molécula de agua excitada puede disociarse en un radical hidrógeno (H^\bullet) y un radical hidroxilo (OH^\bullet), o bien puede reaccionar con una molécula de agua y producir un hidronio, un radical hidroxilo y un electrón.

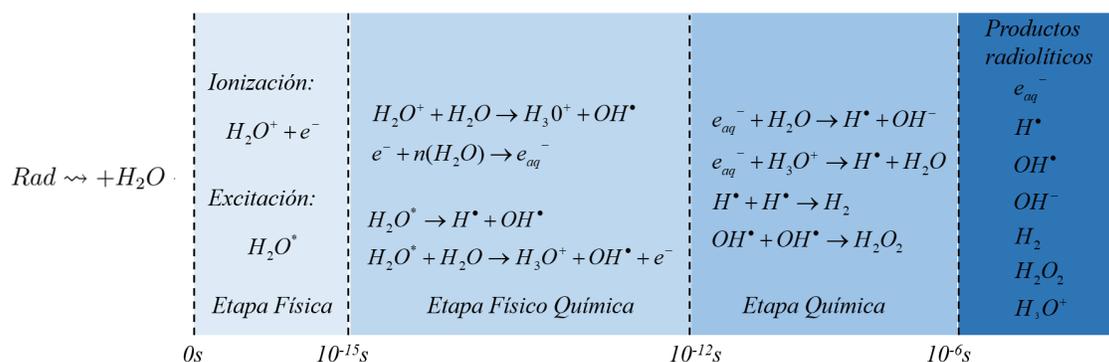


Figura 1.1: Esquema del proceso de radiólisis y productos radiolíticos: e_{aq}^- , H^\bullet , OH^\bullet , OH^- , H_3O^+ , H_2 , H_2O_2 , $H_2O_2^\bullet$

Finalmente, en la etapa química, las especies reaccionan en el entorno de las trayectorias o trazas (tracks) y luego difunden en la solución. Los tracks de las partículas se expanden debido a la difusión de los radicales y sus reacciones químicas subsiguientes. En esta etapa ocurren reacciones de recombinación que dan como producto moléculas de hidrógeno H_2 y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) con mayor probabilidad en aquellos casos donde la radiación tiene mayor poder de ionización [54]. Por otro lado, en medios con valores de pH altos puede darse la reacción de un electrón hidratado con una molécula de agua produciendo un radical hidrógeno y un anión hidróxido (OH^-), mientras que en medios con valores de pH bajos el electrón hidratado puede reaccionar con un hidronio produciendo un radical de hidrógeno y una molécula de agua. Cabe destacar, que en soluciones ácidas o neutras con presencia de oxígeno el peróxido de hidrógeno es el principal producto radiolítico [51].

La cantidad de radicales libres (R^\bullet) generados durante la radiólisis es proporcional a la cantidad de dosis absorbida, en condiciones típicas. La descomposición de las moléculas de agua en radicales libre puede escribirse como una reacción simplificada cuya tasa de disociación (k_D) es proporcional a la dosis absorbida [55]:



En los PGDs estos radicales actúan como iniciadores del proceso de polimerización de los monómeros (M). Los radicales libres reaccionan con los grupos vinilos ($CH_2 = CH-$) de los monómeros a una tasa de iniciación de reacción constante (k_I) creando radicales de monómeros libres (M_1^\bullet) con los que se da inicio a la polimerización:



La tasa de iniciación de reacción depende de la reactividad del monómero, su concentración y el tipo de producto radiolítico [12]. Luego, el crecimiento de la cadena de polímero continúa por medio de reacciones de propagación donde los radicales poliméricos (M_m^\bullet) reaccionan añadiendo monómeros o monómeros entrecruzantes que pueden o no ya estar unidos a otras cadenas (M_n). Estas reacciones de propagación ocurren a una tasa constante (k_P) que depende también de la reactividad del monómero [12].



Los monómeros entrecruzantes, o simplemente entrecruzantes, poseen dos grupos vinilos que permiten el entrelazamiento de cadenas poliméricas generando estructuras tridimensionales o hidrogeles dentro del PGD. Cuando las moléculas entrecruzantes, como por ejemplo BIS, se consumen durante las reacciones de propagación (ecuación 1.3), un grupo vinilo del entrecruzante polimeriza y el otro se convierte en un grupo vinilo libre a lo largo de la cadena polimérica. El vinilo libre está disponible para reacciones de propagación posteriores que conducen a la formación de entrecruzamientos entre cadenas poliméricas. Por otro lado, también existe la posibilidad de que los radicales primarios reaccionen con grupos vinilos libres de las cadenas poliméricas inactivas iniciando reacciones de polimerización adicionales.



La terminación de la reacción de polimerización ocurre por la reacción de dos radicales ya sea por combinación o desproporción con tasas constantes.

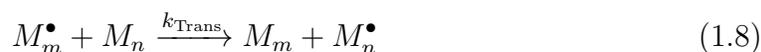




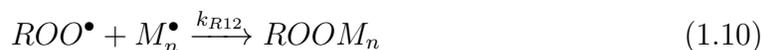
O bien cuando un radical primario, producto de la radiólisis, reacciona con una cadena polimérica en crecimiento induciendo la terminación.



Además, un radical polimérico en crecimiento también puede terminar por transferencia del grupo radical a otras moléculas.



Existe, por último, un proceso de terminación adicional en presencia de oxígeno, debido a la formación de peróxidos radicales a partir de radicales primarios (ROO^\bullet) o de monómeros libres radicalizados (M_nOO^\bullet). Los radicales peróxidos reaccionan rápidamente con otros radicales induciendo la terminación o incluso inhibiendo la reacción de polimerización por completo [12].



1.1.3. Estructura y composición de PGDs

La composición de un PGD previo a su irradiación puede determinarse mediante cálculos simples a partir de las cantidades de cada uno de sus componentes utilizadas durante su preparación. Cada uno de estos componentes posee una función que en conjunto le proporcionan la capacidad de registrar y responder a la radiación en función de la dosis absorbida. La gelatina o compuesto gelificante permiten mantener una conformación y estructura tridimensional con propiedades viscoelásticas. La gelificación de estos compuestos sucede por la formación y crecimiento de redes tridimensionales de cadenas de biopolímeros en la mayoría de los casos. Particularmente, cuando se utiliza gelatina de origen animal, las uniones en la matriz son resultado de las interacciones del colágeno, que forma el tropocolágeno que es una

hebra helicoidal de aproximadamente 280 nm de longitud compuesta por tres cadenas de polipéptidos [56]. El proceso de gelificación, que depende del peso molecular de las cadenas proteicas de la gelatina, comúnmente referenciado como valor bloom en los productos comerciales, ocurre en dos etapas: primero las cadenas proteicas se relajan y expanden a temperaturas por encima de los 45 °C y luego se reacomodan y estructuran en forma de hidrogeles al enfriarse a temperaturas por debajo de los 35 °C [57, 58]. La gelificación ocurre rápidamente en los primeros minutos del proceso, pero el proceso continúa lentamente durante las siguientes horas de gelificación [59]. La distancia entre las cadenas del biopolímero es aleatoria y puede variar considerablemente dependiendo de la complejidad de las proteínas que la conforman. Sin embargo, es posible aproximar la estructura tridimensional que forma la gelatina, a partir las dimensiones de las hélices de la misma [56], en valores de separación entre hebras del orden de 7 a 12 nm para una gelatina al 6 %p/p [12] que es un valor común y frecuente en la preparación de dosímetros en gel. A modo de ejemplo, la Figura 1.2 representa la estructura aproximada de un PGD con AAm y BIS antes y después de su irradiación.

Tras la irradiación los monómeros y entrecruzantes en el material polimerizan acorde a la dosis absorbida en el material, la estructura del polímero formado depende principalmente de la composición del material, la naturaleza y concentración de los monómeros y entrecruzantes y de la reactividad de los mismos. Los materiales involucrados en la polimerización inducida por la radiación idealmente deben formar una red tridimensional con el agua, o dicho de otra manera un hidrogel. Los hidrogeles poseen propiedades características de interés para favorecer el registro de dosis y el análisis posterior en los dosímetros. Por ello, existen dos tipos de sistemas de monómeros comúnmente utilizados en dosimetría polimérica. Por un lado, están aquellos sistemas que combinan un monómero que puede polimerizar de manera lineal y un agente entrecruzante que facilita la formación de redes tridimensionales, como por ejemplo los materiales formados por AAm como monómero y BIS como entrecruzante. Por otro lado, existen sistemas en los que un único monómero permite la formación de redes complejas tridimensionales que cumplen los propósitos deseados en PGDs, como por ejemplo el caso de ácido metacrílico (MCA), el cual puede interactuar con la gelatina formando estructuras entrecruzadas complejas [30]. Los sistemas que incluyen un agente entrecruzante permiten mayor flexibilidad en su diseño e innovación y por ello son los materiales más estudiados y reportados en bibliografía. En ellos, la formación de redes entrecruzadas poseen mecanismos de

reacción complejos descritos de una manera simplificada y resumida en las ecuaciones 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.11 y 1.12. Al tener más de un reactivo, la diferencia de reactividad entre los monómeros, la formación de diferentes tipos de redes de manear aleatoria, las diferentes combinaciones posibles de crecimiento polimérico entre ellos, y el cambio de las cinéticas de reacción durante el crecimiento de la red del polímero representa una complejidad suficiente para que el modelado matemático y el entendimiento completo de la estructura real del material formado durante la irradiación no sea del todo factible o fácil de abordar [60]. Incluso existen reportes que demuestran que tener diferentes consumos relativos de los monómeros puede depender del rango de dosis utilizados para inducir la polimerización [61].

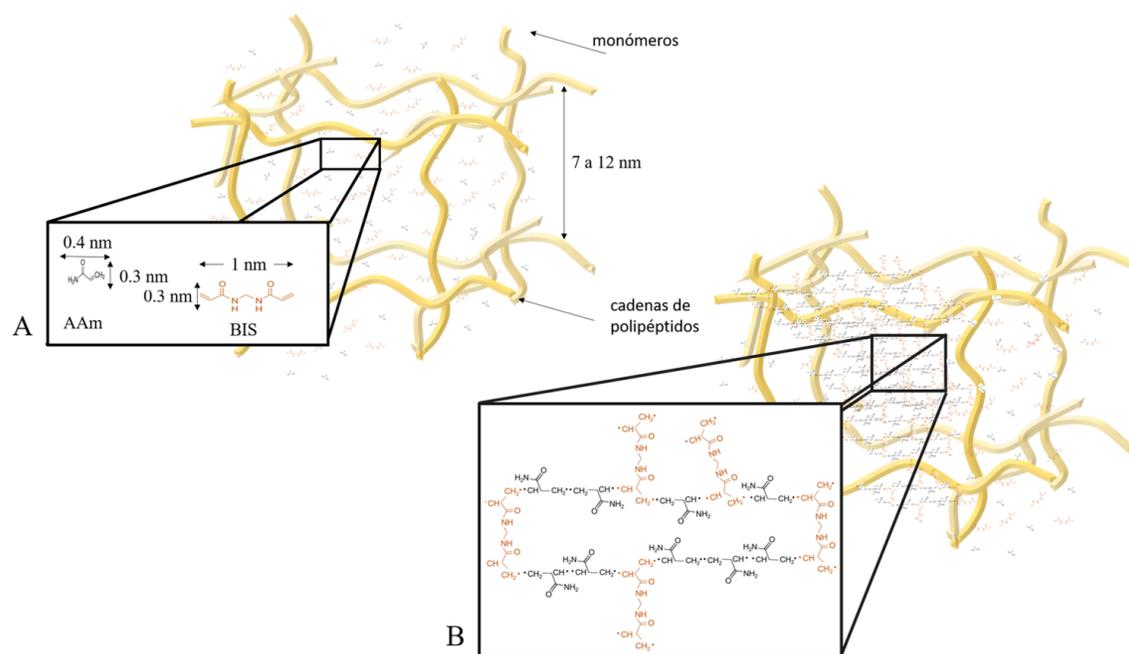


Figura 1.2: Representación de la estructura microscópica de un PGD sin irradiar (A) y después de ser irradiado (B) basado en acrilamida y N, N'-metileno-bisacrilamida

1.1.4. Propiedades de los PGDs

Efecto de la concentración de gelatina

Debido a la importancia y función de gelatina en un PGD, se ha estudiado y ampliamente reportado el efecto de su composición y concentración sobre el funcionamiento y propiedades del mismo. Una mayor concentración de gelatina aumenta la rigidez del dosímetro, por lo tanto permite un mejor registro de la distribución espacial y conservación de la información en el tiempo [62–65], pero por otro lado puede

afectar considerablemente la sensibilidad de la respuesta. Por ejemplo, existen reportes en dosímetros de AAm y BIS en donde el aumento en la concentración de gelatina produce una menor sensibilidad a la dosis, y también efectos contrarios en dosímetros de MCA como el nMAG donde el incremento en la concentración de gelatina favorece la sensibilidad a la dosis [30]. Independientemente del efecto, en ambos dosímetros se reportó que el incremento en la concentración de gelatina genera una pérdida de las características translucidas de una gelatina y por consiguiente un incremento en la señal del dosímetro sin irradiar, tanto por métodos ópticos y también por resonancia magnética [62]. Por otro lado, existe la posibilidad de que algunos aminoácidos que conforman las cadenas proteicas de gelatina reaccionen con los radicales formados en los monómeros o los del agua y de esta manera pierdan sensibilidad a la dosis. Por ello, existe un compromiso entre utilizar concentraciones altas de gelatina para disponer de mejor estabilidad temporal y espacial [66] y no utilizar concentraciones tan altas que puedan inhibir y disminuir la sensibilidad de los dosímetros. Los valores más habituales en PGDs, se encuentran entre concentraciones de 3 % y 6 % p/p , ya que para diversos sistemas permiten registrar distribuciones con valores de sensibilidad aceptables para el rango de dosis utilizados.

Efecto de la concentración de monómeros

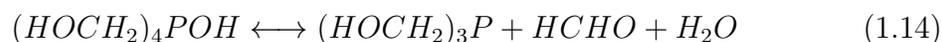
La concentración de monómeros en un PGD está directamente relacionada con la sensibilidad del mismo. Un aumento en el porcentaje de masa total de monómeros ($\%T$) incrementa la sensibilidad debido a que la cinética de las reacciones de polimerización son más altas cuando las concentraciones de monómeros son mayores y también debido al aumento en la probabilidad de que un radical formado en la radiólisis del agua se encuentre con un monómero. Sin embargo, esta relación no se cumple para cualquier valor de concentración existiendo para cada caso un rango de linealidad entre esta última y la respuesta. Por ejemplo, De Deene *et al.* [30] reportaron que para dosímetros de PAG y nPAG, un aumento en la concentración $\%T$ desde 2 a 8 $\%T$ manteniendo una fracción de masa de entrecruzantes ($\%C$) constante produjo un incremento consistente de la sensibilidad en un 460 % y 650 % de 2 a 8 $\%T$ para el PAG y nPAG, respectivamente. Mientras que el mismo estudio aplicado a un PGD a base de MCA, conocido como nMAG, resultó en materiales con la misma sensibilidad al aumentar el $\%T$ entre 6 $\%T$ a 8 $\%T$, pero si con diferentes valores de dosis de saturación y de respuesta final. Incluso existen casos contradictorios, como el reportado por Fong *et al.* [28] quienes reportaron que para

el PGD a base de MCA conocido como MAGIC el aumento en el %T desde 3 a 9 %T conducía a un aumento continuo en la sensibilidad, demostrando que ni siquiera para materiales muy similares existe un consenso, ni una descripción única de como debería afectar la concentración total de material reactivo en un PGD y por lo tanto es uno de los parámetros más relevantes a estudiar al presentar un dosímetro nuevo.

Existe además una limitación natural en cuanto a las concentraciones posibles en un PGD, que está relacionada con la solubilidad de los mismos en la solución acuosa con gelatina del dosímetro. Este efecto fue explorado exhaustivamente por Jiraseck *et al.* y permitió explorar sistemas como el N-isopropilacrilamida (NIPAM) y BIS donde existe una sinergia entre el monómero y el entrecruzante que permite utilizar concentraciones por encima de las habituales con sistemas como AAm o MCA [67].

Efecto del antioxidante THPC

Existen numerosos reportes bibliográficos que demuestran que cloruro de tetrakis(hidroximetil) fosfonio (THPC) es el agente inhibidor de oxígeno más usado en aplicaciones de dosimetría de gel polimérica normóxica, tal como se puede observar en la Tabla 1.2. El mecanismo de reacción de THPC en un PGD ha sido completamente descrito por Jirasek *et al.* [68]. En la solución de un PGD, THPC se reduce mediante el intercambio de protones con el agua a hidróxido de tetrakis-(hidroximetil)fosfonio (THPOH) produciendo además ácido clorhídrico (HCl) (ecuación 1.13), luego THPOH se disocia en tetrakis-(hidroximetil)fosfina (THP), formaldehído (HCHO) y agua (ecuación 1.14).



Es luego THP el responsable de secuestrar oxígeno mediante la formación de óxido de tris-(hidroximetil)fosfino (TrHPO) (ecuación 1.15).



Por otro lado, además del efecto de secuestrar oxígeno, el formaldehído producido en estas reacciones puede reaccionar con THPOH o TrHPO y formar productos finales más estables. O bien, así como otros aldehídos pueden entrecruzar la matriz de gelatina aumentando su rigidez y punto de fusión [69] e incluso existen repor-

tes de que en presencia de formaldehído las moléculas de TrHPO y THPC pueden vincularse a los grupos aminos del colágeno en la gelatina [70]. Diferentes autores [68, 71] han reportado que al aumentar la concentración de THPC, el gel dosimétrico se gelifica más rápido y lo atribuyen a tres posibles causas: i) un aumento en la viscosidad de la gelatina debido a una disminución del pH, ii) el entrecruzamiento de gelatina mediante reacción con formaldehído, y iii) reacciones de TrHPO y THPC con gelatina.

La concentración de THPC no sólo afecta la tasa de absorción de oxígeno, también puede afectar la respuesta a la dosis del dosímetro [68, 72]. Jirasek *et al.* reportaron que una concentración demasiado baja de THPC resultaría en una eliminación ineficiente de oxígeno y por ende una respuesta a la dosis inhibida por oxígeno que normalmente tendrá un valor mínimo de dosis a partir de la cual empieza a responder conocido como efecto umbral. En un rango de concentraciones de THPC entre 4.625 - 10 *mM* el efecto umbral no se manifiesta y se obtendrá una respuesta de dosis debida sólo a las reacciones y reactividad de los monómeros en el polimérico [68]. Por encima de este rango, la respuesta a la dosis disminuye, probablemente debido a la reacción adicional de THPC con la gelatina, causando un aumento en el entrecruzamiento de la matriz de gelatina, o a las reacciones de THPC con los radicales libres generados por la radiolisis, reduciendo el consumo de los monómeros durante la polimerización, como fue reportado por Sedaghat *et al.* [73].

Efecto de la temperatura durante la irradiación

La temperatura tiene un efecto sobre las reacciones químicas involucradas durante la irradiación y en la movilidad de los reactivos y productos de la misma. Dada la variedad de reacciones químicas que tienen lugar en los dosímetros de gel polimérico, puede esperarse cierta dependencia de la respuesta a la dosis con la temperatura durante la irradiación. Sin embargo, se ha demostrado que el efecto de la temperatura sobre la respuesta de los dosímetros PAG, nPAG y NIPAM es insignificante para un amplio rango de temperaturas de 4.0 a 22.0 °C, 7.5 a 40.0 °C y 15 a 25.0 °C, respectivamente [30, 36]. Por otro lado, para el dosímetro nMAG se observó una tendencia a disminuir la sensibilidad a la dosis cuando se aumenta la temperatura de 6 a 30 °C con una relación de $0.034 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}\text{K}^{-1}$ [30]. Este resultado es difícil de explicar ya que las temperaturas más altas generalmente llevan a mayores tasas de polimerización y entrecruzamiento durante las reacciones de polimerización radicalarias. Si bien, las temperaturas altas también conducen a reacciones de terminación

de radicales más rápidas, según McAuley no parece probable que un aumento en las tasas de terminación sea la causa de una menor polimerización, principalmente porque el efecto es menor sobre la cinética de terminación que sobre la cinética de propagación en la polimerización de ácido metacrílico [66].

Dependencia con la tasa de dosis

Un dosímetro ideal debería ser capaz de determinar la distribución de dosis en 3D con una respuesta independiente de la tasa de dosis. Esta cantidad es dependiente del espacio, por lo que es necesario para cualquier dosímetro tridimensional que su respuesta sea relativamente insensible a la tasa de dosis. Diferentes investigadores han estudiado el efecto de la dependencia de la tasa de dosis para diferentes sistemas de dosímetros de gel polimérico, por ejemplo, la dependencia del PGD BANG-2 con la tasa de dosis fue estudiada por Novotny *et al.* para valores de tasa de 80, 160, 240, 320 y 400 unidades de monitor (*MU*) por minuto, demostrando que no existía una correlación clara entre la sensibilidad a la dosis y la tasa de dosis para haces de electrones o de fotones [74]. Senden *et al.* evaluaron la dependencia de varios PGDs con la tasa de dosis con concentraciones 6 %T 50 %C a base de NIPAM-BIS, diacetona acrilamida (DAAM)-BIS, AAm-BIS y N-vinilformamida (NVF)-BIS para tasas de 55 y 272 *cGy/min*, obteniendo que no existía un efecto notablemente en la respuesta de los geles poliméricos irradiados [36]. Por otro lado, Huang *et al.* obtuvieron resultados diferentes para dosímetros a base de NIPAM-BIS con una concentración 8 %T 37.5 %T en donde el sistema dosimétrico presentó una disminución de la respuesta con la tasa de dosis a razón de $2 \times 10^{-5} \text{ Gy}^{-1} \text{ min MU}^{-1}$ en el rango de 200 a 600 *MU/min* [75]. La dependencia de la respuesta vs dosis con la tasa de dosis de los dosímetros PAG, nMAG y nPAG fue estudiada por De Deene *et al.*, encontrando que los dosímetros PAG y nPAG presentaron una dependencia muy leve con la tasa de dosis en el rango de 25 a 400 *cGy/min* en comparación con el dosímetro nMAG que presentó una pérdida de sensibilidad con el aumento de la tasa de dosis de hasta un 66 % para la misma dosis total, mientras que en PAG y nPGA no superó el 5 % [30]. Pavoni y Baffa estudiaron la dependencia de la respuesta del sistema dosimétrico MAGIC-f con la tasa de dosis, encontrando que existía una dependencia de la sensibilidad decreciente con la tasa de dosis en el rango de 100 a 600 *cGy/min* [76].

Desde un punto de vista fundamental y teórico, el efecto de la tasa de dosis se puede interpretar a partir de la cinética de las reacciones de polimerización y formación de radicales. Un aumento en la tasa de dosis aumenta la tasa de creación de radicales

libres en el agua y por ende en los reactivos involucrados en la polimerización. Esto influye en la reacción de polimerización, sobre todo en las etapas de propagación y terminación por transferencia de radical que involucran sólo un radical (ecuación 1.8) y por lo tanto son proporcionales a la concentración del mismo. Por otro lado, las reacciones de terminación por combinación o desproporción (ecuaciones 1.5 y 1.6) involucran la interacción entre dos radicales y por lo tanto están relacionadas con el cuadrado de la concentración del radical. En los PGDs donde la dependencia con la tasa de dosis es baja, como el nPAG, las reacciones dominantes de consumo de radicales involucran sólo un radical polimérico en crecimiento, en lugar de dos como es habitual en otros sistemas, y la tasa de reacción de consumo de radicales es de primer orden respecto de la concentración de radicales. Por otro lado, en los PGDs donde la dependencia con la tasa de dosis no es despreciable, como en los dosímetros MAGIC y nMAG, el mecanismo de terminación dominante es la combinación o la desproporción, por esta razón se espera un aumento cuadrático en la tasa de terminación cuando se incrementa la tasa de dosis, o en otras palabras, la cantidad de polímero formado será mayor cuando se utilice una menor tasa de dosis de irradiación [76].

Dependencia con la calidad del haz

La calidad del haz de radiación es un factor físico que puede tener un efecto significativo sobre la respuesta de un dosímetro. La interacción de la radiación con la materia depende del tipo de radiación, por ejemplo fotones con diferentes energías resultan en procesos de interacción con diferentes fracciones relativas, y consecuentemente en diferentes concentraciones de productos radiolíticos del agua durante la radiólisis. Por ende, en dosímetros de gel polimérico es posible tener diferentes tasas de consumo de monómeros debido a las diferentes concentraciones de productos radiolíticos dado por las diferentes energías del haz de irradiación, y en consecuencia diferentes respuestas a la dosis [55].

Sin embargo, el efecto de la calidad del haz no posee la misma significancia en todos los sistemas dosimétricos en gel; por ejemplo, Maryanski *et al.* reportaron que el dosímetro BANG-2 presentó una respuesta lineal a la dosis independiente a la energía de un haz de electrones en un rango comprendido entre 2 y 15 MeV [19]. También, Farajollahi *et al.* y Baldock *et al.* reportaron resultados con el sistema dosimétrico BANG irradiados con haces de fotones de 300 kV, 660 kV, 1,25 MV, 6 MV, 8 MV y 16 MV y con haces de electrones de 5, 7, 9, 12, 15, 17 y 20 MeV,

concluyendo que la respuesta a la dosis del dosímetro es independiente a la energías de electrones y fotones [77, 78]. Por otro lado, Novotny *et al.* investigaron la dependencia de la sensibilidad con la energía de haces de fotones del BANG-2 para valores de 4, 6 y 18 MV y haces de electrones de 9, 12, 16 y 20 MeV, con resultados con una tendencia de la sensibilidad del dosímetro decreciente con respecto al aumento de la energía [74]. Este conjunto de resultados claramente demuestra que el efecto de la energía sobre dosímetros de gel polimérico, tales como el BANG, no se encuentra claramente descrito o comprendido en su totalidad y que aún debería ser estudiado en profundidad. Es más, existen resultados contradictorios como los obtenidos por De Deene *et al.* al evaluar la dependencia con la energía del dosímetro nMAG entre valores de 6 y 25 MV, donde se observó un ligero aumento de la respuesta con el aumento de la energía, mientras que en el mismo estudio se observó que la respuesta de los dosímetros PAG y nPAG eran independientes a la energía [30]. Para dosímetros normóxicos, Sellakumar *et al.* estudiaron la dependencia de la respuesta de un dosímetro de gel PAGAT con la energía para haces de fotones de 1.25, 6 y 15 MV, y para haces de electrones con energías de 6, 9, 12, 15, 18 y 21 MeV. En este estudio, los autores reportaron que la dependencia de la sensibilidad del dosímetro era no significativa y que por lo tanto los dosímetros eran independientes a la energía del haz [79]. No obstante, al comparar la respuesta del mismo sistema entre energías típicas de radioterapia y de radiología, sí existen reportes de un efecto significativo sobre la respuesta del dosímetro, tal como se encuentra reportado por J. Veledago, donde observó un aumento de hasta un 65 % para el dosímetro PAGAT con un aumento de la energía de fotones desde 44 kVp a 6 MV [80]. Es importante destacar, que existen pocos reportes bibliográficos en donde se compara la respuesta de un PGD para haces con energías en el rango de kilovoltaje. Boundou *et al.* reportó una disminución en la sensibilidad del dosímetro nPAG de un 8.4 % al aumentar la energía de rayos X monoenergéticos de 35 keV a 80 keV [81]. Un resultado contradictorio fue presentado por Gastaldo *et al.* quienes obtuvieron un incremento en la sensibilidad del dosímetro nPAG de un 5.2 % al aumentar la energía de un haz de rayos X monoenergético de 31 keV a 50 keV [82].

Equivalencia al agua

Una cualidad destacable de los PGDs es la equivalencia entre la dosis determinada y la dosis absorbida en agua, que es usado como material de referencia en dosimetría [8]. Esta cualidad, a menudo llamada “agua equivalencia”, puede calcularse a partir

de simulaciones Monte Carlo (MC) de curvas de dosis en profundidad utilizando las secciones eficaces de fotones y electrones para los diferentes elementos químicos que componen el material sensible del PGD [83]. Se ha demostrado que la densidad de electrones y densidad másica son factores dominantes que determinan la equivalencia con el agua de los dosímetros de gel [84]. Para la irradiación con fotones de alta energía, la mayoría de los PGDs pueden considerarse como equivalentes al agua, en donde la diferencia entre el coeficiente de atenuación másico entre el agua y los PGDs suele ser menor al 1 % [30, 84–87]. Sin embargo, hay un número menor de estudios enfocados a rangos de fotones de energías bajas, como las utilizadas en radiología [88–90].

Reproducibilidad

La reproducibilidad de diferentes dosímetros PAG de una misma preparación fue reportada por De Deene quien comparó la respuesta de 20 muestras irradiadas a una misma dosis, obteniendo valores de desviación estándar de 0.9 %. En el mismo estudio el autor comparó resultados de respuesta vs dosis de dosímetros PAG reportados en bibliografía observando variaciones de hasta un 20 %, concluyendo que los experimentos de dosimetría de gel polimérico deben realizarse con muestras de calibración que procedan de la misma preparación [55]. Los resultados reportados de sensibilidad de respuesta vs dosis de PGDs con igual composición e irradiados en condiciones similares poseen una gran variabilidad, por ejemplo al usar el dosímetro PAGAT, Hayashi *et al.* [91] obtuvieron una sensibilidad de $0.086 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$, mientras que Senden *et al.* reportaron un valor de $0.080 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ [36]. DeDeene *et al.* reportaron una sensibilidad de $0.087 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ para el dosímetro nPAG irradiado con un haz de 6 MV [30], mientras que Rahman *et al.* obtuvieron una sensibilidad de $0.0057 \text{ s}^{-1}\text{Gy}^{-1}$ [92].

1.1.5. Modificación de PGDs

Efecto en la modificación de la matriz de gelatina

El aumento del punto de gelificación de los dosímetros de gel polimérico, definido como la temperatura a partir de la cual la estructura de la gelatina pierde sus propiedades viscoelásticas y se comporta como un fluido viscoso, es a veces necesario para ampliar el uso de los PGDs en condiciones de mayores temperaturas, para facilitar la preparación del dosímetro o para permitir el traslado del gel dosimétrico entre el laboratorio de preparación y la clínica por largas distancias donde pueden existir

fluctuaciones térmicas importantes. Diversos investigadores han propuesto diferentes alternativas para aumentar la estabilidad térmica de PGDs; Fernandes *et al.* estudiaron el uso de formaldehído para el dosímetro MAGIC [38], donde el mismo sistema dosimétrico genera un efecto adverso en la estabilidad térmica y con temperaturas cercanas a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ya produce problemas en la capacidad de registrar distribuciones 3D. El material propuesto conocido como MAGIC-f presentó mejor estabilidad hasta temperaturas de $69\text{ }^{\circ}\text{C}$ tras la modificación con 3.3% *p/p* de formaldehído [76]. Sin embargo, el formaldehído es un compuesto muy tóxico que puede limitar su aplicación o uso. Una opción menos tóxica para la modificación de la matriz de gelatina puede ser el uso de glutaraldehído (GTA) como agente entrecruzante, tal como fue propuesto por Romero *et al.* [69], en donde concentraciones entre 0.15 y 0.5 %*p/v* de GTA mejoró la estabilidad térmica de la matriz de gelatina generando aumentos en el módulo elástico de hasta 100 veces a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ manteniendo valores estables hasta temperaturas de $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Por otro lado, Abtahi *et al.* [93] estudiaron el uso de agarosa en la formulación del dosímetro MAGIC para aumentar su estabilidad térmica, que permitió el uso del PGD en temperaturas de hasta $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin la necesidad de añadir compuestos tóxicos al dosímetro.

Incorporación de cosolventes

El uso de solventes en combinación con el agua para la preparación de los sistemas dosimétricos ha sido estudiada por diversos autores, Koeva *et al.* [94] propusieron utilizar glicerol e isopropanol como cosolventes para aumentar la solubilidad del entrecruzante BIS en el dosímetro NIPAM, obteniendo materiales con concentraciones de hasta 14 %*T* 50 %*C* y aumentando la sensibilidad del dosímetro para aplicaciones de tomografía computarizada de rayos X (CT rayos-X). Estudios similares fueron llevados a cabo por [95, 96] donde se prepararon dosímetros con concentraciones de hasta 19.5 %*T* 23 %*C* mejorando considerablemente la sensibilidad para caracterizar los dosímetros por CT rayos-X.

Incorporación de elementos de alto número atómico

En los últimos años ha surgido el interés de la aplicación de PGDs en tratamientos de radioterapia, debido a la inclusión de nanopartículas de elementos de alto número atómico respecto al del tejido blando [97]. Gracias a la emisión fluorescente de la excitación de las nanopartículas al ser irradiadas por los rayos X es posible evaluar la evolución del tratamiento y la distribución espacial de las nanopartículas en forma simultánea, o dicho de otra forma el tratamiento y diagnóstico conjunto, conocido

como teranóstica [98]. Además, con esta técnica es posible producir un refuerzo local de dosis dado por los fotones provenientes de la fluorescencia de rayos X y de la emisión de electrones secundarios de las nanopartículas [99–101]. En este contexto, Delorme *et al.* compararon el refuerzo de dosis generado por nanopartículas de gadolinio (GdNPs) y por moléculas de agentes de contraste basados en gadolinio (GdCA) mediante simulación MC, obteniendo que para ambos casos, en haces de rayos X con energías superiores al borde de absorción K del Gd y por debajo de 100 keV, se obtuvieron incrementos en la dosis desde 5 hasta 20 % dependiendo de la energía, presentando un máximo en 65 keV. Los autores concluyeron que sus resultados proporcionan una fuerte evidencia de que tanto el GdCA como las GdNPs podrían ser usados como reforzadores de dosis en terapia de radiación [102]. La dosimetría de gel polimérico podría ser usada para estudiar el aumento o refuerzo local de dosis. Es más, algunos autores han dado los primeros pasos en esta área, por ejemplo Marques *et al.* analizaron el uso de nanopartículas de oro (AuNPs) en radioterapia de kilovoltaje utilizando el sistema MAGIC-f irradiado con un haz clínico de rayos X de 250 kV. Los resultados se compararon con simulaciones Monte Carlo obteniendo concordancias del 97 % [103]. Khadem *et al.* investigaron el refuerzo de dosis proporcionada por AuNPs en radioterapia con haces de megavoltaje utilizando el PGD MAGICA y observaron un leve incremento de la respuesta en los dosímetros dopados [104]. Khosravi *et al.* evaluaron la capacidad de un dosímetro MAGIC-f mediante simulación MC y mediciones experimentales para estudiar el efecto del refuerzo de dosis dado por AuNPs en distribuciones de dosis en un tratamiento de próstata. Los resultados indicaron que utilizando radioterapia externa de 18 MV, existía una buena correlación entre la simulación y los resultados experimentales con diferencias $\leq 1\%$, concluyendo que el método de dosimetría en gel puede ser utilizado como una técnica confiable para evaluar el refuerzo de dosis causado por las AuNPs en las prácticas de radioterapia externa [105].

Incorporación de sales inorgánicas

En los últimos años se ha propuesto el uso de sales inorgánicas para aumentar la sensibilidad de PGDs. Por ejemplo, Hayashi *et al.* estudiaron el efecto de la incorporación de sales inorgánicas en un PGD a base de ácido metacrílico, observando un aumento en la sensibilidad a la dosis cuando se incorporó $MgCl_2$. En el estudio, se encontró que el calor liberado en las reacciones exotérmicas de polimerización aumentaba en presencia de las sales inorgánicas y por lo tanto también la tasa de polimerización

durante la irradiación. Los autores sugirieron que las propiedades de hidratación de los cationes metálicos como (Li^+ , Na^+ , K^+ y Mg^{+2}) promueven la movilidad y reactividad de los radicales libres implicados en las reacciones de polimerización y también en su tasa de terminación [106]. Los mismos autores informaron efectos similares para un PGD basado en acrilamida [91], pero en el estudio reportaron una disminución significativa del punto de gelificación/fusión de los geles al incorporar las sales inorgánicas, inutilizando el material para aplicaciones de dosimetría. Este efecto también ha sido reportado para otros tipos de dosímetro de gel a los que se incorporó sales inorgánicas [107]. La disminución del punto de gelificación o fusión, y los cambios en las propiedades mecánicas de una matriz de gelatina han sido reportados en estudios de red de gelatina para aplicaciones alimentarias y se atribuyen a cambios en las propiedades electrostáticas del gel [108, 109].

1.1.6. Técnicas de lectura

Resonancia magnética nuclear

El grado de polimerización en un PGD, que es función de la dosis absorbida, genera cambios en las tasas de relajación *spin-red* ($R1 = 1/T1$) y *spin-spin* ($R2 = 1/T2$) determinados por resonancia magnética nuclear (RMN), y sobre todo en valores de $R2$ [110]. Se puede considerar que en un PGD existen diferentes grupos o conjuntos de protones que pueden clasificarse como pertenecientes a moléculas que poseen el mismo entorno químico. Entre ellos, se pueden considerar tres grupos principales: los protones libres y los casi-libres, denominados móviles que corresponden a los protones de las moléculas de agua y monómeros que no han reaccionado (mov); los protones de la red creciente de polímero y los protones de moléculas de agua unidas a las macromoléculas (poli); los protones de la matriz de gelatina y los de las moléculas de agua asociadas con la gelatina (gel). A partir de la teoría de Bloembergen, Prucell y Pound (BPP) [111], que permite correlacionar la relajación *spin-spin* y *spin-red* con la velocidad de movimiento molecular y browniano de las moléculas que contienen estos protones, se puede esperar que la tasa de relajación de los grupos de protones esté inversamente correlacionada con la movilidad de los protones dentro de estos grupos. Por ello, los diferentes grupos de protones se caracterizan por sus diferentes tasas de relajación *spin-spin* ($R2_{mov}$, $R2_{poli}$, $R2_{gel}$). Cuando los tiempos de vida del protón son cortos comparados con los tiempos de relajación pero aún así largos comparados con los tiempos de correlación característicos de los ambientes, la señal de RMN tiene un comportamiento exponencial con el promedio ponderado de las

tasas de relajación de los diferentes grupos de protones en toda la muestra:

$$R2 = f_{mov} \cdot R2_{mov} + f_{poli} \cdot R2_{poli} + f_{gel} \cdot R2_{gel} \quad (1.16)$$

donde f_{mov} , f_{poli} y f_{gel} son las fracciones relativas de protones en cada grupo. Este modelo simple conocido como modelo de intercambio rápido [112] es una buena representación global del sistema en los PGDs [12].

Antes de la irradiación $f_{poli} = 0$, mientras que f_{mov} está en su valor máximo. Después de la irradiación, f_{poli} comienza a crecer a costa de f_{mov} . La movilidad de los monómeros es relativamente alta y, por lo tanto, la movilidad de las moléculas de agua unidas a los monómeros por puente de hidrógeno también es alta. Sin embargo, con la irradiación de los dosímetros, la movilidad molecular se reduce significativamente, lo que se traduce como un aumento de R2. Alternativamente, el intercambio de protones de agua con protones de polímero de rápida relajación aumenta los valores de R2.

Imagen por resonancia magnética

Mientras que las imágenes ponderadas en T2 se utilizan en el diagnóstico clínico de forma directa y habitual, se requiere de una colección de imágenes para obtener mapas de R2 que luego pueden ser utilizados para analizar la respuesta de los PGDs. Para obtener mapas cuantitativos de R2 se pueden utilizar diferentes secuencias de imágenes, entre ellas la más habitual es una secuencia denominada *single spin-echo* que tiene una ponderación intrínseca en T2 y donde con cambios en el tiempo echo (TE) y un tiempo de repetición (TR) constante se pueden obtener señales spin-echo ponderadas en diferentes T2. Con esta secuencia se requieren un mínimo de dos imágenes para obtener un mapa de R2 [110] con lo cual, el tiempo de adquisición es mínimo. Sin embargo, desde un punto de vista de la relación señal ruido, es preferible utilizar una secuencia más óptima denominada *multiple spin-echo*, en las que se adquieren varias imágenes ponderadas en T2 durante el mismo periodo de repetición. De esta manera, el valor de R2 para cada pixel puede obtenerse ajustando una curva de decaimiento exponencial a los valores de señal del pixel correspondientes a cada imagen tomada en TE diferentes [110].

Es importante destacar que existe un efecto de la temperatura de la muestra durante la lectura de imagen por resonancia magnética (IRM) que debe ser tomado en cuenta. A medida que la temperatura de la muestra aumenta el movimiento de las moléculas de agua, monómeros y estructuras poliméricas en la solución también au-

menta, lo que causa que las interacciones dipolo-dipolo sean menos eficientes y como resultado, que la tasa de relajación R2 disminuya con el aumento de la temperatura, tal como ha sido reportado y estudiado por diferentes autores [76, 113, 114].

Métodos ópticos

El uso de sistemas ópticos para la determinación de dosis con geles poliméricos permite independizarse de sistemas de imágenes por resonancia magnética normalmente disponibles en instalaciones clínicas y hospitales. La aplicación de sistemas ópticos para extraer datos dosimétricos estuvo presente desde el origen de los dosímetros químicos en 1927 [15] donde se utilizó la técnica de espectrofotometría UV-Vis como principal herramienta de lectura. Poco tiempo después de la propuesta de los de PGDs, el uso de técnicas ópticas como método de lectura para estos dosímetros fue objeto de investigación [115, 116] ya que hasta entonces habían sido analizados únicamente por RMN [17, 18].

Cuando un haz de luz visible atraviesa un material opaco, la intensidad del haz disminuye debido a que algunos de sus fotones interactúan con el material. Dependiendo de la naturaleza de la opacidad, algunos fotones pueden ser absorbidos localmente, mientras que otros pueden ser dispersados y continuar atravesando el material en un ángulo de dispersión aleatorio [117]. Independientemente de ello, se puede calcular la densidad óptica (OD) de una muestra midiendo cuánto atenúa el haz de luz, comparando la intensidad de luz que atraviesa la muestra (I) con una intensidad de luz de referencia (I_0) mediante la ecuación 1.17 obtenida a partir de la ley de Lambert-Beer [118].

$$OD = \frac{A}{l} = -\frac{1}{l} \log_{10} T = -\frac{1}{l} \log_{10} \frac{I}{I_0} \quad (1.17)$$

donde, l es el espesor de la muestra que atraviesa el haz de luz, A es la cantidad denominada absorbancia, y T es la fracción de luz que atraviesa la muestra conocida como transmitancia. Estas cantidades dependen de la longitud de onda del haz que interacciona con la muestra y que a su vez es función de la interacción entre la radiación electromagnética y la estructura molecular del sistema en estudio.

En el caso de los PGDs, los dosímetros no irradiados son virtualmente transparentes a la luz visible, pero los dosímetros irradiados se vuelven cada vez más opacos a medida que aumenta el grado de polimerización. Maryanski *et al.* estudiaron las propiedades ópticas del dosímetro BANG, identificando que el mecanismo principal de contraste óptico es la dispersión de la luz, y que el índice de refracción del ma-

terial aumentaba con la dosis [115]. A partir de estos estudios numerosos autores han utilizado métodos ópticos para la caracterización de la respuesta a la dosis en diferentes PGDs [26, 40, 119–122].

CT óptico

Gore *et al.* introdujeron un nuevo método de lectura 3D de dosímetros en gel usando tomografía óptica computarizada (CT óptica) [116] cuyo diseño fue comercializado tiempo después por MGS Inc (Madison, Connecticut, Estados Unidos) bajo el nombre de OCTOPUS. En 2001, Oldham *et al.* demostraron que un CT óptico puede ser una alternativa atractiva y de bajo costo comparado con la técnica de RMN en geles poliméricos, mediante un estudio de comparación entre estas técnicas, [123].

La técnica y la teoría detrás de un CT óptico es muy similar a la de un CT de rayos X, abreviadamente los datos generados en un CT óptico son proyecciones ópticas obtenidas por medio del paso de un láser a través de la muestra y detectados por un fotorreceptor; o bien por un haz de luz incoherente que atraviesa la muestra y detectado por una cámara CCD. Desde un punto de vista teórico, todos los sistemas tomográficos ópticos se rigen por los mismos principios básicos. Específicamente, la luminosidad se describe por la ecuación de transferencia radiativa (RTE) $I(\vec{r}, \hat{s}, t)$ en el momento t en la posición r en dirección \hat{s} , debido a los procesos de interacción con los medios de absorción/dispersión.

$$\left[\hat{s} \cdot \nabla + \mu_A(\vec{r}) + \mu_s(\vec{r}) + \frac{\partial}{c\partial t} \right] I(\vec{r}, \hat{s}, t) = O(\vec{r}, \hat{s}, t) + \mu_s(\vec{r}) \int [F(\hat{s}', \hat{s}, \vec{r}) I(\vec{r}, \hat{s}, t)] d^2 \hat{s}' \quad (1.18)$$

donde μ_A y μ_s son los coeficientes de absorción y dispersión, c es la velocidad de la luz en el vacío, y $F(\hat{s}', \hat{s}, \vec{r})$ es la función de fase de dispersión que caracteriza la intensidad de onda incidente en la dirección \hat{s} y que es dispersada en dirección \hat{s}' debido a la fuente $O(\vec{r}, \hat{s}, t)$. Para el caso de un haz de luz estable, paralelo, colimado y coherente que pasa a través de un medio uniforme RTE se reduce a la ley de Lambert-Beer que relaciona la intensidad de la señal medida I con la señal en ausencia de la muestra I_0 de la siguiente manera [118]:

$$I = I_0 e^{-\int \mu(s) ds} \quad (1.19)$$

donde μ es el coeficiente de atenuación óptica y s es una distancia a lo largo del

trayecto del haz seleccionado a través de la muestra. Bajo circunstancias apropiadas, los cambios en μ se pueden expresar en función de la dosis absorbida, mediante una curva de calibración, y es justamente μ lo que se busca determinar en esta técnica. La aplicabilidad de la Ley de Lamber-Beer debe ser demostrada formalmente para cada sistema químico y particularmente para cada dosímetro de gel [124].

Para una lectura realizada con un sistema CT láser de primera generación [116, 125] en dirección x y en donde el haz atraviesa la muestra en dirección y , la intensidad del haz láser atenuado recibido por el detector cuando el conjunto fuente-detector está en la posición x puede evaluarse con:

$$I(x) = I_0 e^{-\int \mu(x,y) dy} \quad (1.20)$$

donde $\mu(x, y)$ es la distribución 2D del coeficiente de atenuación óptica.

En los CT ópticos se aplica una rotación a la muestra con el fin de simplificar su diseño, por ello, como la muestra gira en un ángulo ϕ , el coeficiente de atenuación puede describirse mediante $\mu_\phi(x, y)$ por:

$$\mu_\phi(x, y) = \mu_\phi(x \cos \phi + y \sin \phi, x \sin \phi + y \cos \phi) \quad (1.21)$$

Si las proyecciones se obtienen con la muestra posicionada en un rango de ángulos de rotación (típicamente del orden de varios cientos), entonces se puede utilizar el procedimiento matemático de retroproyección filtrada para reconstruir las imágenes 3D de μ y, con la calibración apropiada, obtener una imagen de distribución de la dosis 3D.

Como se mencionó anteriormente, existen dos clases de CT ópticos, aquellos basados en una lectura con un haz láser y un fotodetector y otros basados en un haz de luz incoherente y una cámara CCD. El diseño original del CT óptico descrito por Gore *et al.* llamado de primera generación, consiste en una fuente láser y un fotodetector acoplados mecánicamente y con traslación sincronizada, mediante un motor paso a paso, en una dirección lateral respecto al fantoma. Cada lectura completa del láser a través de la muestra corresponde a una proyección óptica en 1D, después de cada adquisición la muestra se gira en un pequeño ángulo y con ellos se logra la reconstrucción en 3D. Para evitar artefactos relacionados con las diferencias entre los índices de refracción del gel, de la pared del contenedor del mismo y del aire circundante, el dosímetro se introduce en un baño que contiene un fluido de inmersión que minimiza la diferencia de índices de refracción. Desde el desarrollo del primer CT

óptico, diferentes autores han publicado variantes y mejoras sobre el diseño original [123, 126–129]. Sin embargo, la principal ventaja de los CT ópticos basados en el diseño de primera generación es su eficiencia para eliminar la contaminación por luz dispersa; mientras que la principal desventaja es el tiempo requerido para la lectura completa de una muestra que puede ser hasta de varias horas. Existen reportes de estudios centrados en modificaciones del diseño de primera generación con el objetivo de reducir el tiempo total de lectura, por ejemplo diferentes autores presentaron diseños, con leves diferencias entre sí, en donde el láser se reflejaba en un espejo giratorio que permitía la lectura muy rápidamente en una sola dimensión [130–134]. Actualmente, los instrumentos más rápidos usan cámaras CCD para adquirir una imagen completa reduciendo el tiempo total a minutos en lugar de horas. El primero diseño de CT óptico de este tipo con aplicación en dosimetría de gel fue propuesto por Wolodzko *et al.*, utilizando una configuración de haz cónico [135], un dispositivo de diseño similar fue comercializado por Modus Medical devices Inc. (Londres, Ontario, Canadá) bajo el nombre de Vista. Posteriormente, se propuso una configuración de haz paralelo que se perfeccionó mediante la incorporación de lentes telecéntricas que redujo al mínimo la sensibilidad a la luz dispersa [136–139].

Espectroscopia Raman

La espectroscopia Raman se basa en la interacción de una fuente de luz monocromática con la materia y a la perturbación de la nube electrónica de las moléculas por el campo eléctrico oscilante del haz incidente. La técnica utiliza principalmente la dispersión inelástica o dispersión Raman de la luz de un láser incidente proporcionando información sobre los modos vibracionales de las moléculas que incide, permitiendo obtener una “huella dactilar” del sistema químico estudiado. De esta forma, puede proporcionar información precisa y fundamental sobre los cambios en la estructura química de una muestra y por lo tanto, ser utilizada como una herramienta para estudiar las diferencias que existen en un dosímetro antes y después de inducir su polimerización durante su irradiación.

El uso de espectroscopia Raman en PGDs fue propuesta originalmente por Baldock *et al.* para estudiar la estructura del polímero formado durante la irradiación con diferentes valores de dosis [60]. El estudio estaba enfocado en evaluar el consumo de monómeros en el dosímetro PAG en función de la dosis y los resultados demostraron el potencial de la técnica para evaluar el consumo diferenciado de cada especie reactiva en el sistema dosimétrico. A partir de este primer estudio, diferentes autores

utilizaron esta técnica para analizar diferentes PGDs y para estudiar mecanismos más complejos que tienen lugar en los geles, tales como la interacción entre los antioxidantes típicamente utilizados en dosimetría con los monómeros, la gelatina u otras especies presentes en el PGD [68, 75, 140–143].

En otras áreas de investigación, la espectroscopía Raman ha sido utilizada para obtener distribuciones de ADN y proteínas en células humanas individuales [144], para el análisis de interacciones moleculares y homogeneidad entre componentes químicos en comprimidos farmacéuticos [145], etc. Estas aplicaciones y la potencialidad de la técnica para evaluar composiciones moleculares a escala micrométrica podrían ser de gran utilidad para aplicaciones de dosimetría de gel y aún no existen reportes de estudios con microscopía Raman 2D o 3D en aplicaciones dosimétricas.

Microscopia electrónica

La microscopia electrónica de barrido ha sido utilizadas por algunos autores para proporcionar una descripción cualitativa de la respuesta de un PGD a la dosis, así como también para estudiar la interacción de antioxidantes con la matriz de la gelatina en los dosímetros [73, 75, 146]. La técnica permite observar cambios morfológicos en la superficie del dosímetro, o bien en diferentes cortes del mismo. Posee la desventaja de ser un método analítico destructivo y que su interpretación se lleva a cabo en muestras en donde el agua fue removida por completo de las mismas. Por todo esto, no es útil como única técnica para evaluar la respuesta de un material a la dosis, pero sí como técnica complementaria para justificar o comprender lo que realmente sucede en un dosímetro tras su irradiación. No obstante, existen algunos estudios en donde se propuso utilizar la técnica de SEM como método cuantitativo de estimación de dosis [147].

CT rayos X

El uso de la tomografía de rayos X como método de lectura de dosímetros de gel polimérico fue propuesto por Hilts *et al.* en el año 2000 [148]. Tras irradiar un PGD, se genera un pequeño cambio en su coeficiente de atenuación lineal, atribuido principalmente al cambio en la densidad electrónica dada por la expulsión de agua en los polímeros formados durante la irradiación, lo cual abre la posibilidad para usar la tomografía de rayos X como método de lectura [149, 150]. Sin embargo, los resultados obtenidos por Hilts *et al.* demostraron que los cambios de atenuación lineal en dosímetros irradiados con diferentes valores de dosis son muy pequeños y no permitirían un contraste suficiente para determinar distribuciones en donde

no existan gradientes de dosis muy altos [148]. Como resultado, la sensibilidad de los dosímetros representa la variable de mayor importancia para el uso de CT de rayos X y por ende, diferentes autores han propuesto aumentar la concentración de los monómeros en PGDs sin llegar a limitaciones de solubilidad como los sistemas NIPAM-BIS [67] o mediante el uso de cosolventes [94–96].

1.1.7. Aplicaciones de los PGDs

El enfoque de la técnica de dosimetría de gel polimérico ha sido proveer herramientas para la verificación de técnicas de radioterapia en el ámbito clínico desde sus orígenes, proporcionando la determinación y el análisis de distribuciones de dosis en 3D con alta resolución [12]. La aplicación de PGDs en el ámbito clínico se puede dividir en dos áreas, radioterapia de haz externo y braquiterapia. El primer caso de aplicación de PGDs en radioterapia de haz externo fue presentado por Oldham *et al.* en 1998 para la verificación dosimétrica de un tratamiento de próstata con tomoterapia con nueve campos incidentes utilizando el sistema dosimétrico BANG [151]. Desde entonces diferentes autores estudiaron la aplicación de PGDs en tratamientos radioterapéuticos [152–159], encontrando resultados positivos en la mayoría de los casos estudiados demostrando el potencial de los PGDs para verificar distribuciones de dosis. Es más, en la mayoría de los estudios reportados, se obtuvieron resultados de comparación de índice gamma respecto al sistema de planificación de tratamiento (TPS) para técnicas que van desde radioterapia 3D conformada, radioterapia de intensidad modulada (IMRT), arcoterapia volumétrica modulada (VMAT) y radiocirugía estereotáctica (SRS) con porcentajes de aprobación superiores al 90 %, y aún con porcentajes mayores para casos de menor complejidad. Sin embargo, la técnica requiere de personal altamente formado y de cuidados y precisión en su implementación para asegurar su reproducibilidad y confiabilidad de resultados.

Por otro lado, la aplicación de PGDs en braquiterapia ha sido explorada desde el año 1999 por Farajollahi *et al.*, donde estudiaron las propiedades del dosímetro BANG en un caso de braquiterapia de baja tasa de dosis y compararon los resultados con los obtenidos con dosímetros termoluminiscentes (TLDs), observando diferencias de un 4 % en los valores de dosis relativa en las regiones de interés y diferencias más significativas en dosis absolutas atribuidas a la contaminación por oxígeno [77]. Entre los diversos estudios de aplicación de PGDs en braquiterapia [160–163], es importante destacar aquellos en donde demostraron que las tasas altas de dosis, los gradientes de temperatura debido a la fuente, y la variación en la tasa de dosis juegan un papel

importante que obliga a la calibración de los materiales bajo diferentes condiciones para cada caso y también al diseño de sistemas con mayor estabilidad térmica como el MAGIC-f y el MAGIC-A [164, 165].

1.2. Hipótesis y Objetivos

Hipótesis:

En la aplicación clínica de las radiaciones ionizantes, como las usadas en la lucha contra el cáncer, se requiere contar con sistemas de detección de radiación capaces de medir y registrar la distribución de la dosis entregada al paciente para garantizar un tratamiento seguro y eficaz. La alta complejidad de las técnicas de tratamiento actuales exige que estos sistemas dosimétricos cuenten con una alta resolución y capacidad de registro tridimensional. Lo que pone a la dosimetría de gel polimérico en un papel importante.

Sin embargo, los dosímetros de gel polimérico siguen en investigación buscando optimizar su composición, método de preparación, lectura y rangos de aplicación. Por todo lo anterior se plantea como hipótesis del trabajo que a partir del estudio, desarrollo y caracterización de materiales poliméricos radiosensibles será posible lograr avances que contribuyan al conocimiento y aplicación de este tipo de dosimetría no convencional en la práctica clínica.

Objetivo General:

El objetivo principal de la presente tesis es lograr avances que contribuyan al conocimiento de la dosimetría no convencional mediante el estudio, desarrollo y caracterización de sistemas dosimétricos basados en materiales poliméricos radiosensibles, con propiedades agua equivalentes y capacidad de registrar distribuciones de dosis en tres dimensiones. Estos sistemas dosimétricos están enfocados principalmente a la aplicación clínica como herramientas potenciales en la validación y control de calidad de técnicas de radioterapia avanzada para el tratamiento de patologías como el cáncer.

Para ello, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Optimizar la elaboración de dosímetros de gel polimérico mediante la confección de un protocolo de elaboración y almacenamiento que permita obtener materiales con resultados reproducibles.

-
- Estudiar y caracterizar un dosímetro novedoso de gel polimérico basado en ácido itacónico.
 - Estudiar las propiedades de agua equivalencia de los dosímetros de gel polimérico en el rango de energía de rayos X de diagnóstico y haces de protones clínicos.
 - Mejorar la sensibilidad de los PGDs a la dosis con rayos X manteniendo su estabilidad espacio-temporal.
 - Evaluar la factibilidad del uso de PGDs en estudios de refuerzo de dosis mediante la incorporación de materiales con alto número atómico.
 - Estudiar las capacidades de aplicación clínica de PGDs en técnicas modernas de radioterapia.
 - Diseñar y construir un instrumento de bajo costo que permita la lectura de dosímetros de gel por métodos ópticos.

Capítulo 2

Métodos y materiales

2.1. Preparación de material radiosensible

2.1.1. Preparación de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM

Durante la primera etapa de esta tesis se buscó optimizar la preparación de los sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM, desarrollando un protocolo de elaboración específico para estos materiales a partir del estudio de variables presentado en la sección 3.1. La preparación de los sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM se basó en los métodos reportados por Venning *et al.* 2005 [31], Senden *et al.* 2006 [36] y Huang *et al.* 2013, con modificaciones leves. El protocolo establecido está esquematizado en la Figura 2.1. La aplicación del protocolo definido permitió preparar sistemas dosimétricos reproducibles a lo largo de toda la sección experimental de la presente tesis. En términos generales, además del material de laboratorio típico, se requirió del uso de una campana de extracción de gases, debido al carácter tóxico de algunos de los reactivos involucrados en la preparación de los dosímetros. La Tabla 2.1 contiene la composición considerara como estándar en la presente tesis.

Protocolo de elaboración de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM

1. Se separa el 90 % del total de agua utilizada como solvente en la preparación de los sistemas dosimétricos y se mezcla con la gelatina utilizando un agitador magnético a 250 *rpm*, en un erlenmeyer cubierto con papel aluminio (que evita la exposición a la luz) dentro de un baño a temperatura ambiente (25 °C) por 10 *min.*

2. Se eleva la temperatura del baño hasta $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantiene la agitación constante hasta obtener una solución homogénea.
3. Se agrega el BIS y se agita durante 15 min hasta obtener una solución homogénea.
4. Se disminuye la temperatura a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación constante.
5. Se agrega el monómero (AAM ó NIPAM) a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta obtener una solución homogénea.
6. Se prepara una solución homogénea de THPC en el 10 % del agua restante.
7. Se baja la temperatura a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ con agitación constante.
8. Se agrega la solución de THPC y se agita por 2 min .
9. Se llenan los contenedores sin dejar aire en la parte superior de los mismos, para evitar la inclusión de oxígeno, se tapan los contenedores y se refuerza el cierre con Parafilm.
10. Se recubren los contenedores con papel de aluminio para evitar la exposición a la luz previo a su uso.
11. Se almacenan los dosímetros a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ con presión positiva de nitrógeno.

Tabla 2.1: Composición de dosímetros de gel polimérico.

Componente	Proveedor y características	NIPAM concentración	PAGAT concentración
Agua	Milli-Q	86.82 % <i>p/p</i>	88.82 % <i>p/p</i>
Gelatina de piel de cerdo	FLUKA, 300 Bloom,	5.00 % <i>p/p</i>	5.00 % <i>p/p</i>
N, N'metilenbisacrilamida (BIS)	Sigma Aldrich [®] , 99 %	3.00 % <i>p/p</i>	3.00 % <i>p/p</i>
N-isopropilacrilamida (NIPAM)	Sigma Aldrich [®] , 97 %	5.00 % <i>p/p</i>	–
Acrilamida (AAM)	Sigma Aldrich [®] , 99 %	–	3.00 % <i>p/p</i>
Cloruro de tetrakis(hidroximetil) fosfonio (THPC)	FLUKA, solución al 80 % en agua	0.18 % <i>p/p</i> ó 10 <i>mM</i>	0.18 % <i>p/p</i> ó 10 <i>mM</i>

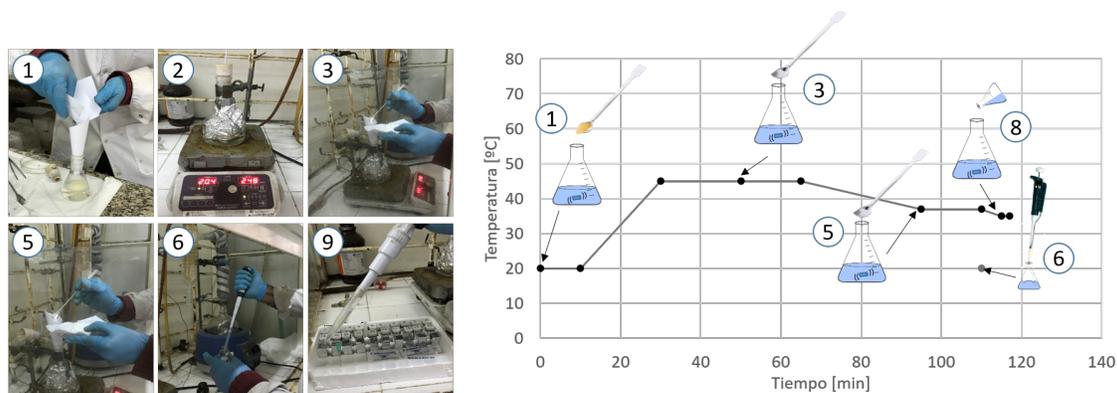


Figura 2.1: Imágenes del protocolo de preparación de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM. El gráfico representa la curva de temperatura en función del tiempo empleada en el protocolo. La numeración corresponde a la numeración del protocolo descrito.

2.1.2. Preparación de sistema dosimétrico ITABIS

El sistema dosimétrico ITABIS, a base de ácido itacónico, es un dosímetro de gel polimérico menos estudiado que los sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM. El mismo fue reportado por primera vez por Mattea *et al.* 2015 [43]. Debido a la naturaleza ácida del monómero, la cual podría evitar la gelificación de la gelatina de piel de cerdo, se utilizó una solución buffer a base de fosfato en lugar de agua para la preparación del gel radiosensible.

La preparación de la solución buffer se realizó disolviendo fosfato de sodio dibásico anhidro y fosfato de sodio monobásico anhidro en cantidades equimolares en agua Milli-Q a temperatura ambiente obteniendo una solución buffer con una concentración de fosfatos de 0.2 M. En la Tabla 2.2 se presentan las cantidades usadas para preparar 500 ml de solución buffer.

Tabla 2.2: Composición de la solución buffer para el sistema dosimétrico ITABIS.

Componente	Proveedor	Cantidad	moles	% p/p
Agua Milli-Q	–	499.00 g	–	97.45
Fosfato de sodio dibásico anhidro	Anedra®	7.0571 g	0.0497 mol	1.38
Fosfato de sodio monobásico anhidro	Biopack®	5.9886 g	0.0499 mol	1.17

Tabla 2.3: Composición de dosímetros de gel polimérico ITABIS.

Componente	Proveedor y características	Concentración
Solución buffer	–	90.11 % <i>p/p</i>
Gelatina de piel de cerdo	FLUKA, 300 Bloom,	5.01 % <i>p/p</i>
N, N'metilenbisacrilamida (BIS)	Sigma Aldrich® , 99 %	1.59 % <i>p/p</i>
Ácido itacónico (ITA)	Sigma Aldrich® , 99 %	3.06 % <i>p/p</i>
Cloruro de tetrakis(hidroximetil) fosfonio (THPC)	FLUKA, solución al 80 % en agua	0.23 % <i>p/p</i> ó 10 <i>mM</i>

En la Tabla 2.3 se indica la composición estándar del sistema dosimétrico ITABIS en la presente tesis. En la misma, se utilizó una concentración de monómeros de 4.6 %*T p/p* 34.0 %*C p/p* para garantizar una relación molar 2:1 entre el monómero y el entrecruzante. A continuación, se presenta el protocolo de elaboración utilizado para este sistema dosimétrico.

Protocolo de elaboración de sistemas ITABIS

1. Se mezcla el 90 % de la solución buffer necesaria para la preparación del material sensible con la gelatina utilizando un agitador magnético a 250 *rpm*, a temperatura ambiente por 10 *min*.
2. Se eleva la temperatura de la solución hasta 50 °C manteniendo agitación constante hasta obtener una solución homogénea.
3. Se baja la temperatura a 37 °C y se incorpora el BIS a temperatura constante con agitación hasta obtener una solución homogénea.
4. Se añade ITA a la solución y se agita a temperatura constante hasta obtener una solución homogénea.
5. Se prepara una solución homogénea de THPC en el 10 % de la solución buffer restante.
6. Se añade la solución de THPC y se agita durante 30 *min*.
7. Se llenan los contenedores sin dejar aire en la parte superior de los mismos, para evitar la inclusión de oxígeno, se tapan los contenedores y se refuerza el cierre con Parafilm.
8. Se almacenan los dosímetros a 4 °C hasta su uso.

2.1.3. Preparación de dosímetro de gel de Fricke

Para el estudio de la equivalencia con agua de diferentes dosímetros en gel para rangos de energía de kilovoltaje, presentado en la sección 3.3, se tomó como referencia al dosímetro de gel de Fricke dopado con ácido benzoico (BFGD). Para ello, se preparó el BFGD según el método reportado en bibliografía [166, 167]. La composición utilizada del gel de Fricke se presenta en la Tabla 2.4. El protocolo de elaboración utilizado se describe a continuación.

Tabla 2.4: Composición de dosímetros de gel de Fricke.

Componente	Proveedor y características	Concentración
Agua	Milli-Q	95.23 % <i>p/p</i>
Gelatina de piel de cerdo	FLUKA, 300 Bloom,	3.00 % <i>p/p</i>
Ácido benzoico	Research AG	0.29 % <i>p/p</i>
Ácido sulfúrico	Merck [®] , 98 %	1.38 % <i>p/p</i>
Anaranjado de xilenol	Anedra [®]	0.04 % <i>p/p</i>
Sulfato ferroso	Research AG	0.06 % <i>p/p</i>

Protocolo de elaboración del dosímetro de gel de Fricke

1. Se disuelve ácido benzoico a 60 °C en el agua, con agitación constante a 250 rpm, durante 15 min.
2. Se disminuye la temperatura a 50 °C manteniendo agitación constante.
3. Se incorpora la gelatina y se agita por 20 min, hasta obtener una solución homogénea.
4. Se lleva la solución a 28 °C manteniendo agitación constante.
5. Se agrega ácido sulfúrico.
6. Se agrega anaranjado de xilenol.
7. Se agrega sulfato ferroso y se mantiene la agitación hasta obtener una solución homogénea.
8. Se llenan los contenedores sin dejar aire en la parte superior de los mismos, para evitar la inclusión de oxígeno, se tapan los contenedores y se refuerza el cierre sellando con Parafilm.
9. Se almacenan los dosímetros a 4 °C hasta su uso.

2.1.4. Contenedores y método de almacenamiento

Para los dosímetros preparados en los diferentes estudios de la presente tesis, se utilizaron diferentes tipos de contenedores dependiendo del objetivo a estudiar. En concreto, se utilizaron 6 tipos de contenedores que se describen en la Tabla 2.5 y se muestran en la Figura 2.2. En detalle, en los estudios de optimización y caracterización de los materiales dosimétricos se usaron contenedores tipo A y B con el fin de estudiar el material radiosensible en muestras pequeñas, fácilmente reproducibles y apropiadas para las instalaciones y configuraciones de irradiación disponibles. Por otro lado, los contenedores tipo C y D fueron útiles en estudios sobre la capacidad de registrar y mantener una distribución de dosis en 2D. Finalmente, para estudios de aplicación clínica se utilizaron contenedores tipo E y F, que permiten obtener distribuciones de dosis en 3D en volúmenes aptos para la verificación o simulación de tratamientos clínicos.



Figura 2.2: Contenedores tipos A, B, D y F.

Tabla 2.5: Tipos de contenedores para dosímetros de gel polimérico.

Contenedor	Tipo	Dimensiones internas [cm]	Espesor de pared [mm]	Material
Celda	A	1.00 × 0.50 × 4.00	1.0	Polimetacrilato de metilo
Celda	B	1.00 × 1.00 × 4.00	1.0	Polimetacrilato de metilo
Estrato	C	5.00 × 5.00 × 0.32	1.0	Policarbonato compacto
Estrato	D	10.00 × 10.00 × 0.32	1.0	Policarbonato compacto
Cuba	E	5.00 × 5.00 × 5.00	8.0	Polimetacrilato de metilo
Cuba	F	10.00 × 10.00 × 10.00	8.0	Polimetacrilato de metilo

2.2. Fuente y setup de irradiación

Las irradiaciones de los sistemas dosimétricos se llevaron a cabo en dos rangos de energía, kilovoltaje y megavoltaje.

Irradiación en rango de kilovoltaje

Las irradiaciones en este rango de energías se llevaron a cabo con un tubo de rayos X con un ánodo de tungsteno disponible en las instalaciones de LIIFAMIR[⊗] [168]. El tubo está conectado a un generador Kristalloflex marca Siemens (Erlangen, Alemania), que tiene una potencia máxima de 3 kW, con valores de voltaje variable entre 20 y 60 kV, y valores de corriente entre 5 y 50 mA. Con estos parámetros se pueden lograr diferentes configuraciones de haz. La configuración utilizada en la mayoría de los ensayos con energías de kilovoltaje fue 44 mA y 44 kV, en aquellos estudios donde se utilizó una configuración diferente se indica y especifica en la sección correspondiente. Se utilizó un sistema de colimación de doble mandíbula, que se presenta en la Figura 2.3, que permite obtener campos rectangulares con precisión milimétrica, en aquellos estudios donde se requirió del uso de un haz colimado. Además, se dispuso de accesorios para colimar el haz y obtener campos circulares con diámetros que varían entre 15 mm y 50 μm. Cabe destacar que la mayor parte de los experimentos realizados en esta tesis fueron desarrollados utilizando este equipo, debido al acceso y disponibilidad del mismo, que permitió mantener un control preciso entre los tiempos de preparación de los PGDs y la irradiación de los mismos.

La tasa de dosis en las irradiaciones se modificó variando la distancia entre la fuente y la superficie de la muestra (SSD) desde 42 cm hasta 120 cm, obteniendo un valor máximo de tasa de dosis de 400 cGy/min y un mínimo de 11 cGy/min. La tasa de dosis empleada en cada irradiación se determinó con una cámara de ionización calibrada modelo TN 30013 marca PTW (Freiburg, Alemania) con un volumen

sensible de 0.6 cm^3 . Las mediciones con este tipo de cámaras son dependientes de cambios en la densidad del aire dentro de la cavidad de la cámara producidos por variaciones atmosféricas. Por lo que las medidas obtenidas se corrigieron con el factor de corrección por presión y temperatura (k_{TP}) [8] que se presenta en la ecuación 2.1.

$$k_{TP} = \frac{(273.2 + T) P_0}{(273.2 + T_0) P} \quad (2.1)$$

donde T y P son las medidas de temperatura y presión en la sala de irradiación y T_0 y P_0 son los valores de referencia del certificado de calibración de la cámara de ionización.

Para este propósito, se diseñó y construyó un fantoma de polimetilmetacrilato de metilo (PMMA) para la cámara de ionización, presentado en la Figura 2.3, que permitió llevar a cabo las determinaciones de tasa de dosis en valores de profundidades desde 2.6 a 6.6 mm respecto del punto de medición efectivo de la cámara y con una resolución de 1 mm . Estas profundidades fueron seleccionadas para determinar los valores de tasa de dosis en la región central de los contenedores tipo A, B, C y D descritos en la sección anterior.

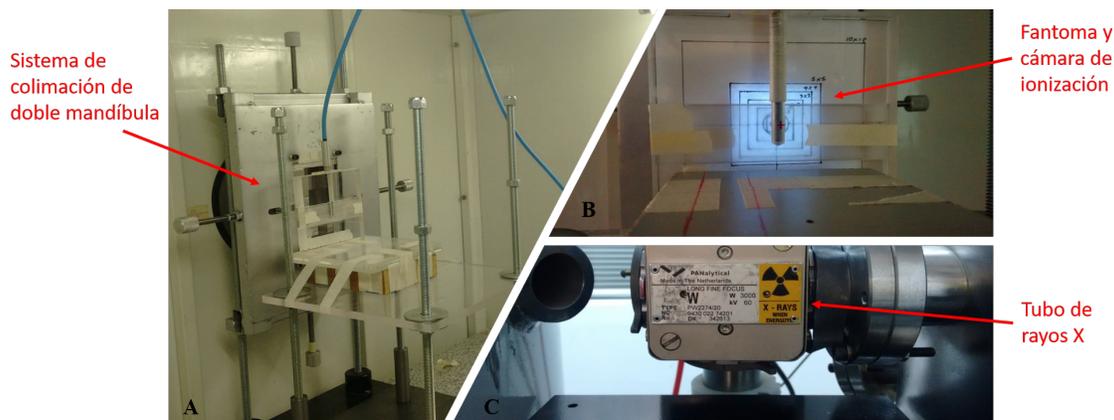


Figura 2.3: Instalaciones de LIIFAMIR[®]: A) Configuración de lectura de tasa de dosis. B) Cámara de ionización en fantoma de PMMA con colimación del campo de radiación. C) Fuente de rayos X.

Para determinar el espectro del haz de rayos-X, se utilizó un detector de estado sólido modelo XR-100CdTe γ/X marca Amptek[®] (Massachusetts, Estados Unidos), que consiste en un detector de telurio de cadmio (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 keV y 122,0 keV , respectivamente, y posee una tasa de conteo de hasta 2×10^5 cuentas por segundo. La señal adquirida se procesa en el software DPPMCA, proporcionado por el fabricante, que permite realizar una calibración de energía y correcciones relacionadas con el fondo, ajuste de ganancia, bordes de absorción y picos de escape. Específicamente, la detección de fotones con una energía incidente justo por encima de los bordes de absorción K para Cd (26,7 keV) y Te (31,8 keV) experimenta interacciones fotoeléctricas, dejando los átomos de Cd y Te en estado de excitación, requiriendo por lo tanto métodos de corrección específicos como los implementados por el software DPPMCA de Amptek®.

Irradiaciones en rango de megavoltaje

Para las irradiaciones en haces de megavoltaje se contó con acceso a las facilidades clínicas del centro médico del Instituto Zunino - Fundación Marie Curie (Córdoba, Argentina). En este centro se utilizaron dos aceleradores lineales según disponibilidad, modelos Novalis Tx o Novalis TrueBeam STx, ambos de la marca Varian (California, Estados Unidos) presentados en la Figura 2.4. Específicamente, en el acelerador Novalis Tx se realizaron irradiaciones con una tasa de 400 cGy/min y un haz de 6 MV ; mientras que en el TrueBeam STx se utilizó una tasa de 1000 cGy/min con un haz de 6 MV FFF (Flattening Filter Free) recomendado para técnicas de radiocirugía, ya que disminuye el tiempo de tratamiento [169].

Para los experimentos realizados en el centro médico, presentados en la sección 3.5, se utilizaron contenedores tipo F, a los que se analizaron previamente por tomografía axial computarizada (TAC) con un escáner SOMATON Spirit de Siemens (Erlangen, Alemania) con una resolución espacial de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ empleando el modo de adquisición de cabeza-cuello. Las imágenes adquiridas se usaron para determinar el posicionamiento del dosímetro durante la irradiación y calcular la distribución de dosis utilizando el sistema de planificación de tratamiento (TPS). En los casos de irradiación con geometrías simples, como en las irradiaciones para la calibración del PGD, se empleó el sistema de planificación de tratamiento (TPS) Eclipse™ de Varian (California, Estados Unidos). En estudios de verificación de tratamiento de planes clínicos, que implicaron geometrías más complejas, con un número de campos elevado y colimación variable, se empleó el software Elements de BrainLab (Munich, Alemania).

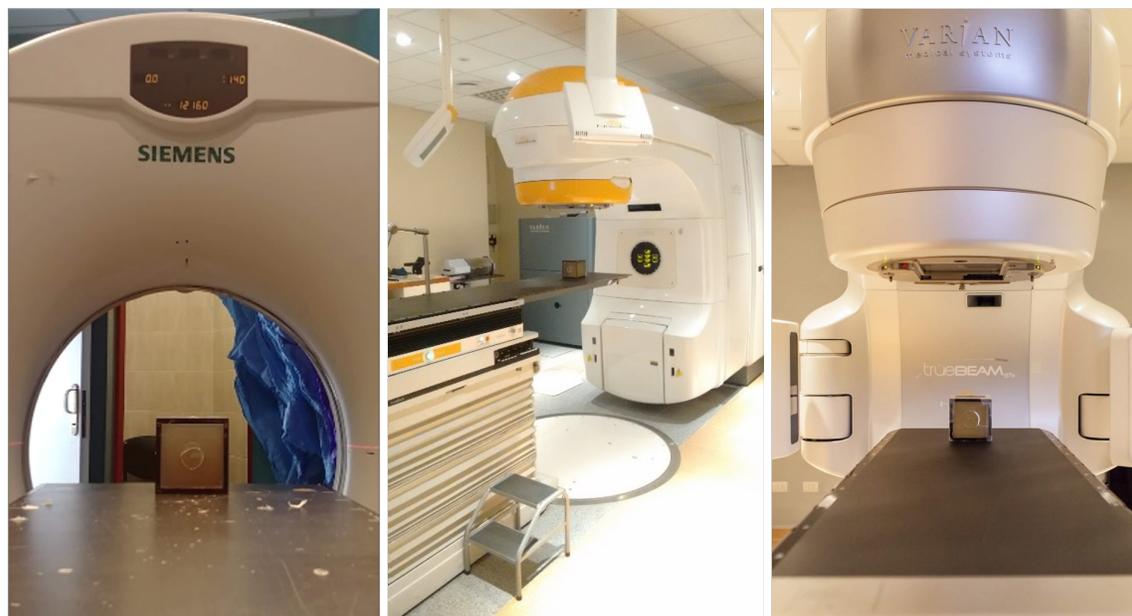


Figura 2.4: Instalaciones del Instituto Zunino - Fundación Marie Curie (Córdoba, Argentina).

2.3. Métodos de lectura de dosímetros de gel polimérico

A continuación, se presentan las diferentes técnicas de lectura de los sistemas dosimétricos de gel polimérico utilizadas para el análisis de respuesta a la dosis absorbida, capacidad de registrar distribuciones espaciales de dosis, estabilidad espacial y estabilidad temporal de los sistemas dosimétricos.

2.3.1. Absorbancia UV-Visible

Para el análisis de dosímetros en contenedores tipo A y B, se utilizaron dos espectrofotómetros modelos S1205 Vis marca UNICO (New Jersey, Estados Unidos) y UV-1800 marca Shimadzu (Maryland, Estados Unidos), cada uno con intervalos de muestreo de 1 *nm*.

La absorbancia para cada dosímetro se determinó antes y 24 *h* después de su irradiación, que es el tiempo necesario para que la reacción de polimerización alcance una etapa de terminación, estabilizando la respuesta del PGD [36]. El cambio de absorbancia (ΔA) se definió como la diferencia entre las medidas de absorbancia de la muestra, a una longitud de onda específica, 24 *h* después de ser irradiada (A_{ir}) y

antes de ser irradiada (A_0). Los valores registrados de ΔA se usaron para obtener una curva de calibración de absorbancia vs. dosis. Se utilizó la expresión de la ecuación 2.2 para calcular la sensibilidad del PGD, donde el valor de la pendiente (m) se utilizó como parámetro de sensibilidad de la respuesta del PGD, y la ordenada (n) permitió determinar la dosis mínima detectable (D_{md}) por el sistema dosimétrico (ecuación 2.3).

$$\Delta A = (A_{ir} - A_0) = mDosis + n \quad (2.2)$$

$$D_{md} = \frac{-n}{m} \quad (2.3)$$

Para determinar la longitud de onda óptima de cada dosímetro, se determinó la curva espectral entre 400 nm y 700 nm , tal como se muestra en la Figura 2.5. El valor seleccionado para cada material fue aquel que maximizó la sensibilidad sin llegar a saturar la medida de absorbancia. En este caso, la espectrofotometría UV Visible presenta un comportamiento lineal hasta valores de absorbancia cercanos a 2. Por lo tanto, con el objetivo de evitar la saturación de la técnica espectrofotométrica, en la mayoría de los estudios se utilizó el valor de longitud de onda de 540 nm para los dosímetros NIPAM y PAGAT y de 430 nm para ITABIS.

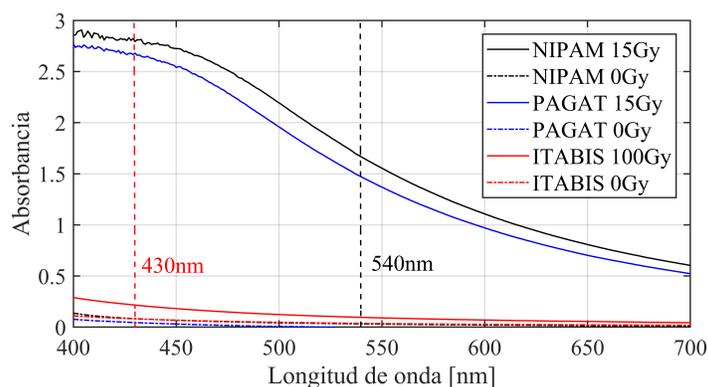


Figura 2.5: Absorbancia óptica de los diferentes PGDs antes (0 Gy) y después de 24 h de su irradiación (15 Gy y 100 Gy). Las longitudes de onda seleccionadas se indican con líneas discontinuas para cada PGD.

2.3.2. Transmisión óptica 2D

Los contenedores tipo C y D se diseñaron específicamente para optimizar el análisis por transmisión de luz visible en 2D [170, 171]. Para ello, se utilizó el dispositivo que

se muestra en la Figura 2.6, que consiste en una fuente de luz homogénea, una cámara CCD de alta resolución modelo SXV-H5 marca Starlight Xpress (Binfield, Reino Unido) y filtros ópticos de 580 nm P/N: 580FS10-25 y 430 nm P/N: 430FS10-25 de Andover Corporation (New Hampshire, Estados Unidos). La cámara CCD se controla a través de un puerto USB y las imágenes de transmisión óptica se guardan como mapas de niveles de grises, para su posterior análisis.

El equipo permite obtener mapas de transmisión de luz con una resolución espacial de 3.74 ± 0.01 *pixeles/mm* y una reproducibilidad global superior al 99 %.

Las imágenes de transmisión óptica de los dosímetros se adquirieron utilizando el filtro de 580 nm, antes de su irradiación, y según el estudio, a diferentes tiempos después de su irradiación manteniendo una temperatura ambiente controlada de 25 °C durante la lectura. A partir de las imágenes, se obtienen mapas de diferencia de densidad óptica $\Delta OD(i, j)$ calculados mediante la ecuación 2.4.

$$\Delta OD(i, j) = \frac{1}{d} \log \left[\frac{T_{\text{No-Irr}}(i, j)}{T_{\text{Irr}}(i, j)} \right] \quad (2.4)$$

donde ($T_{\text{No-Irr}}(i, j)$) y ($T_{\text{Irr}}(i, j)$) son valores de intensidad de luz transmitida en la muestra antes y después de irradiar, respectivamente para cada (i, j) pixel, y d es el espesor de la muestra.

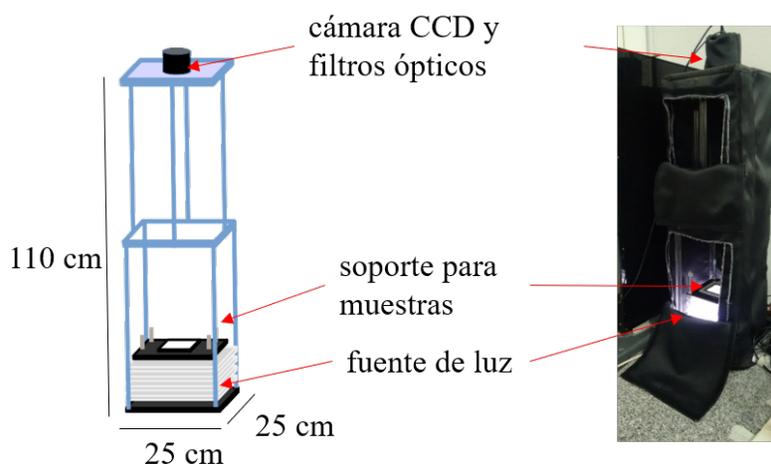


Figura 2.6: Equipo de transmisión óptica 2D.

2.3.3. Espectroscopía Raman

Para un análisis descriptivo y químicamente cuantitativo de los dosímetros se utilizó la técnica de espectroscopía Raman con un espectrómetro Labram HR Micro-

Raman (Horiba Jobin-Yvon) con un Láser He-Ne de 632.8 nm y una potencia de 4.54 mW que se presenta en la Figura 2.7.

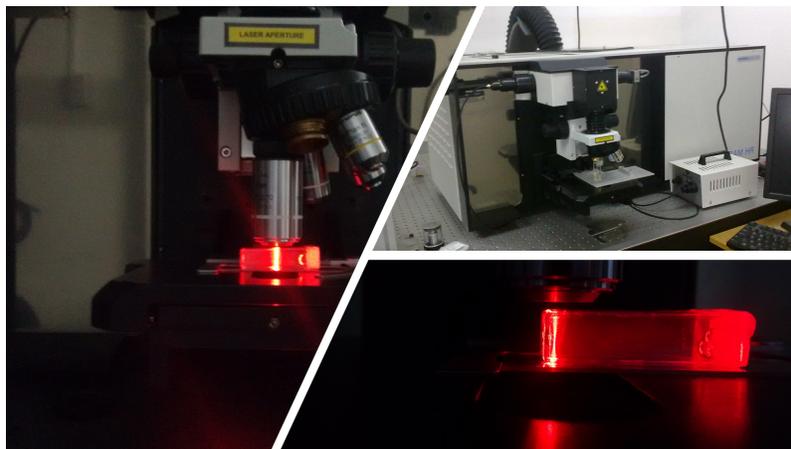


Figura 2.7: Espectrómetro Labram HR Micro-Raman. Lectura de PGD en contenedor tipo B.

Los espectros obtenidos se procesaron con el software Horiba LabSpec 5.9320 aplicando una corrección de línea base polinómica y un filtro de ruido con una corrección media simétrica de 5 cm^{-1} . Luego, las intensidades de las señales alrededor de los desplazamientos Raman de $\sim 1630 \text{ cm}^{-1}$, $\sim 1655 \text{ cm}^{-1}$, $\sim 1607 \text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1695 \text{ cm}^{-1}$ se utilizaron como referencia del grado de polimerización en el material, ya que representan la vibración de los enlaces $C = C$ en los monómeros BIS, NIPAM, AAm e ITA, respectivamente [75, 172]. Las intensidades de las señales se normalizaron a una señal de referencia alrededor de un desplazamiento Raman de $\sim 1800 \text{ cm}^{-1}$, que puede atribuirse a la vibración de la unión $C = O$ presente en el material no polimerizado y también en el polímero o gel formado durante la irradiación. Las intensidades normalizadas están directamente relacionadas con la polimerización y reacción entre los monómeros y agente entrecruzante en el PGD, y pueden utilizarse como método para describir las diferencias químicas de las muestras irradiadas. Los resultados obtenidos mediante este método de lectura se obtuvieron con un método de caracterización que consiste en comparar el área de los picos característicos de las vibraciones del enlace $C = C$ presentes en el dosímetro irradiado con el área de los mismos picos en el dosímetro no irradiado. La desaparición del enlace $C = C$ después de la irradiación en cada compuesto proporciona información sobre el grado de polimerización como se muestra a manera de ejemplo en la Figura 2.8 y sobre el tipo de polímero o gel formado durante la irradiación.

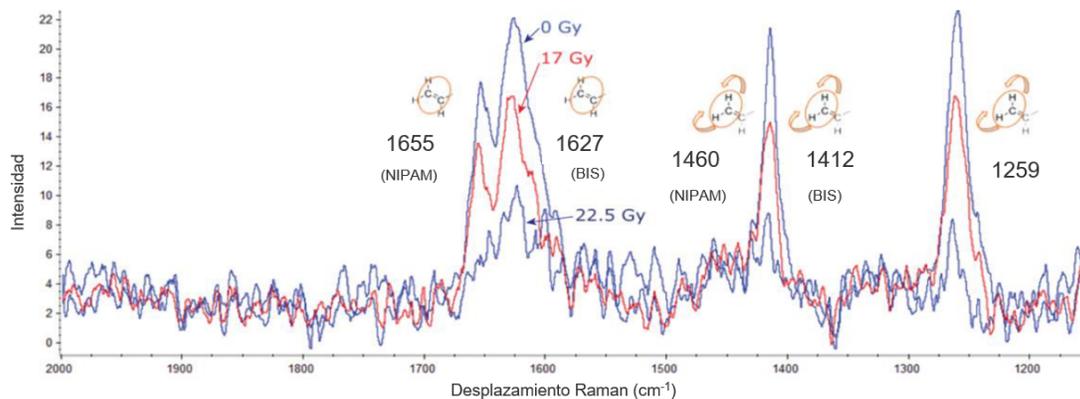


Figura 2.8: Ejemplo de espectro Raman obtenido para un dosímetro NIPAM irradiado a 0, 17 y 22.5 Gy [173].

Para determinar la potencialidad de la espectroscopía Raman para obtener distribuciones bidimensionales de respuesta se utilizaron contenedores tipo estrato y el sistema PAGAT, como se presenta en la Figura 2.9. Estos dosímetros se almacenaron durante 24 h en atmósfera de nitrógeno y se irradiaron en un haz con energía de kilovoltaje usando un colimador de geometría circular con 5 mm de diámetro, entregando una dosis de aproximadamente 20 Gy.

Los mapas de distribución bidimensional se adquirieron en una región de $80 \times 80 \mu\text{m}^2$ como se indica en la Figura 2.9, cada espectro obtenido fue procesado por scripts programados en Matlab (Matlab[®] versión 7.11.0.584 - R2010b) y el área de las señales relevantes fue utilizada como descriptor para obtener la distribución bidimensional de los grupos vinilo de cada monómero en la región estudiada.

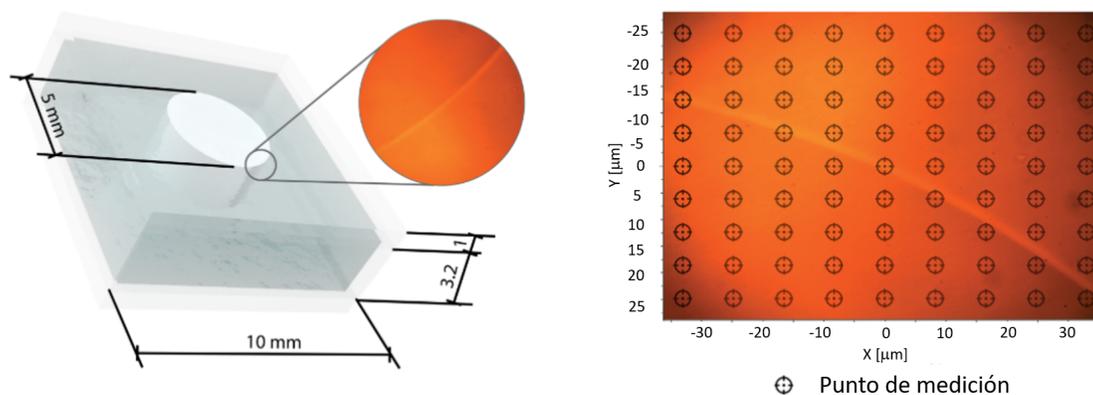


Figura 2.9: Esquema del análisis por espectrometría Raman 2D de dosímetros PAGAT.

2.3.4. Resonancia magnética

Para la determinación de distribuciones de dosis en 3D y curvas de caracterización de la tasa de relajación spin-spin (R_2) vs. dosis absorbida de los PGDs, se utilizó la técnica de IRM.

En un primer estudio, se caracterizaron los sistemas dosimétricos PAGAT, NIPAM e ITABIS en contenedores tipo A y B, utilizando un escáner modelo Symphony Maestro Class 1.5 T marca Siemens MAGNETOM[®] (Erlangen, Alemania) provisto de una bobina de cabeza, disponible en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes de la Clínica Inmunomédica ICOS (Temuco, Chile). En este estudio se utilizó una secuencia de adquisición simple spin-echo para dos tiempos echo (TE) de 124 y 194 *ms*, tiempo de repetición (TR) de 5710 *ms*, espesor de corte de 1 *mm* y separación de 1.3 *mm*. Es importante destacar que las muestras se escanearon utilizando el mínimo número de TE, debido a la disponibilidad de tiempo del escáner clínico. Con esta configuración, el tiempo total de adquisición fue de 30 *min*.

En estudios posteriores se contó con el acceso a un segundo escáner modelo Intera 1.5 T marca Philips (Massachusetts, Estados Unidos) disponible en el Servicio de Diagnóstico por Imágenes del centro médico Sanatorio Allende (Córdoba, Argentina), utilizando una bobina de cabeza de ocho elementos. En donde se utilizó una secuencia de adquisición volumétrica (sin separación entre cortes) multiple spin-echo, con un $TR = 2000$ *ms*, un tamaño de vóxel de 1 *mm*³, un campo de visión (FOV) de 224×224 *mm*² y un tiempo total de adquisición de 1 *h* 20 *min* para 101 cortes. Cada corte contenía 20 imágenes con valores de TE diferentes obtenidos por medio de la ecuación 2.5 (en *ms*, donde n es el número de TE)

$$TE = (28 + n * 49) \tag{2.5}$$

Las señales de cada pixel, pertenecientes a las imágenes obtenidas con diferentes TE, se ajustaron según modelos reportados en la literatura [110] para obtener mapas de tasas de relajación spin-spin (R_2), que luego se correlacionan con los valores de dosis absorbida a partir de un código específico desarrollado en el software MATLAB[®] (versión 7.11.0.584 - R2010b). Cabe destacar que los valores de R_2 del gel dependen de la temperatura del mismo durante el escaneo [17, 113], por lo que los dosímetros se almacenaron a (20 ± 1) °C durante las 24 *h*, previas a la lectura asegurando el equilibrio térmico entre el gel y la sala del equipo de resonancia.

En el caso de las imágenes tomadas con la secuencia *simple spin-echo* para dos TE

diferentes, se utilizó la ecuación 2.6 para calcular los valores de R2 en cada vóxel,

$$R2 = \frac{1}{TE_2 - TE_1} \ln \left(\frac{S(TE_1)}{S(TE_2)} \right) \quad (2.6)$$

donde S representa la señal obtenida para cada TE.

El análisis por IRM de los dosímetros en contenedores tipo A y B consistió en determinar los valores de R2 en una región central de $10 \times 3 \times 1$ vóxeles en la muestra. Luego, se consideró el valor medio de R2 en esa región y su incerteza asociada como la respuesta promedio de la técnica.

La Figura 2.10 muestra el procesamiento de las imágenes adquiridas con la secuencia volumétrica multiple spin-echo, las cuales se procesaron vóxel por vóxel para obtener un tensor de R2 utilizando el modelo exponencial que se muestra en la ecuación 2.7.

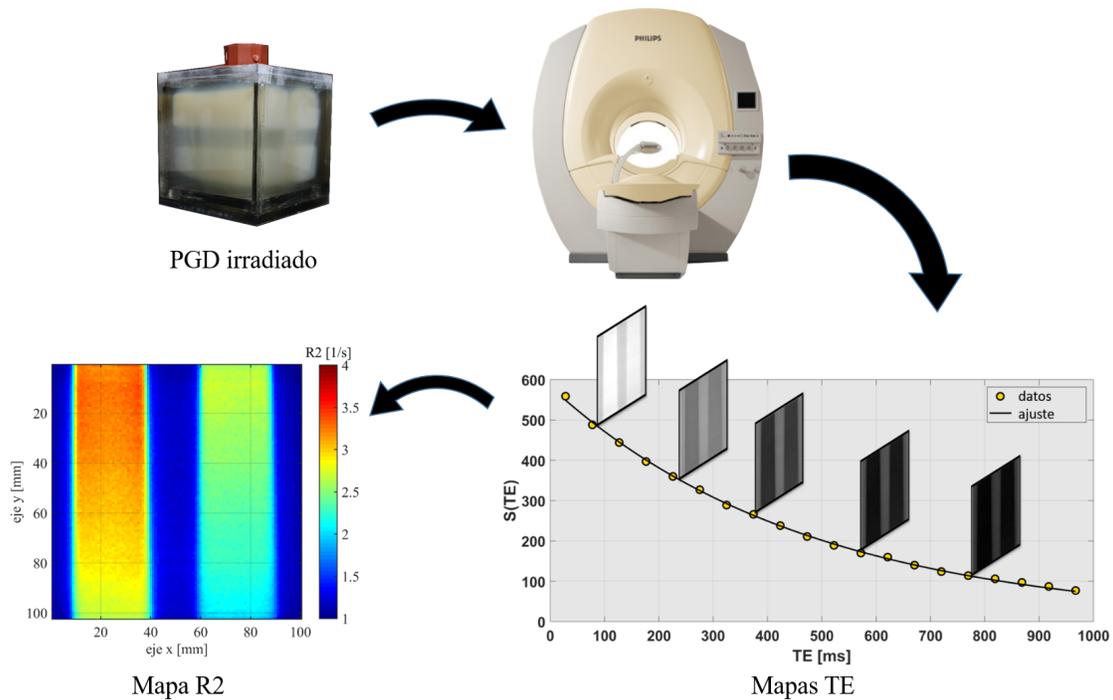


Figura 2.10: Esquema del procesamiento de imágenes de IRM para obtener un mapa de R2.

$$S(TE) = S_0 \cdot e^{-R2 \cdot TE} \quad (2.7)$$

Donde $S(TE)$ es la señal de cada vóxel para un TE definido y S_0 es la señal

del vóxel en el TE inicial. Posteriormente, las distribuciones de dosis absolutas o relativas se calcularon con la correlación entre R2 y la dosis absorbida [110].

2.3.5. Microscopía electrónica de barrido

Con el fin de evaluar cambios morfológicos en el sistema dosimétrico ITABIS, se utilizó la técnica de microscopio electrónico de barrido (SEM). Se analizó cualitativamente el grado de polimerización en una serie de dosímetros irradiados con diferentes dosis. Para ello, se extrajo una muestra de la región central de cada dosímetro. Las muestras se sometieron a un proceso de secado de punto crítico utilizando un desecador modelo CPD 030 marca BAL TEC (Brasil) con un tiempo de duración de 4 h, luego se recubrieron con una capa de cromo de 5 nm en una atmósfera de argón usando un aplicador de bombeo turbomolecular modelo Q150T ES marca Quorum (Laughton, Reino Unido). Finalmente, se determinaron las imágenes SEM de la superficie de las muestras con un microscopio FE-SEM Sigma marca Zeiss (Oberkochen, Alemania) con un voltaje de aceleración de 8 kV.

2.3.6. Reometría

Para el estudio de modificación de la matriz de gelatina del sistema dosimétrico PAGAT por medio del entrecruzamiento químico con GTA y el estudio del efecto de incorporación de sales inorgánicas sobre el mismo sistema dosimétrico, se determinó el módulo elástico (G') de los diferentes materiales en un reómetro modelo MCR 301 marca Anton Paar (Graz, Austria). Para ello, las muestras se almacenaron a 4 °C, con excepción de una muestra (PAGAT líquido) en la que se evitó la gelificación manteniendo la temperatura a 35 °C durante todo el estudio. Las medidas se realizaron usando platos circulares de 8 mm de diámetro, en el caso de materiales con propiedades de gel, y 50 mm de diámetro para materiales con propiedades similares a las de un líquido. El *gap*, que es la distancia entre el plato fijo y el plato móvil, se fijó en 2 mm para los platos de 8 mm y en 1 mm para los platos 50 mm. El reómetro permite controlar la temperatura de la muestra mediante el control térmico del plato fijo y una cámara cerrada de control térmico que además evita la pérdida de agua en el gel por transferencia al medio ambiente durante la determinación del módulo elástico. La temperatura de las muestras se varió inicialmente desde 4 °C a 25 °C en 3 min con una rampa de temperatura controlada y luego se mantuvo a 25 °C durante 5 min antes de iniciar la medición. Finalmente, el valor de G' del material

se determinó a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, que es la temperatura típica en el bunker de irradiación. En el caso del PAGAT líquido, se utilizó una rampa de temperatura de $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ en 3 min y un periodo de estabilización de 5 min a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Para la determinación del módulo elástico, se utilizó una deformación constante de 5% y un rango de frecuencia de 0.1 a 100 Hz . En todos los casos, se utilizaron tres muestras diferentes por material con fines estadísticos.

Para cuantificar el efecto de la modificación de la matriz de gelatina por el entrecruzamiento con GTA y por la incorporación de sales inorgánicas en las propiedades reológicas de los materiales, se definió la variable: variación de módulo elástico (VME) como la relación entre el módulo elástico de la muestra modificada (G'_{test}) y el de la muestra estándar (G'_{ref}) tal como se expresa en la ecuación 2.8.

$$VME = \frac{G'_{\text{test}} - G'_{\text{ref}}}{G'_{\text{ref}}} \quad (2.8)$$

2.4. Método de cálculo por simulación MC

Una excelente alternativa para modelar la interacción de la radiación con diferentes materiales y realizar cálculos de dosis, son los códigos de transporte de radiación por técnicas de simulación Monte Carlo [88, 174, 175] que, luego de una apropiada validación pueden utilizarse como información de referencia para otros sistemas dosimétricos [176].

En la presente tesis, esta herramienta se utilizó en estudios de agua equivalencia y en cálculos de distribuciones de dosis a partir de mediciones experimentales, así como caracterizar la respuesta de los sistemas de geles poliméricos a radiaciones de protonterapia. Para ello, se emplearon dos códigos de simulación Monte Carlo. Primero, se utilizó el código PENELOPE útil para el transporte de fotones, electrones y positrones con energías desde centenas de eV hasta algunos MeV [177], e ideal para simular estudios con haces de rayos X. Por otro lado, el código FLUKA que permite simular el transporte de una gran variedad de partículas, como fotones y electrones con rangos de energías que van desde 100 eV hasta miles de TeV y hadrones de energías de hasta 20 TeV entre otros [178]. Este último código fue útil para realizar el estudio de agua equivalencia en haces de protones.

2.4.1. Determinación de agua equivalencia de geles dosimétricos para energías en rango de kilovoltaje

La equivalencia de los dosímetros de gel polimérico PAGAT, NIPAM e ITABIS respecto al agua se evaluó para energías en el rango de kilovoltaje y se comparó respecto a los valores correspondientes para el dosímetro de gel de Fricke debido a su equivalencia con el agua reportada en literatura [83].

En términos de interacción radiación-materia, dos materiales diferentes se pueden considerar radiológicamente equivalentes si las cantidades físicas fundamentales como el coeficiente de absorción y el poder de frenado son idénticas dentro del rango de energías de interés. Por tanto, para este estudio se determinaron estas cantidades utilizando enfoques teóricos, por simulación Monte Carlo y experimentales.

El enfoque teórico se utilizó para determinar las diferentes magnitudes físicas radiológicas de los diferentes materiales respecto del agua. Así, para un compuesto químico A_aB_b , cuyas moléculas consisten en a átomos del elemento A y b átomos del elemento B , el número de electrones por molécula se obtuvo como $Z_M = aZ(A) + bZ(B)$ y la masa molar se calculó como $A_M = aAm(A) + bAm(B)$, donde $Z(X)$ y $Am(X)$ son el número atómico y la masa molar del elemento X , respectivamente. En este contexto, el modelo de “generalized oscillator strength” (GOS) [179] puede ser directamente aplicado a compuestos y mezclas, ya que los osciladores pueden pertenecer tanto a átomos como a moléculas. La energía media de excitación I de un compuesto se calculó a partir de la regla de Bragg y el compuesto fue aproximado como la suma de los GOS atómicos de los átomos según la ecuación 2.9,

$$Z_M \ln(I_M) = \sum_j f_j Z_j \ln(I_j) \quad \text{con,} \quad Z_M = \sum_j f_j Z_j \quad (2.9)$$

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

De manera similar, la densidad electrónica (ρ_e) y el número atómico efectivo (Z_{ef}) relativos, se evaluaron mediante las relaciones [87]:

$$\rho_e = \rho_{N_A} \left[\sum_j \frac{\alpha_j Z_j}{A_j} \right], \quad Z_{ef} = \left[\sum_j \alpha_j Z_j^x \right]^{\frac{1}{x}}, \quad \alpha_j = \frac{\frac{f_j Z_j}{A_j}}{\sum_j \left(\frac{f_j Z_j}{A_j} \right)} \quad (2.10)$$

donde N_A es el número de Avogadro y $x = 3.5$ [180].

Se aplicó la teoría de Bethe [181] para calcular el poder de frenado por colisión $((S/\rho)_{col})$ en términos de la energía media de excitación I y teniendo en cuenta el efecto de la densidad, mientras que el poder de frenado radiativo $((S/\rho)_{rad})$ se calculó en términos de Bremsstrahlung de acuerdo con lo propuesto por Seltzer & Berger [182]. Finalmente, se obtuvo el poder de frenado total $((S/\rho)_{Tot})$ como la suma de los términos de colisión y radiativos para los diferentes materiales dentro del rango energético de interés. Los coeficientes de absorción másicos se calcularon siguiendo la regla de aditividad estándar, combinando los valores de los elementos presentes en el gel en términos de su fracción en peso. Las incertezas fueron evaluadas por medio de la teoría estándar de propagación de errores, como se indica en la sección 2.5.1 y utilizando una desviación estándar para reportar las incertezas correspondientes.

Esta información también fue útil para preparar las bases de datos para las propiedades de interacción radiación-materia requeridas en la simulación MC, en la cual se evaluó el poder de frenado y el coeficiente de absorción másico de cada material relativo al agua mediante la regla de aditividad utilizando la rutina *tables.exe* del código principal de PENELOPE [176]. Los materiales aire, agua y PMMA se tomaron de la base de datos de PENELOPE, mientras que los materiales que componen los dosímetros de gel de Fricke, PAGAT, NIPAM e ITABIS se definieron mediante rutinas de usuario con sus correspondientes valores de densidad másica y composición atómica, que se encuentran descritos en las Tablas 2.6 y 2.7, respectivamente.

Luego, la densidad electrónica relativa (ρ_e) puede obtenerse con precisión a partir de los valores de la tomografía en unidades Hounsfield (HU) (índice de Hounsfield). Por lo tanto, para la verificación experimental se prepararon dosímetros de gel y se irradiaron usando el tubo de rayos X disponible en las instalaciones de LIIFAMIR[®]. Las propiedades radiológicas de los diferentes dosímetros de gel se evaluaron mediante TAC (Siemens Samaton) en el modo de adquisición de abdomen estándar para energías de 80, 110 y 130 kVp , y por medio de microtomografía utilizando el microtomógrafo descrito por Valente et al. en 2016 [167] para energías de 30, 44, y 50 kVp . Las adquisiciones se realizaron para un grupo de 8 dosímetros de gel irradiados y no irradiados junto con muestras de agua y aluminio como referencia.

Para las simulaciones MC, se utilizó la geometría determinada por TAC y los espectros adquiridos con el detector XR-100CdTe Amptek para cada energía. 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.

Tabla 2.6: Densidad másica de los dosímetros en gel estándar.

PGD	Densidad [g/cm ³]
PAGAT	(1.038 ± 0.011)
NIPAM	(1.022 ± 0.008)
ITABIS	(1.051 ± 0.008)
Gel de Fricke	(1.035 ± 0.009)

Tabla 2.7: Composición atómica de los dosímetros en gel estándar.

Elemento	Número Atómico	PAGAT	NIPAM	ITABIS	Fricke
		% átomos	% átomos	% átomos	% átomos
H	1	65.005	64.992	64.677	65.916
C	6	3.003	3.831	3.047	0.951
N	7	0.884	0.891	0.897	0.232
O	8	31.096	30.272	31.261	32.809
Na	11	–	–	0.161	0.001
P	15	0.006	0.006	0.113	–
S	16	0.003	0.003	0.003	0.089
Cl	17	0.006	0.006	0.060	–
Fe	26	–	–	–	0.001

2.4.2. Estudio de agua equivalencia de PGDs en haces de protones con energías de rango clínico

Se realizó una comparación mediante simulación MC de la distribución de dosis en función de la profundidad de los sistemas dosimétricos de gel poliméricos PAGAT, NIPAM e ITABIS respecto del agua. Para ello, se utilizaron haces de protones con energías (E) en el rango típico de aplicación clínica [183] con valores de 50, 100, 150, 200 y 250 MeV, utilizando el código FLUKA [184, 185].

La geometría utilizada para la simulación fue un cilindro de 5 cm de radio, centrado en el plano xy , con un largo de 40 cm desde $z = 0$ a $z = 40$. Se utilizó un haz de protones filiforme/puntual sin divergencia con origen en $z = -1$ cm en dirección a z positivo. La región de muestreo se definió como un cilindro de radio (r) de 5 cm y largo ($h(E)$) dependiente de la energía del haz con valores de 3, 10, 20, 30 y 40 cm para energías de 50, 100, 150, 200 y 250 MeV, respectivamente. La longitud total del $h(E)$ se dividió en 100 partes iguales, obteniendo pasos de 300 a 4000 μm dependiendo de la energía. La simulación se llevó a cabo usando la configuración física HADROTHER con un umbral de rayos delta de 10 keV y con una lluvia de 5×10^6 primarios. Los valores de dosis en la región de estudio se obtuvieron usando las cartas USBIN. El material agua se tomó de la base de datos de FLUKA, mientras que

los materiales que componen los dosímetros de gel polimérico se definieron mediante rutinas de usuario con su correspondiente densidad másica y composición atómica, que se encuentran descritas en las Tablas 2.6 y 2.7, respectivamente.

2.5. Procesamiento de resultados

2.5.1. Cálculo de incerteza

En todos los estudios realizados, la incerteza expandida (U) se calculó en función del número de muestras o del número de píxeles dentro de una región de interés (ROI) y un factor (k) asociado a la distribución t de Student para un valor del 95 % de confianza. El cálculo usado para obtener U se muestra en la ecuación 2.11, donde f es una función de x_i , y u_{x_i} es la incerteza del valor x_i [186]

$$U = k \sqrt{\left(\sum_i \left(\frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u_{x_i}^2 \right)} \quad (2.11)$$

2.5.2. Método de comparación de curvas y perfiles

La comparación de curvas o perfiles en diferentes experimentos se realizó de forma cuantitativa mediante el cálculo del error relativo cuadrático medio (MSRE) utilizando la ecuación 2.12,

$$MSRE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{F_{test}(i) - F_{ref}(i)}{F_{ref}(i)} \right)^2 \quad (2.12)$$

donde n es el número de elementos en cada perfil, $F_{test}(i)$ y $F_{ref}(i)$ son los i -ésimos elementos de las funciones de prueba y referencia, respectivamente.

2.5.3. Método de comparación de distribuciones de dosis

Para la comparación de distribuciones de dosis obtenidas con los PGDs y las calculadas por los TPS durante los experimentos de aplicación clínica se desarrolló un algoritmo de reconstrucción y análisis en MATLAB[®] (versión 7.11.0.584 - R2010b).

Una sección de este código está dedicada a la comparación cualitativa de las distribuciones de dosis utilizando los histogramas de dosis volumen (HDV) en todo el volumen del dosímetro. Este análisis permite identificar en que rangos de dosis se dan

las principales diferencias. Otra sección del código realiza comparaciones utilizando la prueba de índice Gamma, que es un método estándar habitualmente utilizado en clínica para comparar distribuciones de dosis obtenidas por diferentes métodos [187, 188]. El índice Gamma (γ) para un punto espacial \mathbf{r}_i en la distribución de referencia y una diferencia de dosis predefinida ΔD_i entre ambas distribuciones de dosis alrededor del punto \mathbf{r}_i está definida como:

$$\gamma(\mathbf{r}_i) = \min \left\{ \sqrt{\left(\frac{\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}\|}{\Delta d}\right)^2 + \left(\frac{D(\mathbf{r}_i) - D(\mathbf{r})}{\Delta D_i}\right)^2} \right\} \forall \mathbf{r} \quad (2.13)$$

Donde \mathbf{r} representa las coordenadas espaciales del punto en la distribución evaluada en el análisis; $\|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}\|$ es la distancia espacial entre los puntos \mathbf{r}_i y \mathbf{r} ; $D(\mathbf{r}_i)$ y $D(\mathbf{r})$ son los valores de dosis en los puntos \mathbf{r}_i y \mathbf{r} , respectivamente. Los valores Δd y ΔD_i se conocen como la distancia de acuerdo (DTA) y la diferencia de dosis (DD) e indican los criterios de evaluación del método. Para varias aplicaciones en el ámbito clínico, varios autores han propuesto utilizar valores de DTA = 3 mm y DD = 3 % [187]. En este método, cualquier punto que tenga un valor de $\gamma < 1$ satisface el criterio de aceptación del método.

2.6. Desarrollo instrumental

Como parte de la presente tesis se propuso la construcción, y caracterización, de un escáner láser de bajo costo que permita la lectura de PGDs en 1D y 2D, basado en el diseño de los tomógrafos computarizados ópticos de primera generación [125].

En una primera etapa, se diseñó y construyó el sistema de detección de la señal del láser utilizando dos fotodiodos PIN de silicio modelo BPV-10 marca VISHAY (Pennsylvania, Estados Unidos), cada uno integrado a dos amplificadores operacionales con un circuito alimentado por una fuente de poder de $\pm 12 V$. La fuente de poder fue construida con un transformador de 220 V a 12 V con deriva central, diodos 1N4007, reguladores modelo 7912 y 7812, dos capacitores de 1000 μF y cuatro de 0.1 μF ensamblados como se muestra en la Figura 2.11.

Cada fotodiodo tiene un diámetro de 5 mm con un área sensible de 0.78 mm², una dependencia al ángulo de incidencia del haz de luz con una sensibilidad máxima a 0°, y sensible al rango de longitudes de onda entre 380 y 1100 nm con un máximo en 950 nm. Cada detector se construyó con un primer circuito de amplificación de señal que emplea un amplificador operacional modelo LF 356N ensamblado en una

configuración de amplificador no inversor, que amplifica la señal del fotodiodo 22.27 veces. Luego, esta señal se amplifica por segunda vez al pasar por un segundo circuito amplificador. El esquema general del circuito del detector se presenta en la Figura 2.12.

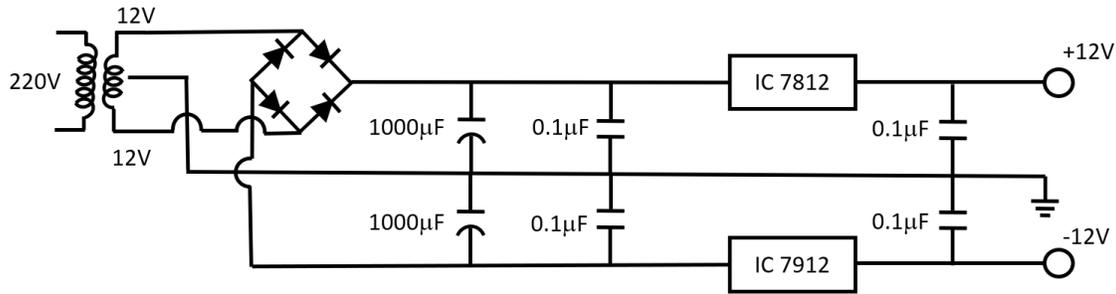


Figura 2.11: Esquema de fuente de poder de $\pm 12\text{ V}$.

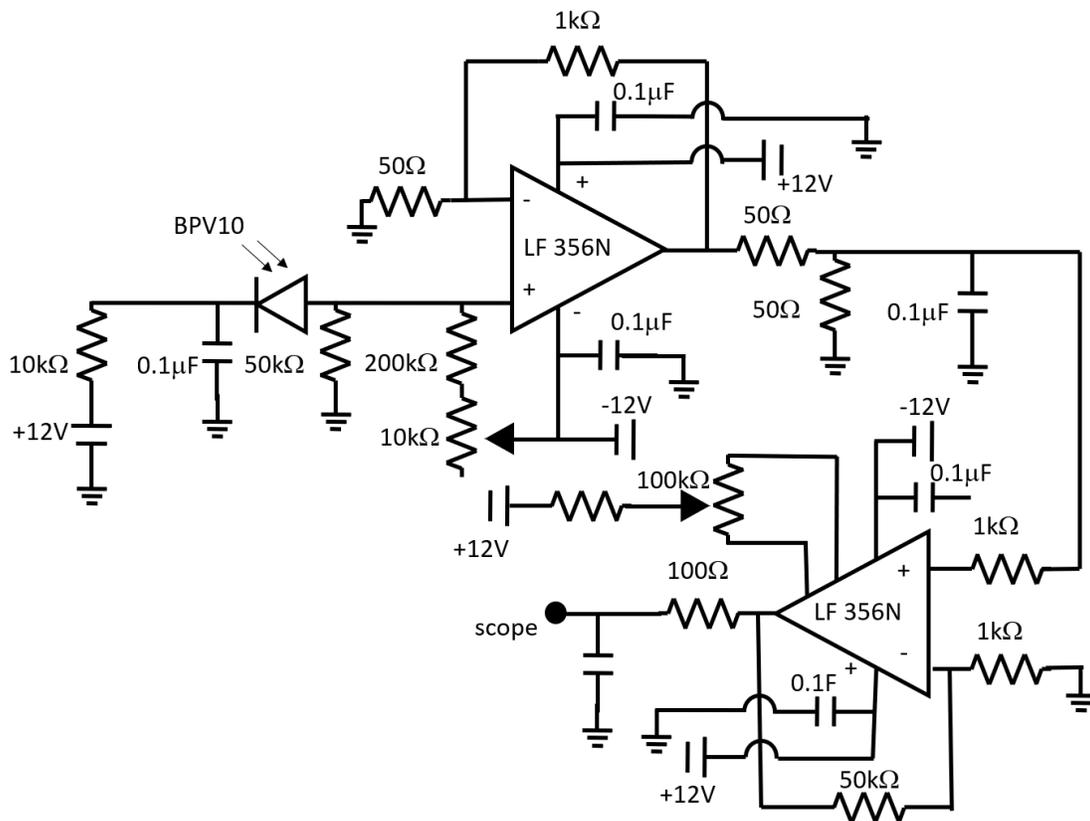


Figura 2.12: Esquema de circuito del detector.

Para las primeras etapa de desarrollo se utilizó la configuración presentada en la Figura 2.13, donde se utilizó un divisor de haz láser constituido por un vidrio

portamuestras con un espesor de 0.15 mm y los dos fotodiodos detectores. El detector ($D1$) registra la señal del láser tras pasar el divisor y el otro detector ($D2$) registra la señal del láser que atraviesa la muestra a estudiar. La señal es digitalizada por una placa Arduino Mega 2560 que cuenta con 54 entradas y salidas, de las cuales 16 son analógicas con una resolución de 10 bits. Las entradas analógicas de la placa Arduino poseen una tensión de referencia de 5.0 V que proporciona una precisión de 4.88 mV . La señal de ambos detectores se ajustó para que en exposición directa, es decir sin muestra, presenten valores cercanos a 3.0 V con una precisión relativa de 1.6% . Por otro lado, se programó la placa Arduino, utilizando el software libre Arduino IDE, para realizar el cálculo del cociente $D2/D1$ y utilizar este valor como señal del instrumento. La señal procesada por la placa Arduino se almacena en una memoria microSD en formato de texto, que luego son analizados con un algoritmo dedicado en el software Matlab (Matlab[®] versión 7.11.0.584 - R2010b).

Con esta configuración, se realizaron pruebas utilizando dos fuentes láser diferentes (Figura 2.14). Las fuentes estudiadas fueron en láser de HeNe y un láser de diodo con las características presentadas en la Tabla 2.8. Inicialmente, se determinó la estabilidad de la señal de cada una de las fuentes, utilizando uno de los detectores para registrar la intensidad del láser desde su encendido y hasta obtener señales estables en el tiempo, determinando de esta manera el tiempo de estabilización de cada fuente láser.

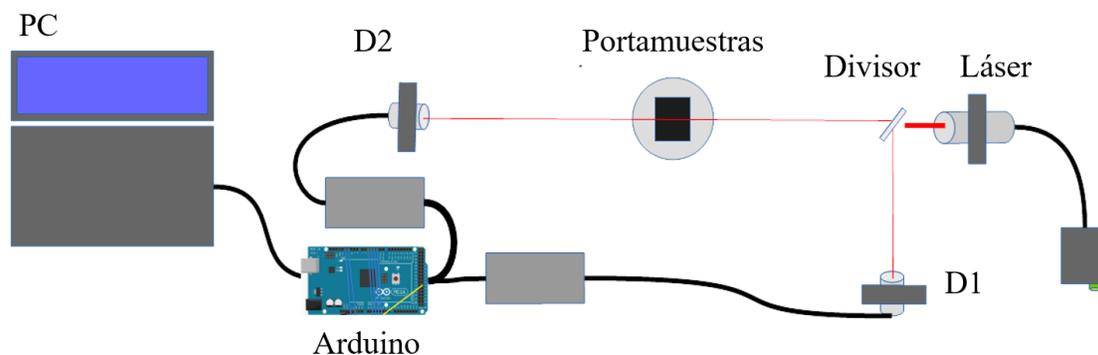


Figura 2.13: Esquema del escáner láser 1D.

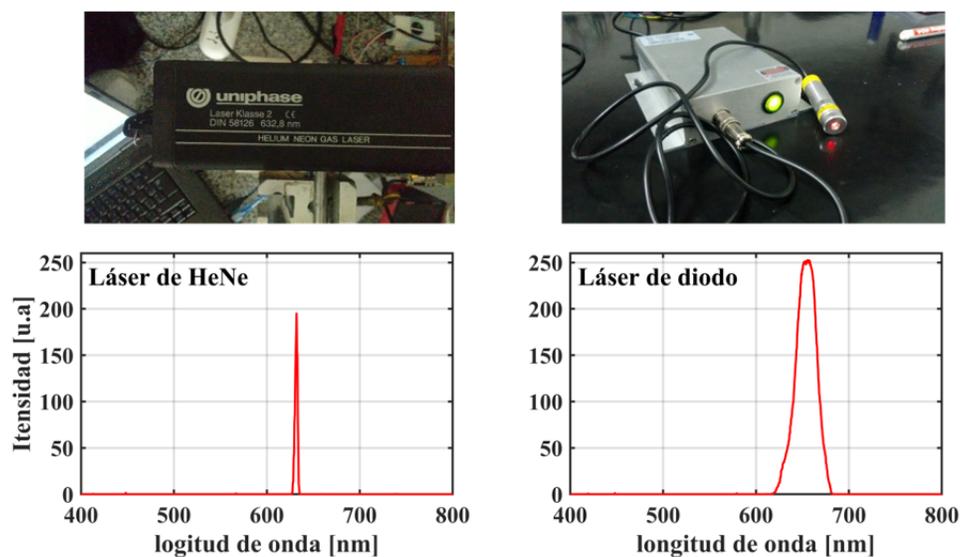


Figura 2.14: Láser de HeNe y láser de diodo con sus respectivos espectros.

Tabla 2.8: Características de las fuentes láser.

Característica	Láser HeNe	Láser de diodo
Longitud de onda	632 nm	658 nm
FWHM	3.2 nm	25.5 nm
Potencia	1 mW	250 mW
Diámetro del haz	1 mm	1 mm

Para evaluar la capacidad de los detectores construidos en la diferenciación de diferentes niveles de absorbancia en una muestra, se realizaron lecturas de diferentes concentraciones de $CuSO_4$ diluido en soluciones de H_2SO_4 (0.5 mM), ya que suele usarse habitualmente como solución de calibración en espectrofotometría [189]. Para este estudio, se utilizaron contenedores tipo B y se determinó el valor de absorbancia óptica con la ecuación 2.14, donde S y S_0 corresponden a la señal de la muestra en estudio y la señal de la muestra de agua, utilizada como referencia.

$$A = -\log_{10} \left(\frac{S}{S_0} \right) \quad (2.14)$$

Los resultados obtenidos se compararon con los obtenidos con el espectrofotómetro UV-Vis marca Shimadzu a una longitud de onda de 658 nm, que es la longitud de onda del láser utilizado. Por otro lado, se estudió la lectura de una muestra de agua a diferentes periodos de tiempo posteriores al tiempo de estabilización de la

fuentes láser de diodo, con el objetivo de determinar la repetibilidad en la medición y se compararon los resultados con mediciones de transmisión óptica realizadas en la misma muestra en periodos de tiempo similares en el espectrofotómetro UV-Vis marca UNICO respecto a la transmisión en aire. Para comparar los resultados obtenidos en ambas técnicas analíticas se normalizaron con el valor promedio respectivo de cada lectura obtenido con cada instrumento.

Además, en esta etapa se evaluó la factibilidad de utilizar el escáner láser para la lectura de PGDs. Para ello, se prepararon dosímetros de PAGAT y NIPAM y se irradiaron con diferentes valores de dosis entre 0 y 15 Gy utilizando el tubo de rayos X de LIIFAMIR[®]. Los dosímetros se analizaron utilizando el escáner láser y el espectrofotómetro UV-Vis marca UNICO. Luego, a partir de la ecuación 2.14 se calcularon y compararon las respuestas de ΔA vs dosis obtenidas por ambos métodos.

En una segunda etapa, se construyó la estructura mecánica del instrumento para proporcionarle capacidad de análisis en 2D, basada en el instrumento reportado por Gore *et al.* 1996 [116] pero con algunas modificaciones. Con especial énfasis en emplear materiales de bajo costo, se diseñó la estructura en hierro y se usaron 4 patas de hule de 2 cm con bulones para regular el nivel del instrumento y al mismo tiempo amortiguar cualquier tipo de vibraciones durante la medición. El esquema del instrumento se muestra en la Figura 2.15. A la óptica del instrumento se agregaron dos espejos y una lente plano convexa con un punto focal ubicado a 4 cm donde se posicionó el detector D2. El instrumento se diseñó con dos motores paso a paso (NEMA 17) unidos a tornillos sin fin, que permiten el movimiento vertical del portamuestras con una resolución de 40 *pasos/mm*, y un movimiento horizontal de los espejos que direccionan el haz con una resolución de 160 *pasos/mm*, permitiendo de esta manera realizar la medición de una muestra en 2D. Ambos motores se controlan desde la placa Arduino utilizando una secuencia de movimientos programados en el software Arduino IDE. La placa Arduino registra la señal de los detectores un número de veces n , determinado por el usuario, para una misma posición en la muestra, calcula el cociente $D2/D1$ para cada lectura y el valor promedio con su respectiva desviación estándar en cada posición de la muestra. Los datos se almacenan en una memoria microSD en formato de texto y se procesan con un algoritmo dedicado desarrollado en Matlab. El esquema de la configuración óptica del instrumento se presenta en la Figura 2.16, donde se indican los valores relativos de intensidad del haz al pasar por cada elemento, medidos con el detector D1 y colimando el haz incidente en el detector con una geometría circular de 1 mm de diámetro.

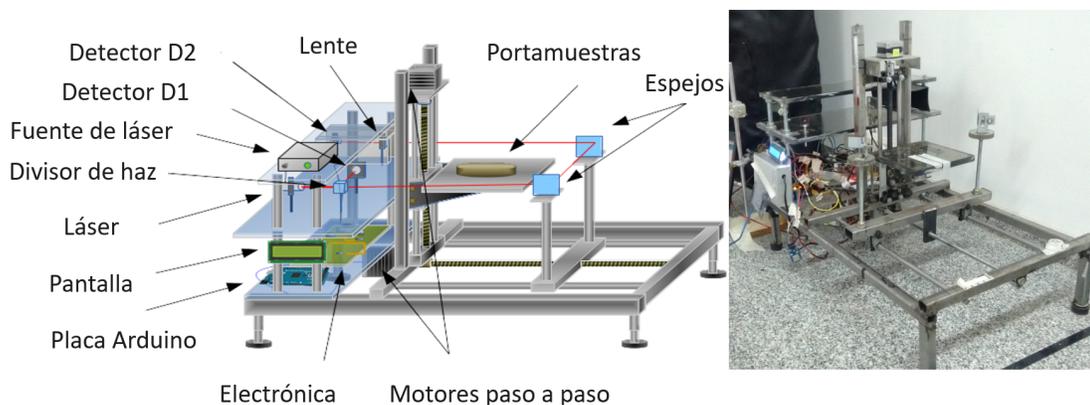


Figura 2.15: Escáner láser con capacidad 2D.

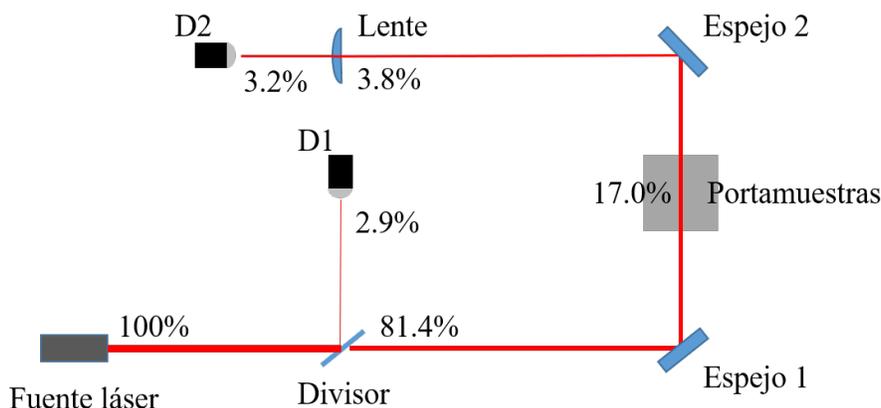


Figura 2.16: Elementos ópticos y valores relativos de intensidad de haz láser.

Para verificar si existe una dependencia entre la señal adquirida y la temperatura del circuito integrado del equipo, se incorporó un sensor de temperatura modelo KY028 conectado a la placa Arduino. Para esto, se realizaron pruebas de reproducibilidad y repetibilidad sobre la lectura de una muestra de agua, seleccionando una ROI de 6×6 píxeles de la cual se obtuvo el valor promedio y la desviación estándar de los valores registrados por D1 y D2 y el cociente $D2/D1$, junto con los valores de temperatura promedio de la electrónica en la determinación de cada ROI. De esta manera, se realizaron 5 medidas por día durante 8 días diferentes y se determinó una correlación empírica para corregir la señal registrada.

Por otro lado, se prepararon dosímetros PAGAT en contenedores tipo B, C y E para verificar la capacidad del instrumento en aplicaciones de dosimetría en gel. Los dosímetros en contenedores tipo B y C se irradiaron con el tubo de rayos X

en LIIFAMIR[®] con una SSD de 80 cm. Para los dosímetros en contenedores tipo C se utilizaron cuatro tamaños de campo (3×3 , 2×2 , 1×1 y 0.6×0.5 cm²) con valores de dosis de 5, 6, 10 y 20 Gy respectivamente. En el caso de los dosímetros en contenedores tipo B se irradiaron en dos regiones con haces de 3×0.5 cm² utilizando la técnica de caja administrando dosis de 3, 6, 12 y 20 Gy. Finalmente, el dosímetro en contenedor tipo E se irradió en un acelerador lineal clínico con dos haces diferentes de 6 MV y un tamaño de campo de 10×10 mm², entregando una dosis máxima de 5 y 2.5 Gy. Todos los dosímetros analizados por esta técnica se muestran en la Figura 2.17. Estos dosímetros se analizaron antes y después de ser irradiados utilizando el escáner láser y el equipo de transmisión óptica 2D.

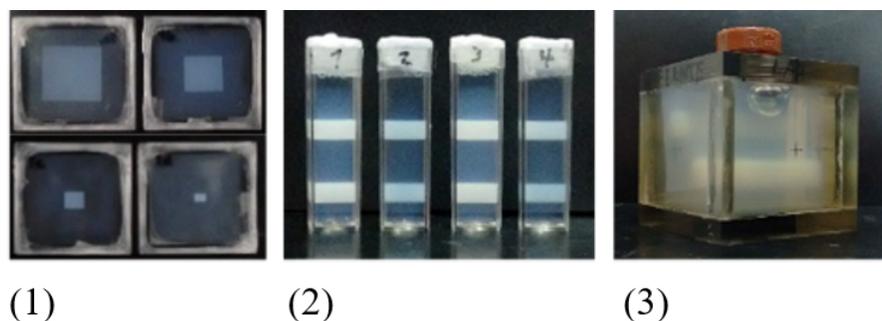


Figura 2.17: Dosímetros en contenedores tipo 1) C, 2) B, 3) E utilizados para evaluar la capacidad del escáner láser.

Se analizó el funcionamiento del instrumento con un haz de mayor calidad, utilizando uno de los dosímetros en contenedor tipo C y se compararon las respuestas 2D adquiridas utilizando el láser HeNe y el láser de diodo. Además, con el objetivo de reducir el tiempo de adquisición se compararon los resultados obtenidos con el láser de diodo variando el número n en valores de 30, 5 y 1 adquisiciones por píxel.

A partir de las imágenes de ΔOD (ver ecuación 2.4) obtenidas con el escáner láser y con el equipo de transmisión óptica 2D se analizaron los tamaños de campo registrados en los dosímetros en contenedores tipo C, se comparó la curva de respuesta de los dosímetros en contenedores tipo B y se realizó una comparación de la respuesta relativa en el dosímetro en contenedor tipo E.

Finalmente, en una tercera etapa de diseño instrumental, se mejoró la lectura de la muestra cambiando el divisor de haz original por un vidrio de $15 \times 15 \times 0.15$ mm recubierto con una capa de 20 nm de oro, y se cambiaron los espejos por espejos ópticos (con capacidad de reflejar el 75 % del haz incidente). El esquema final de la configuración óptica se presenta en la Figura 2.18. Por último, se incorporó un

recipiente con un líquido de inmersión, que permite minimizar las diferencias en el índice de refracción entre la muestra y el medio circundante. La versión final del instrumento se presenta en la Figura 2.19. Debido al cambio en la intensidad incidente en cada detector, se modificó la amplificación para registrar valores similares de señal, amplificando 51 veces la señal del detector *D1* y 101 veces la del detector *D2*.

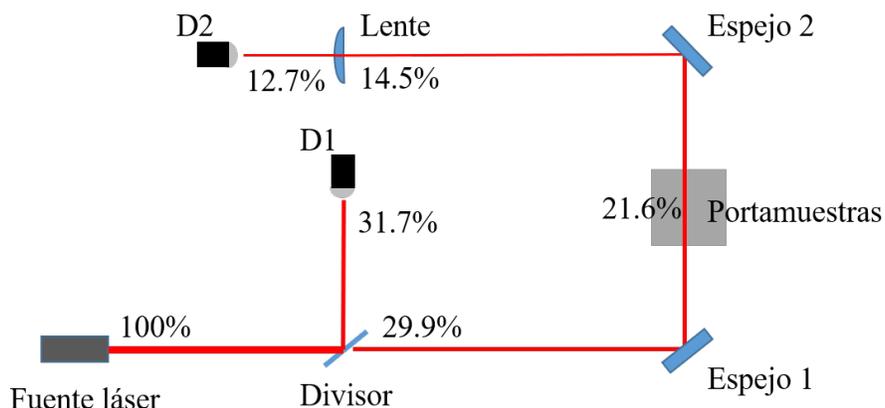


Figura 2.18: Elementos ópticos y valores relativos de intensidad de haz láser.

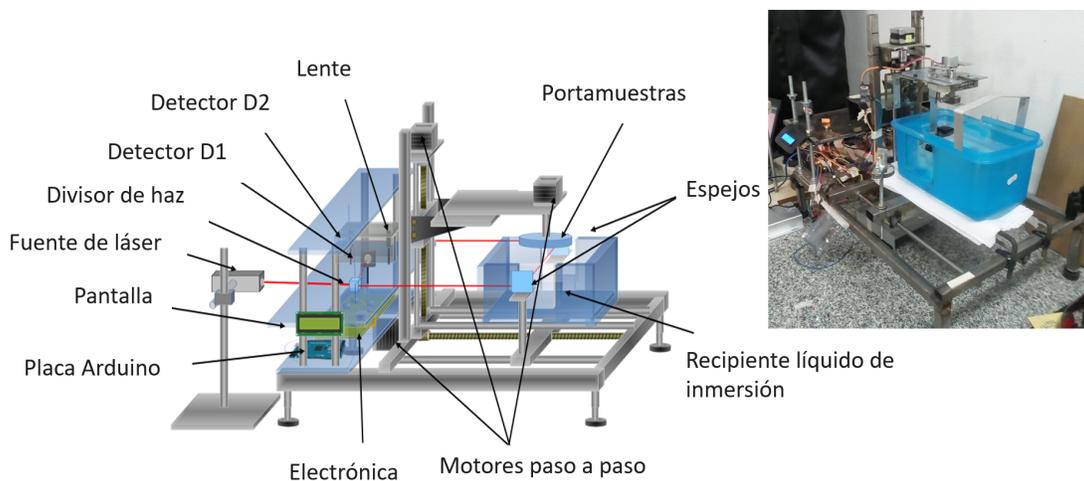


Figura 2.19: Escáner láser con capacidad 2D con dimensiones $60 \times 40 \times 52 \text{ cm}$.

Con la versión final del instrumento se analizó uno de los dosímetros en contenedores tipo C y se compararon los resultados con los análogos obtenidos con la versión anterior del instrumento. Por último, se realizó la adquisición 2D de una cara de

un dosímetro en contenedor tipo F irradiado en un acelerador lineal con haces de 6 MV simulando un tratamiento de radiocirugía estereotáctica (SRS), descrito en la sección 2.7.6. La adquisición de la distribución de dosis realizada con el escáner láser se comparó con la imagen integrada de la misma distribución de dosis obtenida por IRM, tomando como referencia la distribución de dosis generada por el TPS.

2.7. Estudios específicos

2.7.1. Efecto de polimerización durante la elaboración de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM

En los ensayos realizados en esta sección se evaluaron los efectos del THPC y de la exposición a la luz durante la preparación de los dosímetros, prestando especial atención a la polimerización previa a la irradiación. Para esto, en un primer ensayo se prepararon cuatro grupos de dosímetros NIPAM con diferentes concentraciones de THPC y con exposición a la luz visible durante su preparación. Luego se prepararon dos grupos de dosímetros NIPAM con una concentración de 10 mM de THPC con y sin exposición a la luz. En todos los casos se utilizó la composición y el método de preparación descrito por Senden *et al* [36], con una concentración de monómeros de 6 %T p/p 50 %C p/p y se utilizaron contenedores tipo B. Los dosímetros preparados con y sin exposición a la luz se irradiaron utilizando el tubo de rayos X disponible en LIIFAMIR[®] con una tasa de dosis de 340 cGy/min sin colimación, entregando dosis con valores entre 2.5 y 15 Gy. Los dosímetros se analizaron por absorbancia UV-Vis.

2.7.2. Estudio de contaminación por oxígeno durante el almacenamiento

Se propuso y estudió un método alternativo de almacenamiento de PGDs en contenedores con una atmósfera con presión positiva de nitrógeno, como solución al efecto de contaminación por oxígeno difundido a través de las paredes de los contenedores de los dosímetros. Para ello, se prepararon dosímetros NIPAM, PAGAT e ITABIS en contenedores tipo A, y se separaron en tres grupos, según las condiciones de almacenamiento previas a la irradiación, tal como se detalla en la Tabla 2.9.

Tabla 2.9: Condiciones de almacenamiento y rango de dosis de irradiación

Set	PGD	Atmósfera de almacenamiento a 4 °C	Tiempo de almacenamiento [h]	Rango de dosis [Gy]
N1	NIPAM	aire	2	0-16
N2		nitrógeno	48	0-16
N3		aire	48	0-16
P1	PAGAT	aire	2	0-16
P2		nitrógeno	48	0-16
P3		aire	48	0-26
I2	ITABIS	aire	2	25-100
I1		nitrógeno	48	25-100
I3		aire	48	25-100

Los dosímetros se irradiaron utilizando el tubo de rayos X en las instalaciones de LIIFAMIR[®] con una SSD de 80 cm y un campo colimado de $5 \times 5 \text{ cm}^2$. Tomando en cuenta la geometría de los contenedores, se estimó la dosis utilizando un cálculo numérico empírico de la tasa de dosis. Para esto, se midió la tasa de dosis a diferentes profundidades y se ajustó una función exponencial, la cual se utilizó para calcular la tasa de dosis en las dos configuraciones de irradiación utilizadas como se muestra en la Figura 2.20A y 2.20B. Se utilizó un esquema de irradiación tipo caja donde se calcularon empíricamente los pesos adecuados para cada haz incidente. Se aplicó un factor de peso de 12.5% para los haces incidentes en la configuración A y de 37.5% para los haces incidentes en la configuración B. Con esta configuración las irradiaciones se realizaron con tasas de dosis, en el centro del contenedor tipo A, con valores de $(0.73 \pm 0.003) \text{ Gy}/\text{min}$ en la configuración A y $(1.31 \pm 0.05) \text{ Gy}/\text{min}$ en la configuración B.

Paralelamente, se verificó la distribución de dosis mediante simulación MC utilizando el código PENELOPE. Para esto se empleó la geometría de irradiación ya descrita y el espectro incidente de 44 kVp que se muestra en la Figura 2.20C determinado con el detector Amptek[®] ubicado en la misma posición que los dosímetros. El espectro se utilizó como entrada en las simulaciones MC con el fin de definir las energías iniciales de los fotones para cada caso experimental. Luego, se simuló un haz incidente rectangular de $12 \times 40 \text{ mm}$ con una SSD de 800 mm, muestra de $10 \times 5 \times 40 \text{ mm}^3$ y 1×10^9 partículas primarias para cada configuración. Los parámetros de simulación de PENELOPE se fijaron en los valores por defecto, es decir: $C1 = C2 = 0.1$ y $WCC = WCR = 5 \text{ keV}$. A partir de la distribución de dosis simulada se analizó un corte central transversal de la geometría del contenedor y se normalizó al valor de dosis en un área central del corte de $1 \times 1 \text{ mm}^2$, a fin de simplificar la comparación de los gradientes de dosis dentro de las muestras.

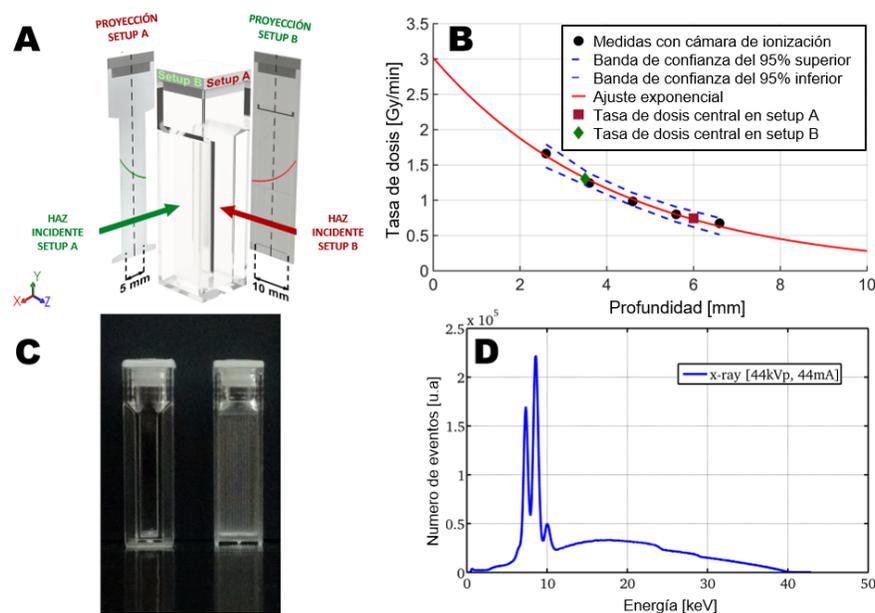


Figura 2.20: A) Esquema de las diferentes configuraciones de irradiación para estimar la dosis y la distribución de dosis en las muestras. B) Tasa de dosis medida y ajuste exponencial para las dos configuraciones de irradiación. C) Frente y lado izquierdo de los dosímetros. D) Espectro de rayos X adquirido y corregido (ánodo de W, 44 kVp y 44 mA), utilizado como entrada para las simulaciones MC).

Finalmente se analizó la sensibilidad de cada grupo de dosímetros irradiado con diferentes valores de dosis, mediante absorbancia UV Visible, resonancia magnética, transmisión óptica 2D y espectrometría Raman.

2.7.3. Caracterización del sistema dosimétrico ITABIS

En esta sección se presentan las características particulares del estudio del dosímetro ITABIS. A diferencia de las metodologías presentadas anteriormente, en este estudio se modificó la concentración total de monómeros ($\%T$ p/p) manteniendo una concentración relativa del entrecruzante ($\%C$ p/p) constante, como se presenta en la Tabla 2.10. Además, se analizó el efecto de la presencia de oxígeno durante la preparación, para ello se burbujeó N_2 (> 99.999 %) durante el proceso de mezcla de los monómeros y la preparación se llevó a cabo en un recipiente sellado.

Los dosímetros se irradiaron con el tubo de rayos X en LIIFAMIR[®], con una tasa de dosis de 298 cGy/min sin colimación. Por último, se estudió la dependencia de la respuesta del dosímetro a la tasa de dosis utilizando una concentración de 4.6 $\%T$

p/p 34 %C p/p y tasas de dosis de 298, 226 y 158 cGy/min .

Tabla 2.10: Métodos de preparación de dosímetros ITABIS.

%T p/p	%C p/p	Método	Estudio
3.0	34.0	Estándar	Efecto del %T
4.0	34.0	Estándar	Efecto del %T
4.6	34.0	Estándar	Efecto del %T
4.6	34.0	En atmósfera de N_2	Efecto de oxígeno
5.2	34.0	Estándar	Efecto del %T

2.7.4. Modificación de la matriz de gelatina para PGDs modificados con sales inorgánicas

Para estudiar el efecto de la incorporación de sales inorgánicas, primero se seleccionaron las sales de acuerdo al radio iónico y a su efecto sobre la estructura del agua de sus iones [190]. De esta forma, se decidió utilizar $MgCl_2$, $CaCl_2$, y $MnCl_2$ debido a su mayor capacidad para formar estructuras con las moléculas de agua (Figura 2.21). La incorporación de las sales inorgánicas en el dosímetro PAGAT se llevó a cabo sustituyendo el agua por una solución de la sal correspondiente con una concentración de 1 M, y siguiendo el protocolo de preparación descrito en la sección 2.1.1,

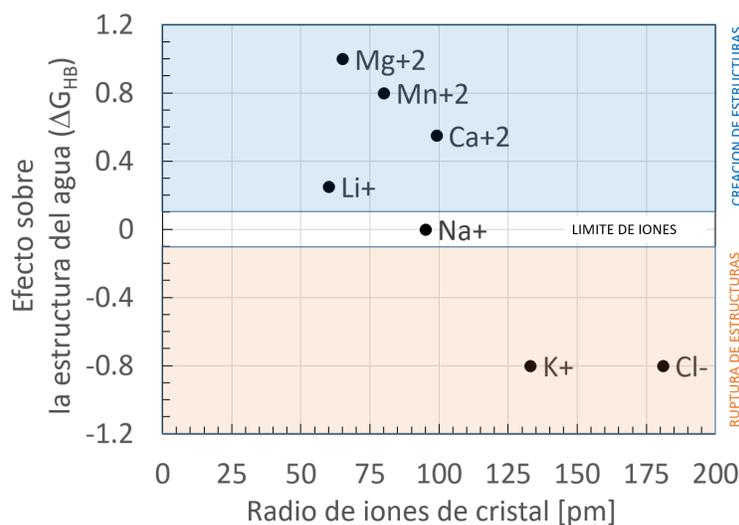


Figura 2.21: Efecto sobre la estructura del agua vs radios iónicos de cristales.

Para el estudio de la modificación de la matriz de gelatina mediante la incorporación del entrecruzante químico glutaraldehído (GTA, 50 % p/p), se utilizó el

protocolo descrito anteriormente con la siguiente modificación: GTA se incorporó 1 *min* después de THPC y 1 *min* previo al llenado de los contenedores. Luego del llenado, se mantuvieron los dosímetros a temperatura ambiente durante 30 *min* para facilitar la reacción de GTA con gelatina y luego se almacenaron a 4 °C. Un grupo de dosímetros estándar de PAGAT se almacenaron a 35 °C hasta su irradiación para evitar la gelificación del mismo y servir como material de referencia en el estudio, identificado como PAGAT(Liq). La Tabla 2.11 resume las diferentes concentraciones y materiales utilizados en este estudio, en el que todos los materiales se usaron en contenedores tipo A y C.

Tabla 2.11: Composición de dosímetros para el estudio de incorporación de sales inorgánicas.

Grupo	PGD	Sal inorgánica	Concentración de GTA (%p/v)
P1	PAGAT	–	–
P2	PAGATMg	$MgCl_2$	–
P3	PAGATCa	$CaCl_2$	–
P4	PAGATMn	$MnCl_2$	–
P5	PAGAT(Liq)	–	–
G1	PAGAT+GTA26	–	0.26
G2	PAGAT+GTA15	–	0.15
G3	PAGAT+GTA8	–	0.08
PG1	PAGATMg+GTA26	$MgCl_2$	0.26
PG2	PAGATMg+GTA15	$MgCl_2$	0.15
PG3	PAGATMg+GTA8	$MgCl_2$	0.08

Una vez preparados los dosímetros, se evaluaron las propiedades mecánicas de los diferentes materiales sin irradiar utilizando el método descrito en la sección 2.3.6. Luego, los dosímetros se irradiaron con el tubo de rayos X en LIIFAMIR[®], con una distancia SSD de 80 *cm*. Para los dosímetros en contenedores tipo A se utilizó un campo colimado de 5 × 5 *cm* y una técnica de irradiación tipo caja como la descrita en la sección 2.7.2, con una tasa de dosis de 100 *cGy/min*. Todas las irradiaciones se realizaron por triplicado y a una temperatura controlada de 25 °C. En el caso de los dosímetros en contenedores tipo C, la irradiación se llevó a cabo usando un colimador circular de 15 *mm* de diámetro y con una tasa de dosis de 120 *cGy/min*. La dosis administrada en cada dosímetro se definió para tener respuestas similares. Por lo tanto, los dosímetros PAGAT fueron irradiados con una dosis de 10 *Gy* y los PGDs que contenían sales inorgánicas con o sin entrecruzamiento con GTA con una dosis de 5 *Gy*. Luego de la irradiación se comparó la variación en sensibilidad (VS) de cada material, calculada con la ecuación 2.15 a partir de los valores de sensibilidad (S)

obtenidos por absorbancia UV-vis, utilizando como referencia el valor de sensibilidad del dosímetro PAGAT.

$$VS = \frac{S_{Test} - S_{ref}}{S_{ref}} \quad (2.15)$$

Se evaluó la estabilidad temporal y espacial de los dosímetros en contenedores tipo C a partir de imágenes adquiridas mediante transmisión óptica 2D utilizando un filtro centrado en 580 nm. Las imágenes se adquirieron previo a la irradiación y a diferentes tiempos después de la misma hasta un periodo máximo de 48 h. Tras obtener las imágenes de $\Delta OD(i, j, t)$ se seleccionó una ROI de 75×75 píxeles ($2.163 \times 2.163 \text{ cm}^2$) excluyendo los bordes del dosímetro y se calcularon mapas de variación de distribución temporal (TVD) con la ecuación 2.16. De esta manera fue posible evaluar los cambios en la respuesta de los dosímetros a lo largo del tiempo. Para cuantificar los cambios, se generaron histogramas para cada TDV y se ajustaron mediante con una función de distribución lognormal (ecuación 2.17). El valor de la media de esta distribución, calculado mediante la ecuación 2.18, está relacionada con la estabilidad temporal del sistema dosimétrico. Este valor se reportó con su respectiva desviación estándar obtenida mediante la ecuación 2.19.

$$TVD(i, j, t) = \frac{\Delta OD_{ROI}(i, j, t)}{\Delta OD_{ROI}(i, j, 0)} \quad (2.16)$$

$$f(x; \mu, \sigma) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma x} e^{-[\ln(x)-\mu]^2/(2\sigma^2)} \quad (2.17)$$

$$\text{media} = e^{(\mu + \frac{\sigma^2}{2})} \quad (2.18)$$

$$sd = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{(e^{\sigma^2} - 1) e^{2\mu + \sigma^2}} \quad (2.19)$$

Por otro lado, para analizar la estabilidad espacial de los diferentes dosímetros se utilizó un método de umbral [191], donde se seleccionó un valor mínimo de ΔOD sobre la zona irradiada en la imagen de $\Delta OD_{ROI}(i, j, 0)$ como valor umbral. Este método dio como resultado mapas binarios $I(i, j, t)$ a partir de los cuales se obtuvieron mapas de variación de distribución espacial (SDV) utilizando la ecuación 2.20. Finalmente, se cuantificó el cambio en la SVD evaluando la proporción de SVD que difiere de la muestra justo después de irradiar, como se expresa en la ecuación 2.21.

$$SDV(i, j, t) = | I(i, j, t) - I(i, j, 0) | \quad (2.20)$$

$$\Delta SD = \frac{\text{Número de píxeles con valor} = 1}{\text{Número total de píxeles}} \times 100 \quad (2.21)$$

2.7.5. Estudio de factibilidad de PGDs en estudios de refuerzo de dosis con infusión de materiales de alto número atómico

Para evaluar la capacidad del uso de PGDs como el PAGAT en estudios de refuerzo de dosis por incorporación de elementos de alto número atómico como Gd, se prepararon dosímetros PAGAT modificados con la incorporación de Gd en diferentes concentraciones, a partir de una solución comercial de Gadodiamida (Omniscan[®]). Para esto, se utilizó el protocolo de elaboración descrito en la sección 2.1.1, sustituyendo una parte del agua por el equivalente en peso de la solución de Gadodiamida, tal como se muestra en la Tabla 2.12. En todos los casos se utilizaron contenedores tipo B, con concentraciones de 68 y 138 *mM* de Gd que se encuentran dentro del rango de concentraciones reportados por otros autores [101, 192].

Tabla 2.12: Composición de PAGAT modificado con Gd.

Componente	Proveedor y características	PAGAT	
		Gd (68 <i>mM</i>)	Gd (138 <i>mM</i>)
Agua	Milli-Q	75.36 % p/p	61.89 % p/p
Gadodiamida	Omniscan [™]	13.48 % p/p	26.95 % p/p
Gelatina de piel de cerdo	FLUKA, 300 Bloom,	5.00 % p/p	5.00 % p/p
N, N'metilenbisacrilamida (BIS)	Sigma Aldrich [®] , 99 %	3.00 % p/p	3.00 % p/p
Acilamida (AAm)	Sigma Aldrich [®] , 99 %	3.00 % p/p	3.00 % p/p
Cloruro de tetrakis(hidroximetil) fosfonio (THPC)	FLUKA, solución al 80 % en agua	0.18 % p/p ó 10 <i>mM</i>	0.18 % p/p ó 10 <i>mM</i>

Inicialmente, se evaluó el efecto de Gd sobre la respuesta y la estabilidad temporal del PAGAT comparando ambos parámetros en dosímetros con concentraciones de 0 y 138 *mM*. Para esto, los PGDs se irradiaron con el tubo de rayos X a 44 *kVp* y una tasa de 308 *cGy/min* entregando dosis entre 3 y 17 *Gy*. La lectura de los dosímetros se realizó mediante absorbancia óptica en el rango de 400 a 700 *nm*. Para comparar los resultados se analizó la sensibilidad de los diferentes materiales, calculada como el valor de la pendiente entre 0 y 9 *Gy*. La estabilidad temporal se analizó comparando la respuesta obtenida a 540 *nm* a los 2 min, 24 *h* y 48 *h* después de la irradiación.

Luego, para evaluar la capacidad del material para detectar el refuerzo de dosis debido a la presencia de Gd, se compararon las respuestas de dosímetros de PAGAT con concentraciones de 0, 68 y 138 mM de Gd tras ser irradiados con espectros con energías por debajo y por arriba del borde de absorción de Gd a 50.24 keV . Para la irradiación por debajo del borde de absorción se utilizó el tubo de rayos X de LIIFAMIR[®] con una configuración de 50 kV , 15.6 mA y una SSD de 120 cm . En el caso de la irradiación por arriba del borde de absorción se utilizó un tubo de rayos X modelo EVO XPO marca YXLON (Cleveland, Estados Unidos) disponible en las instalaciones de LAFAM, con una configuración de 160 kV , 6.5 mA , SSD de 30 cm y un filtro compuesto por 4 mm de $AlMg_3$, 1 mm de Y y 1 mm de In. A modo de verificación se adquirieron los espectros de los haces incidentes utilizando el detector XR-100CdTe Amptek. La tasa de dosis empleada en ambos equipos fue de 11 cGy/min con el fin de eliminar cualquier efecto de dependencia con la tasa de dosis, y se utilizaron dosis con valores en el rango de 1 a 7 Gy . La lectura fue realizada mediante absorbancia UV-visible y los valores de sensibilidad se obtuvieron como se indicó en la sección 2.3.1.

2.7.6. Experimentos de aplicación clínica

Para validar la capacidad de los PGDs de registrar distribuciones de dosis complejas y con energías típicas de radioterapia, se realizaron dos ensayos de aplicación clínica, uno para verificar la distribución de dosis en un tratamiento de radiocirugía estereotáctica de cuerpo (SRBT) y otro para un tratamiento de radiocirugía estereotáctica (SRS).

Para el estudio del tratamiento de SBRT, se verificó la distribución de dosis absorbida en un tratamiento de un tumor metastásico en una vértebra de un paciente específico, con distribuciones de dosis con altos gradientes y con la precisión necesaria para un tratamiento cercano a la médula ósea donde se debe minimizar la dosis entregada en esa región y preservar la integridad de la médula. Para ello, se prepararon dos dosímetros PAGAT en contenedores tipo F, donde uno se utilizó para la calibración del dosímetro y el otro para la verificación del tratamiento. El dosímetro de calibración se irradió con 4 campos paralelos de $3 \times 3 \text{ cm}^2$ con un haz de 6 MV y una tasa de 1200 cGy/min , y de esta manera se obtuvieron cuatro distribuciones de dosis en profundidad como se presenta en la Figura 2.22. Luego, utilizando el tensor de distribución de dosis calculada con el TPS se obtuvieron cuatro curvas de calibración de dosis vs profundidad. Para esto, se seleccionó una ROI de 5×5

píxeles centrada en cada plano x, z , y se calculó el valor promedio y su desviación estándar. El mismo método se aplicó con el tensor de R2 calculado a partir de la lectura por resonancia magnética del PGD irradiado obteniendo cuatro curvas de R2 vs profundidad. Con ambas curvas se obtiene la curva de calibración Dosis vs. R2 del PGD que se utiliza para interpretar la distribución de dosis en el tratamiento correspondiente.

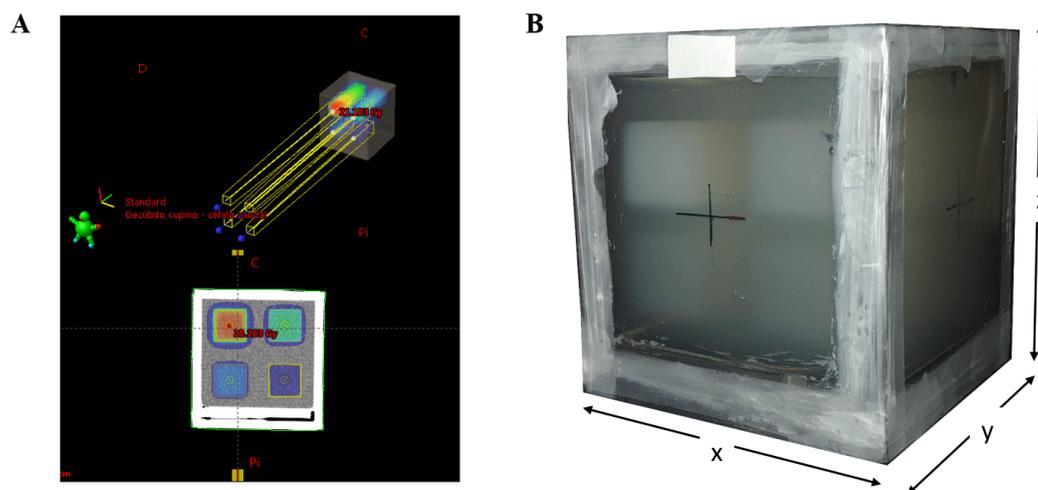


Figura 2.22: A) Esquema de irradiación de dosímetro de calibración obtenido del sistema de planificación Eclipse de Varian. B) Dosímetro de calibración irradiado.

Para el tratamiento del paciente se planificó una dosis total de 36 Gy distribuida en tres fracciones, con una técnica de arcoterapia volumétrica modulada o VMAT compuesta por cuatro arcos dinámicos de 348° con haces de 6 MV sin filtro aplanador (6XFFF), y con una tasa de dosis variable entre 1000 y 1400 cGy/min. El dosímetro de verificación se irradió en las mismas condiciones planificadas para el tratamiento (Figura 2.23) pero con un valor de dosis en la vertebra de 6.5 Gy para evitar la saturación del dosímetro. El tensor de R2 obtenido tras la lectura por resonancia magnética se procesó utilizando la curva de calibración, generando un tensor de dosis y se lo comparó con el tensor obtenido por el TPS, ya sea mediante la comparación de los histogramas de cada tensor o por la prueba de índice gamma en 3D con parámetros $DD = 2\%$ y $DTA = 3\text{ mm}$.

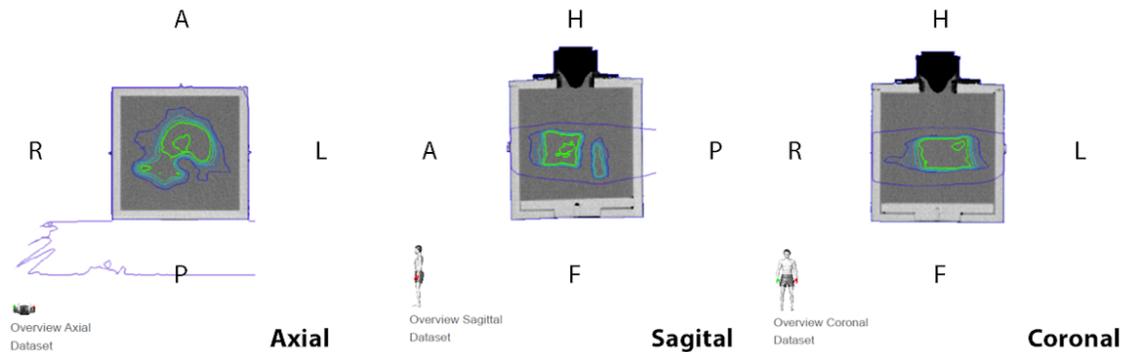


Figura 2.23: Esquema de irradiación del dosímetro de verificación obtenido con el TPS Elements de BrainLab.

Para el caso del tratamiento SRS se realizó la verificación de un tratamiento hipotético de 5 blancos esféricos, 4 de ellos con diámetros de 1 *cm* y uno con un diámetro de 0.5 *cm*, con dosis en los blancos de 20, 18, 14, 12.5, y 8.5 *Gy*. Para ello, se prepararon dos dosímetros PAGAT en contenedores tipo F modificados con 0.15 %*p/v* de GTA, con el objeto de reducir la sensibilidad del PAGAT y obtener un mayor rango dinámico. Para la calibración del PGD se aplicó el mismo método descrito para el caso de SBRT, pero con una tasa de 600*cGy/min*. El plan de tratamiento consistió en una técnica VMAT compuesta por 5 arcos en dos sentidos (Figura 2.24) con tasas de dosis entre 280 y 800 *cGy/min*. El dosímetro fue caracterizado por resonancia magnética por imagen. Los tensores de dosis obtenidos en el TPS y el PGD fueron comparados mediante la prueba de índice gamma en 3D considerando un umbral mínimo del 10 % de la dosis máxima global y diferentes valores de DD y DTA.

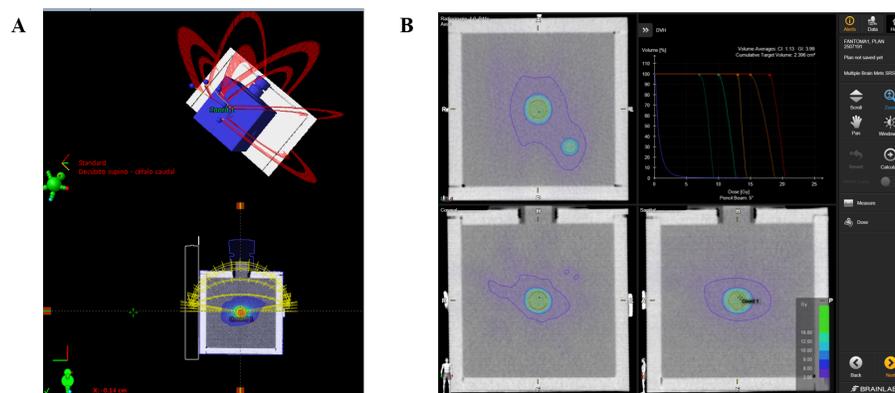


Figura 2.24: A) Esquema de los arcos dinámicos propuesto en el plan de tratamiento. B) Cálculo de dosis obtenido con el TPS Elements de BrainLab.

Capítulo 3

Resultados y Discusión

3.1. Optimización de la preparación y almacenamiento de PGDs

En esta sección se presenta los resultados más relevantes de la primera etapa de esta tesis, cuyo objetivo fue la optimización de la preparación y almacenamiento de los sistemas dosimétricos NIPAM y PAGAT.

3.1.1. Efecto de polimerización durante la elaboración de sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM

Durante las primeras preparaciones del sistema dosimétrico NIPAM, siguiendo el método de preparación descrito por Senden *et al.* 2006 [36], se observó que tras agregar THPC y agitar la solución del material sensible a 37 °C por 15 *min* y sin protegerlo de la exposición a la luz, se producía un cambio óptico en el material. El mismo, dejó de ser translúcido, indicando la polimerización de parte del material sensible. El efecto fue observado únicamente tras agregar THPC, esto sugiere que la polimerización observada probablemente fue inducida o favorecida por dicho antioxidante.

Para verificar esta hipótesis se realizó una evaluación de la relación entre la concentración de THPC y el efecto de polimerización previa a la irradiación. Para esto, se elaboraron cuatro grupos de dosímetros NIPAM, con concentraciones de THPC de 5, 10, 20 y 50 *mM*.

Los valores promedio de absorbancia del dosímetro sin irradiar se muestran en la

Figura 3.1, donde se observa que a mayor concentración de THPC la absorbancia es mayor, indicando que existen reacciones de polimerización previa a la irradiación del dosímetro que dependen de la concentración de THPC. Llegando a casos donde el material tiene un valor de absorbancia que supera la saturación de la técnica espectroscópica, como sucede en el material con una concentración de THPC de 50 mM .

Para evaluar el efecto de la exposición a la luz, se prepararon dos grupos de dosímetros NIPAM con y sin exposición a luz visible durante su preparación y almacenamiento. Se midió la absorbancia de los dosímetros antes y después de irradiar tras 2 h de su elaboración.

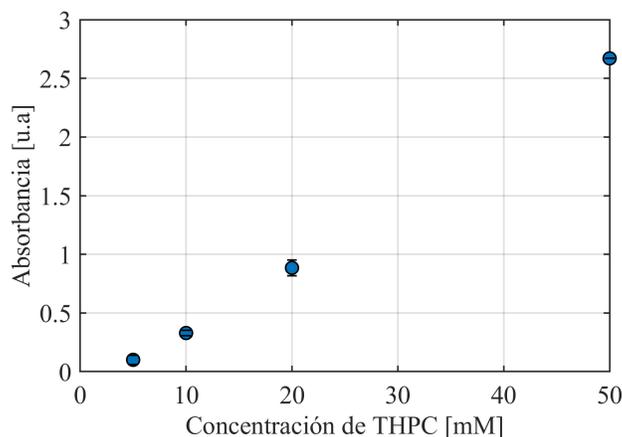


Figura 3.1: Absorbancia de dosímetros NIPAM sin irradiar a 540 nm 5 h después de su elaboración.

La Figura 3.2a muestra el valor promedio y la desviación estándar de las medidas de absorbancia, de los dosímetros sin irradiar de ambos grupos. Como se puede observar, la exposición a la luz tiene un efecto no despreciable sobre el efecto de polimerización previa a la irradiación en el sistema dosimétrico NIPAM. Además, la diferencia en las desviaciones estándar de cada caso, indica que los valores de absorbancia de los dosímetros elaborados con exposición a la luz presentan una baja reproducibilidad, en comparación con los elaborados en ausencia de luz. Por otro lado, en la Figura 3.2b se presenta la respuesta de ΔA vs. dosis de ambos grupos de dosímetros. Se puede observar, que el grupo al que se protegió de la exposición a la luz presenta una respuesta con mejor linealidad.

Los resultados obtenidos sugieren que hay una sinergia entre el efecto de THPC y la exposición a la luz, que produce una polimerización en el material previa a la irra-

diación, elevando el valor de absorbancia del mismo en un orden de magnitud. Estos resultados se corresponden con las observaciones realizadas por Maryanski *et al.* 1994 [18] y Sedaghat *et al.* 2011 [71] que sugieren que en los PGDs basados en AAm con baja concentración de oxígeno, puede iniciarse la polimerización del material sensible por diferentes mecanismos tales como calor, luz o impurezas de radicales libres en la gelatina. En este caso, puede concluirse que el THPC induce un ambiente de baja concentración de oxígeno disuelto en la solución, lo que permite la iniciación de la reacción de polimerización del material sensible por mecanismos como la exposición a la luz visible.

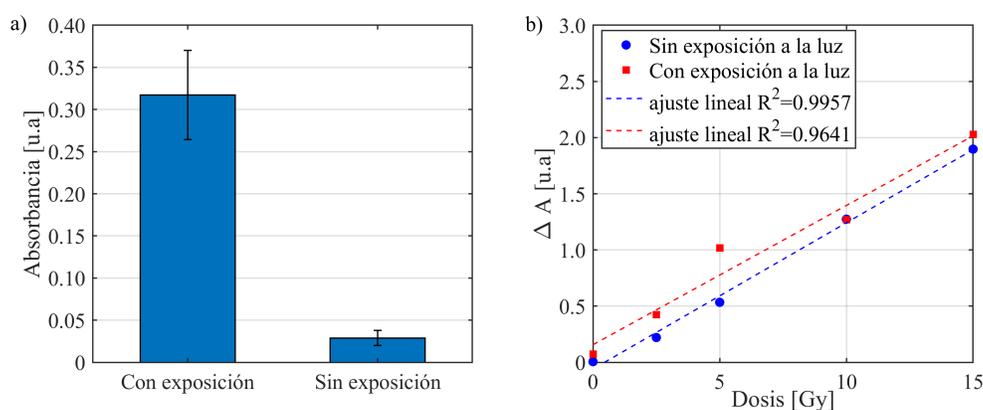


Figura 3.2: a) Absorbancia promedio a 540 nm de dosímetros NIPAM sin irradiar en ausencia y presencia de luz durante la preparación y almacenamiento. b) Respuesta de ΔA vs. dosis de los dosímetros NIPAM preparados en ausencia y presencia de luz.

Por otro lado, en los dos trabajos previamente mencionados ambos autores reportaron que el material con una polimerización previa a la irradiación no pierde sensibilidad. Ambos autores utilizaron resonancia magnética como método de lectura, y lo que observaron fue un aumento en los valores de R_2 tanto en el material sin irradiar como en todo el rango de dosis. Los resultados reportados en el presente trabajo sugieren que la presencia de una polimerización previa a la irradiación reduce el rango útil de la medición de dosis. Por un lado, esto ocurre porque está limitada por el valor de saturación de la técnica de medición, y por otro, parte del material sensible ya ha sido consumido antes de ser irradiado el dosímetro. Además, la respuesta de los dosímetros presentan menos reproducibilidad, por lo que las curvas de calibración obtenidas resultan más imprecisas.

A partir de estos resultados la concentración de THPC en los PGD se estableció con un valor fijo de 10 mM. Además, se propuso un protocolo de elaboración en el que se

evita la exposición a la luz visible durante la preparación y almacenamiento previo a la irradiación, y en el que tras agregar THPC el tiempo de mezcla a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ se redujo a 2 min con en fin de dificultar cualquier posible reacción de polimerización inducida por temperatura como ha sido sugerido por otros autores [18, 71]. Estos cambios permitieron disminuir la posibilidad de una polimerización previa a la irradiación y obtener un PGD con mayor reproducibilidad con un valor de absorbancia bajo en el dosímetro sin irradiar. Esto permitió contar con un rango útil en el método de absorbancia UV visible de 0.02 a 2.00 *u.a.*

3.1.2. Efecto de contaminación por oxígeno durante el almacenamiento

El contenido de oxígeno que se incorpora a través de las paredes de los contenedores de los PGDs durante su almacenamiento puede afectar la respuesta de estos sistemas dosimétricos. Se estudió como solución alternativa el almacenamiento de los dosímetros dentro de una atmósfera con presión positiva de nitrógeno. El resultado de este estudio en PGDs de NIPAM (N), PAGAT (P) e ITABIS (I), se presenta en las Figuras 3.3 y 3.4. En dichas figuras se muestra la respuesta obtenida mediante absorbancia UV-visible y resonancia magnética de los diferentes PGDs almacenados en tres condiciones diferentes, tales como aquellos almacenados en presencia de aire durante 2 h y 48 h , y los almacenados en atmósfera de nitrógeno durante 48 h . Como se puede observar, los dosímetros almacenados durante 48 h en una atmósfera de nitrógeno presentan una respuesta muy similar a los irradiados sólo 2 h después de su preparación (Figura 3.3). Se obtuvieron valores de sensibilidad y dosis mínima detectable (D_{md}) a partir del ajuste lineal efectuado sobre cada grupo de dosímetros. Estos resultados dependen del método de lectura y de las condiciones de almacenamiento, los mismos se presentan en la Tabla 3.1. Las incertezas observadas corresponden al error propagado con un 95 % de confianza. Como se puede observar, para los dosímetros NIPAM y PAGAT, los valores de sensibilidad y D_{md} de los dosímetros almacenados por 48 h en nitrógeno son muy similares a los almacenados por 2 h en aire. Por el contrario, los dosímetros almacenados por 48 h en aire presentan una pérdida significativa de sensibilidad, que en promedio es de un 38 %, y además presentan un aumento en la dosis mínima detectable, lo que conlleva una disminución en la eficiencia del dosímetro para dosis $\leq 5\text{ Gy}$ para el caso de NIPAM y $\leq 10\text{ Gy}$ en el caso de PAGAT. Además, la incerteza de los dosímetros se ve fuertemente aumentada debido al efecto de oxígeno.

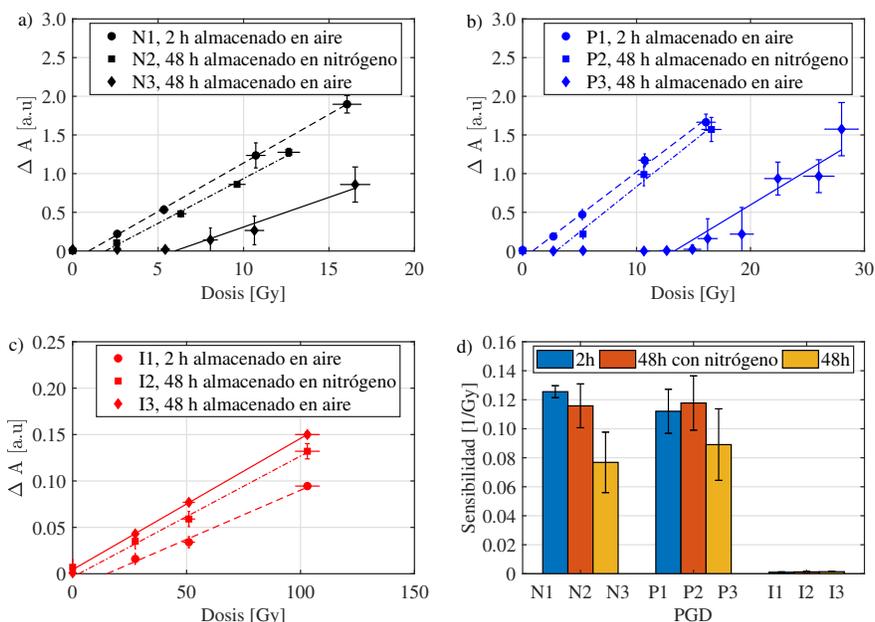


Figura 3.3: Curvas de caracterización de ΔA vs. dosis para (a) NIPAM y (b) PAGAT e (c) ITABIS, con condiciones de almacenamiento diferentes. (d) Sensibilidad dosimétrica de los diferentes PGDs almacenados en condiciones diferentes.

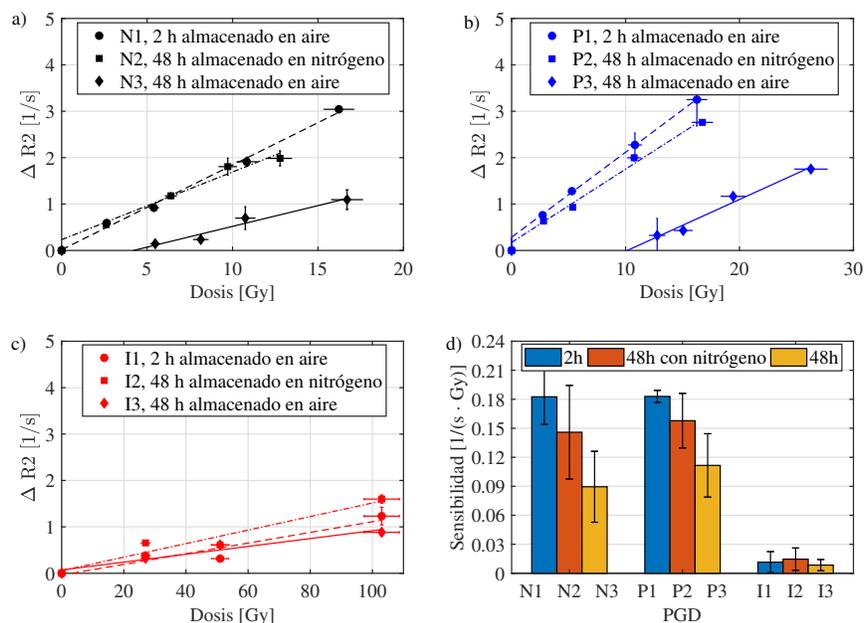


Figura 3.4: Curvas de caracterización de cambio de R2 vs dosis para (a) NIPAM, (b) PAGAT e (c) ITABIS con condiciones de almacenamiento diferentes. (d) Sensibilidad dosimétrica de los diferentes PGDs almacenados en condiciones diferentes.

La tendencia descrita para los dosímetros NIPAM y PAGAT no se observó en los dosímetros ITABIS, tal como puede apreciarse en los resultados de la Tabla 3.1, donde no existen diferencias significativas en los valores de sensibilidad bajo las diferentes condiciones de almacenamiento. Para obtener una respuesta similar a otros PGDs, el dosímetro ITABIS requiere del uso de dosis más altas como se muestran en la sección 3.2. Por lo que en este rango de dosis y posiblemente debido a la baja reactividad de los monómeros, no es posible observar el efecto de oxígeno con los métodos de lectura utilizados.

Tabla 3.1: Indicadores cuantitativos del efecto de oxígeno en el análisis de los diferentes PGDs

Grupo	Sensibilidad (óptica) [Gy^{-1}]	D_{md} (óptica) [Gy]	Sensibilidad (IRM) [$Gy^{-1}s^{-1}$]	D_{md} (IRM) [Gy]
N1	$(1.26 \pm 0.10) \times 10^{-1}$	(0.9 ± 0.9)	$(1.83 \pm 0.28) \times 10^{-1}$	(0.2 ± 1.6)
N2	$(1.15 \pm 0.16) \times 10^{-1}$	(1.9 ± 1.2)	$(1.45 \pm 0.48) \times 10^{-1}$	(0.0 ± 2.9)
N3	$(0.77 \pm 0.22) \times 10^{-1}$	(6.0 ± 3.5)	$(0.89 \pm 0.66) \times 10^{-1}$	(4.2 ± 4.9)
P1	$(1.12 \pm 0.16) \times 10^{-1}$	(0.9 ± 1.4)	$(1.82 \pm 0.15) \times 10^{-1}$	(0.0 ± 0.9)
P2	$(1.18 \pm 0.19) \times 10^{-1}$	(2.9 ± 1.8)	$(1.57 \pm 0.28) \times 10^{-1}$	(0.0 ± 1.8)
P3	$(0.89 \pm 0.26) \times 10^{-1}$	(13.3 ± 6.9)	$(1.11 \pm 0.46) \times 10^{-1}$	(10.0 ± 8.9)
I1	$(0.0011 \pm 0.0003) \times 10^{-1}$	(15.0 ± 18.9)	$(0.12 \pm 0.13) \times 10^{-1}$	(63.8 ± 74.1)
I2	$(0.0013 \pm 0.0003) \times 10^{-1}$	(2.7 ± 14.5)	$(0.14 \pm 0.14) \times 10^{-1}$	(2.3 ± 66.9)
I3	$(0.0014 \pm 0.0003) \times 10^{-1}$	(0.1 ± 1.4)	$(0.075 \pm 0.05) \times 10^{-1}$	(0.9 ± 47.0)

Estos resultados muestran claramente una dependencia de la respuesta de los dosímetros NIPAM y PAGAT a las condiciones de almacenamiento. Sin embargo, se debe destacar que los resultados obtenidos mediante los métodos utilizados simplifican un escenario en las muestras que es más complejo. Si bien los mismos proporcionan información de los cambios de respuesta globales, no hay una distribución homogénea de la polimerización en los dosímetros debido a la incorporación de oxígeno a través de las paredes. Por lo tanto, es de esperar que la concentración de oxígeno en las regiones cercanas a las paredes sea mayor que en el centro del dosímetro. Los métodos analíticos que integran la respuesta en todo el dosímetro promedian la respuesta de la regiones con mayor y menor concentración de oxígeno resultando en determinaciones de dosis absorbidas menores a las esperadas en un material homogéneo.

En la Figura 3.5 se muestra la distribución de dosis relativa esperada en los dosímetros utilizados en este estudio obtenida por simulación MC, según la configuración de irradiación definida. Además, se muestran perfiles centrales z y x , de la distribución de dosis, promediados para una ROI con un espesor de 3 mm, emulando el espesor típico del haz de luz utilizado en un espectrofotómetro. En ambos perfiles, las barras

de error corresponden a la desviación estándar del valor medio en esa posición. A partir de los resultados de la simulación MC, es posible observar que algunas regiones del dosímetro absorbieron una dosis más alta que en el centro del dosímetro.

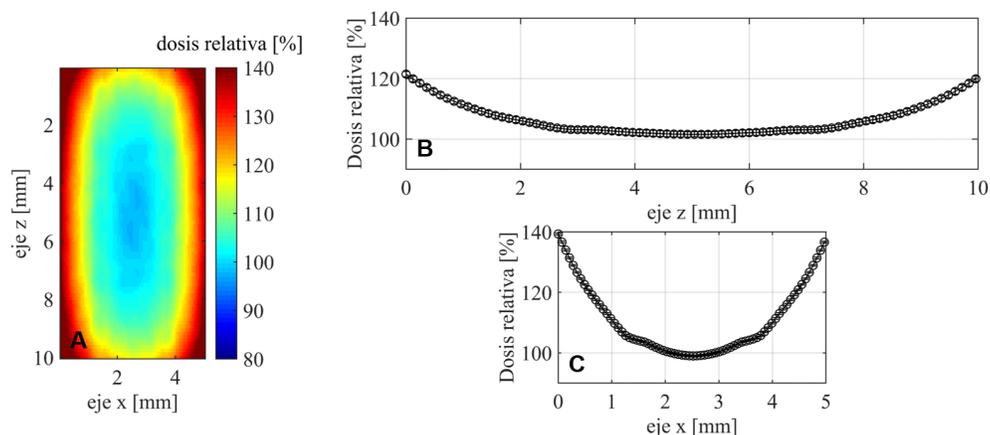


Figura 3.5: A) Distribución de dosis relativa en la sección transversal del dosímetro obtenida mediante simulación MC. B) Perfil de distribución de dosis a largo del eje z centrado en $x = 2.5$ mm. C) Perfil de distribución de dosis a lo largo del eje x centrado en $z = 5.0$ mm.

Los resultados de intensidad de transmisión de luz, junto con las imágenes de transmisión óptica se muestran en la Figura 3.6 para dosímetros PAGAT.

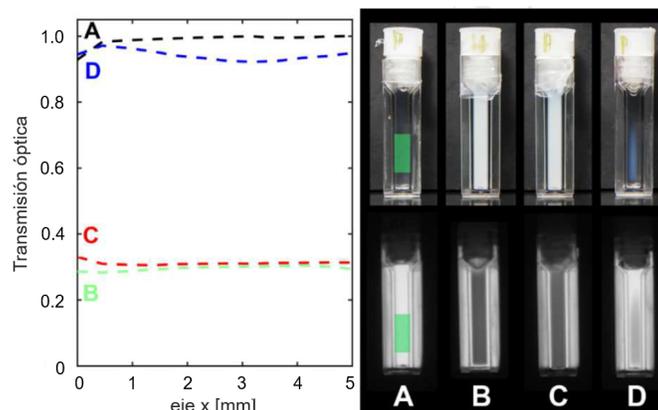


Figura 3.6: Apariencia visual (fila superior) e imágenes de transmisión óptica (fila inferior) para PAGAT con diferentes condiciones de almacenamiento e irradiado con una dosis total de 16 Gy. (A) dosímetro no irradiado (se indica en verde la ROI donde se analizaron los perfiles), (B) almacenado en aire durante 2 h, (C) almacenado en nitrógeno durante 48 h y (D) almacenado en aire durante 48 h. Las incertidumbres en las mediciones de transmisión óptica son inferiores a 1%.

Los valores de transmisión fueron normalizados al valor obtenido en la muestra no

irradiada. Se puede observar una diferencia entre el dosímetro almacenado durante 2 h o en atmósfera de nitrógeno y aquel que se almacenó durante 48 h en aire. Este último incluso muestra valores similares al no irradiado.

Para poder obtener un resultado cuantitativo de la respuesta óptica a lo largo del eje x se obtuvo la distribución de ΔOD en los dosímetros NIPAM y PAGAT, determinada a partir de las imágenes de transmisión óptica, que se presentan en la Figura 3.7. Se observó un efecto distinto sobre las proximidades de las paredes del contenedor para los dosímetros almacenados por 48 h en aire. Éstos presentaron un máximo de ΔOD en las regiones centrales del material y valores de ΔOD más bajos en las proximidades de las paredes. Además, mostraron valores de ΔOD más bajos que los registrados por los PGDs irradiados con la misma dosis pero almacenados en nitrógeno.

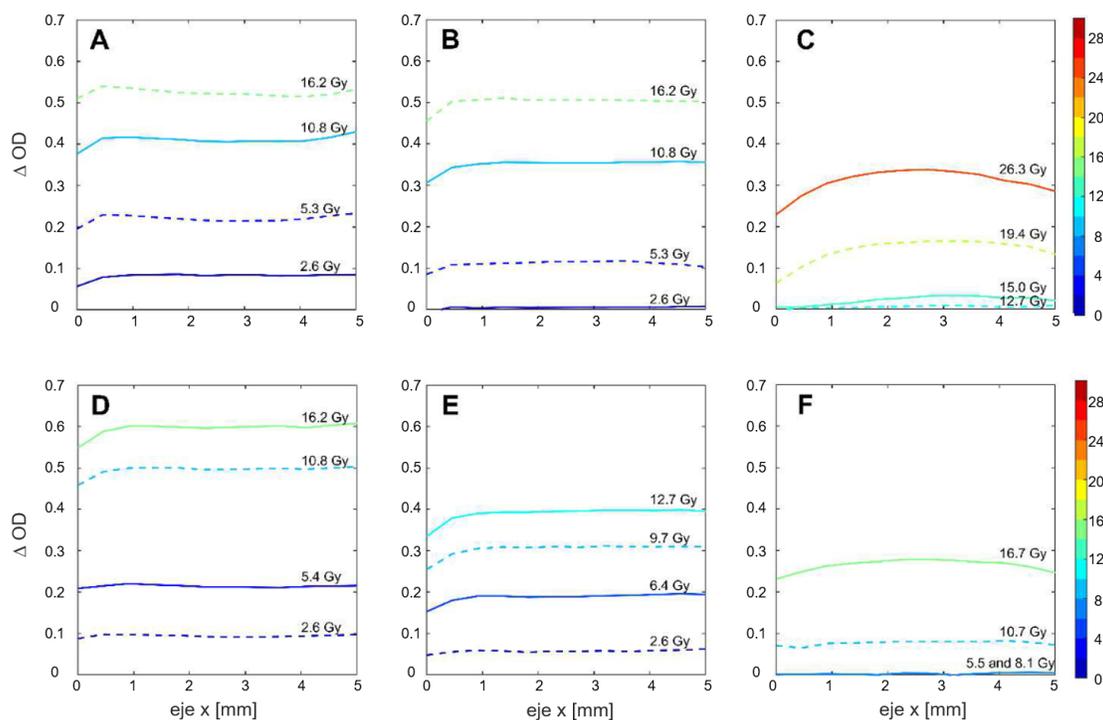


Figura 3.7: Perfiles de ΔOD para dosímetros irradiados a diferentes dosis. (A) PAGAT almacenado en aire durante 2 h, (B) PAGAT almacenado en nitrógeno durante 48 h, (C) PAGAT almacenado en aire durante 48 h, (D) NIPAM almacenado en aire durante 2 h, (E) NIPAM almacenado en nitrógeno durante 48 h, (F) NIPAM almacenado en aire durante 48 h. La barra de color indica el valor de la dosis utilizada en cada dosímetro, las incertezas en los valores de ΔOD son inferiores a 0.035.

Cabe destacar, que el perfil de la respuesta observada en los PGDs almacenados

por 48 *h* en aire es contrario a lo esperado según distribución de dosis obtenida en la simulación MC. Estos resultados indican que la polimerización que se está llevando a cabo dentro de los dosímetros durante su irradiación ha sido parcialmente inhibida o limitada por un factor externo y que este efecto es más intenso en la proximidad de las paredes de los contenedores. Sin embargo, esta afirmación no puede ser probada concluyentemente por métodos indirectos como los métodos ópticos, debido a que pueden existir otros factores que modifique las propiedades ópticas del material.

Para determinar la distribución del grado de polimerización, se utilizó un método de lectura basado en espectroscopía Raman, que permite obtener información sobre los cambios químicos en el material tras la irradiación. En la Figura 3.8 se muestran los resultados obtenidos con este método para el dosímetro PAGAT, obteniendo perfiles con una tendencia global similar a la determinada por métodos ópticos.

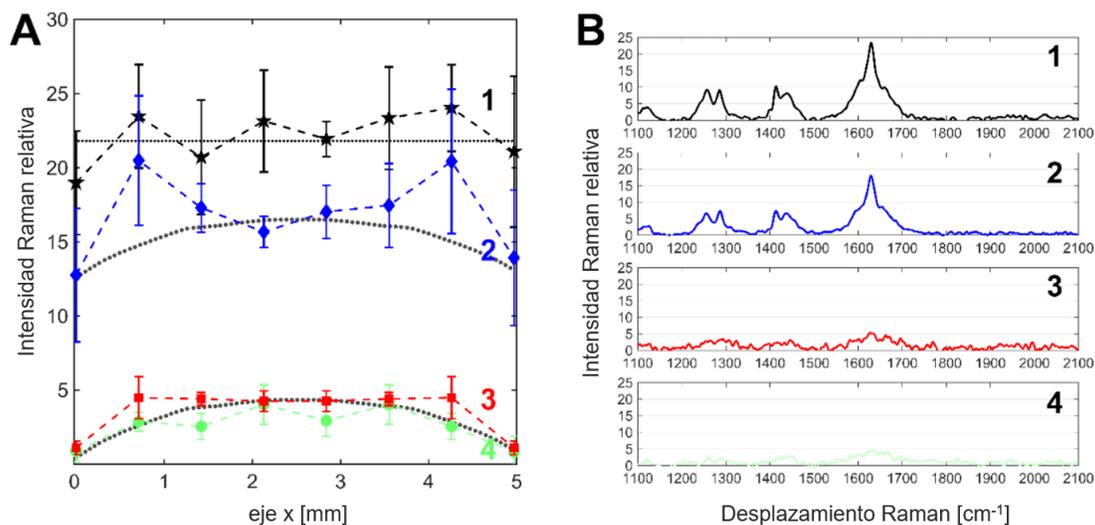


Figura 3.8: Espectroscopía Raman. (A) Perfiles de intensidad relativa de desplazamientos Raman correspondientes al C=C en diferentes posiciones del eje *x* en un dosímetro PAGAT (1) no irradiado, (2) almacenado en aire por 48 *h* e irradiado, (3) almacenado en nitrógeno por 48 *h* e irradiado, y (4) almacenado en aire por 2 *h* e irradiado, dosis entregada de 16 Gy. (B) Espectros Raman de los dosímetros en la posición $x = 2,14$ mm. Las líneas punteadas representan la tendencia esperada a partir de la distribución de dosis obtenida por simulación MC.

Las curvas 3 y 4 de la Figura 3.8A muestran que la señal de los grupos vinílicos (1630cm^{-1}) en el material, y por ende el grado de polimerización en los PGDs, ya sea almacenados en nitrógeno o irradiado poco después de su preparación, es muy similar entre sí y están de acuerdo con la tendencia observada con métodos ópticos. Por otro

lado, los resultados presentados en la curva 2 de la figura indican que el material del dosímetro almacenado por 48 h en aire posee una respuesta baja similar a la del material no irradiado presentado en la curva 1. En relación a la señal observada en el centro de los dosímetros respecto a la señal de las regiones cercana a los bordes de los contenedores, se observó que todos presentan una tendencia a disminuir la respuesta desde el centro hacia las paredes. Esta tendencia fue más significativa en los resultados presentados en la curva 2. Si bien la distribución de dosis esperada, obtenida por simulación MC, indica valores de dosis más altos cercanos a las paredes y por consiguiente debería tener mayor grado de polimerización, tal como se encuentra representado con líneas negras punteadas en la Figura 3.8A, el efecto de oxígeno es suficientemente significativo para inhibir la polimerización inducida por el aporte adicional de dosis en las regiones cercanas a las paredes.

La composición química de los dosímetros irradiados que se almacenaron en aire durante 48 h , fue diferente a aquellos en los que se minimizó la incorporación de oxígeno durante el almacenamiento mediante el uso de nitrógeno o utilizando un tiempo de almacenamiento menor. En este caso, la señal correspondiente a los grupos vinílicos ($C = C$) fue menor en la región central del dosímetro, lo que indica un mayor grado de polimerización. Si se observa las regiones más alejadas de la región central el valor de la señal de los grupos vinílicos aumenta y por lo tanto poseen un grado de polimerización menor que en el centro. Por otro lado, la diferencia en la señal observada en las regiones centrales y alejadas del centro de los dosímetros almacenados en nitrógeno o con poco tiempo de almacenamiento es despreciable, como se puede observar en las curvas 3 y 4 de la Figura 3.8A. Además, la intensidad de las señales características de las vibraciones $C = C$ prácticamente desaparecen en estas muestras tras ser irradiadas. Esto indica que se consumió prácticamente todo el material sensible tras la irradiación a 16 Gy . Los espectros Raman de los dosímetros PAGAT medidos en una posición $x = 2.14\text{ mm}$, almacenados en diferentes condiciones, también se muestran en la Figura 3.8B. Para facilitar el análisis de la Figura 3.8A se incluyeron líneas punteadas con la tendencia de los perfiles de dosis obtenidos en las simulaciones MC. A partir de esta tendencia, es de esperar que el grado de polimerización en la región cercana a las paredes sea mayor que la observada en el centro del dosímetro y por lo tanto que la señal de los grupos vinílicos sea más baja, debido a que el dosímetro recibió un 40 % más de dosis en estas regiones. La curva 4 coincide con dicha tendencia y los resultados presentados en la curva 3 poseen una tendencia similar con valores de señal ligeramente superiores en el primer

milímetro desde las paredes.

Los resultados presentados demuestran que almacenar los dosímetros en nitrógeno durante tiempos prolongados previo a su utilización permite mantener la sensibilidad del material en valores cercanos a los que se esperaría si los mismos son irradiados a poco tiempo de su preparación. Este análisis queda demostrado al comparar la respuesta de los dosímetros almacenados en aire y en nitrógeno durante el mismo tiempo, en donde los valores de respuesta de los primeros muestran un bajo consumo del material sensible con respecto a los segundos. Para la misma dosis de irradiación, la información obtenida a partir de los espectros Raman de los dosímetros almacenados en nitrógeno indica un consumo casi completo del material sensible. Es más, la respuesta de los dosímetros irradiados luego de 48 *h* de almacenamiento en aire es similar a la de los dosímetros previo a su irradiación, indicando una pérdida de sensibilidad casi completa.

Los resultados obtenidos en las curvas de calibración con diferentes métodos para los dosímetros de ITABIS no presentaron una tendencia tan definida como en el caso de NIPAM o PAGAT. Los resultados obtenidos mediante espectroscopía Raman para el dosímetro ITABIS se presentan en la Figura 3.9. Estos resultados muestran que para el rango de dosis utilizado, los dosímetros almacenados en diferentes condiciones presentan un valor similar de la señal de los grupos vinílicos en la región central del dosímetro. Sin embargo, es posible observar un comportamiento diferentes en las regiones alejadas del centro, donde el promedio de la respuesta observada difiere entre las diferentes condiciones de almacenamiento. Al igual que se observó para el dosímetro PAGAT, los valores de intensidad relativa para los dosímetros ITABIS almacenados en nitrógeno y los irradiados 2 *h* después de su preparación tienen tendencias similares. Mientras que los dosímetros almacenados en aire durante 48 *h* mostraron un grado de polimerización inferior. Es posible que en sistemas con monómeros con grupos funcionales tan diferentes entre sí, la estructura del polímero formado pueda depender aún más de la inhibición dada por la presencia de oxígeno. Estos cambios en la estructura del polímero pueden estar asociadas a las propiedades ópticas del material y se vería en los espectros Raman como un consumo diferenciado de los grupos vinílicos de cada monómero. En la Figura 3.9B se muestra el porcentaje de BIS con respecto a ITA calculada a partir de los espectros Raman en diferentes posiciones del dosímetro. Estos resultados muestran que la estructura del material es homogénea a lo largo de toda la sección transversal del dosímetro y que por lo tanto no existe un efecto diferenciado de la inhibición causada por oxígeno que ingresa a

través de las paredes del contenedor.

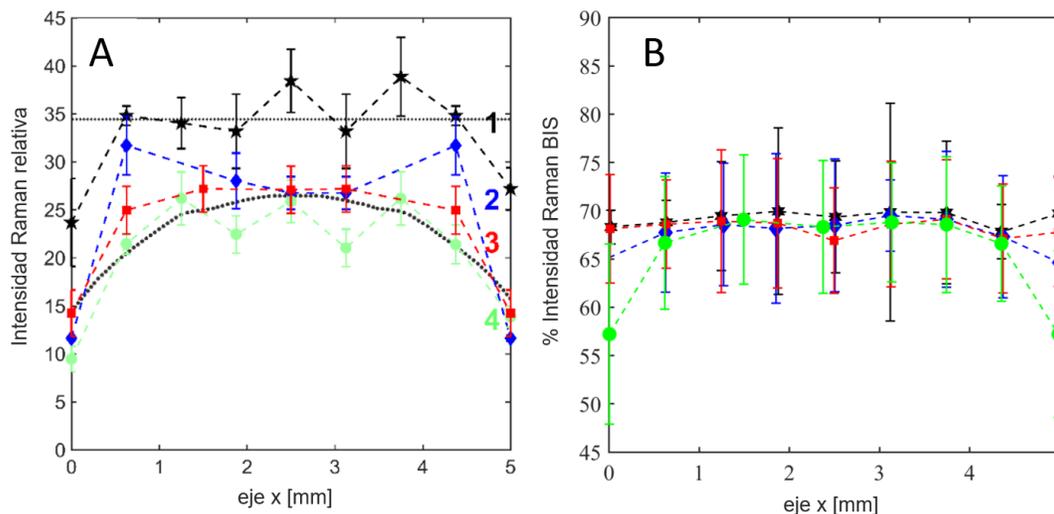


Figura 3.9: Espectroscopía Raman. (A) Perfiles de intensidad relativa en diferentes posiciones del eje x en un dosímetro ITABIS (1) no irradiado, (2) almacenado en aire por 48 h e irradiado, (3) almacenado en nitrógeno por 48 h e irradiado, y (4) almacenado en aire por 2 h e irradiado, dosis entregada de 100 Gy. (B) % de Intensidad Raman de la señal de BIS ($C = C$) para dosímetros ITABIS almacenados en diferentes condiciones. Las líneas punteadas representan la tendencia esperada a partir de la distribución de dosis obtenida por simulación MC.

Además, estos resultados de composición polimérica fueron independientes del método de almacenamiento, lo cual indica que incluso si la polimerización por irradiación se ve inhibida por la presencia de oxígeno, en donde prácticamente no se prefiere ninguna vía de polimerización específica en cada una de las condiciones estudiadas (Figura 3.9B) e incluso la composición del polímero es similar en todo el espesor. Cabe destacar, que los valores de dosis utilizados producen un bajo grado de polimerización y por lo tanto existe poca diferencia entre los materiales con y sin irradiación. La inhibición por oxígeno en un sistema con poco grado de polimerización es menos significativa que en un sistema con un grado de polimerización más alto. Sin embargo, los resultados indican que si no se controla la atmósfera durante el almacenamiento de ITABIS y la irradiación se lleva a cabo 48 h más tarde, las regiones próximas a las paredes presentan un grado menor de polimerización que la parte central.

El análisis de los resultados en conjunto permite confirmar la existencia de un efecto de inhibición y reducción en las etapas de iniciación y propagación de las reacciones de polimerización en las regiones cercanas a las paredes de los contendo-

res. Si bien este efecto podría estar atribuido a varios factores, como por ejemplo una mala distribución del antioxidante, la interacción del material sensible con el material del contenedor, una mala distribución del monómero o del agente entrecruzante, comúnmente descritos como fuentes de error en la estabilidad química de PGDs [193], cuando los dosímetros estudiados se almacenaron en atmósfera de nitrógeno en lugar de aire, no se observaron diferencias significativas en la respuesta de los mismos. Este resultado, sugiere que la principal causa de la inhibición de la polimerización es oxígeno que difunde a través de las paredes de los contenedores. Por otro lado, los resultados resaltan la importancia de utilizar técnicas analíticas que permitan obtener información directa sobre la polimerización en el material como la espectroscopía Raman, ya que los otros métodos ópticos o métodos más indirectos no poseen la capacidad de interpretar con mayor precisión la principal razón de las diferencias observadas, e incluso en algunos casos pueden proporcionar tendencias diferentes.

Con la motivación de estudiar el potencial de la técnica analítica de espectroscopía Raman, se llevó a cabo un experimento adicional para evaluar la capacidad de la técnica para obtener distribuciones bidimensionales de respuesta a la dosis. Para ello, se obtuvo un mapa de espectroscopía Raman para un dosímetro PAGAT en una región micrométrica, utilizando una serie de 81 posiciones de análisis en una cuadrícula de 9×9 donde se obtuvieron los espectros Raman a partir de los cuales se calculó la distribución en 2D presentada en la Figura 3.10. Como se puede observar, el método analítico es capaz de determinar diferencias en el grado de polimerización del material con una resolución de $10 \mu m$ y delimitar el borde de la zona colimada en donde existe un gradiente de dosis y por lo tanto de grado de polimerización en el dosímetro.

La región irradiada por el haz colimado se encuentra representada en las Figuras 3.10A y 3.10B, en donde los valores más bajos de la superficie de respuesta indican una menor densidad de enlaces $C = C$ y por ende un mayor grado de polimerización en esa región. La distribución de los grupos vinílicos cerca del límite del área irradiada no es suave y constante en la escala micrométrica, probablemente debido a que la polimerización es un proceso complejo que no termina inmediatamente con la irradiación, sino que continúa por períodos más largos de tiempo. En esa etapa de polimerización posterior a la irradiación los monómeros que no han reaccionado difunden a través del dosímetro para reaccionar con los radicales formados en la superficie del polímero, produciendo así diferentes configuraciones de polímeros

e inhomogeneidades. No obstante, el límite de la región irradiada es reconocible y pueden identificarse dos valores medios diferentes a cada lado del mismo. Estos resultados demuestran el potencial de la técnica que posee suficiente resolución espacial para estudiar efectos de borde en dosimetría de gel polimérico, con la única limitante práctica de necesitar de la adaptación del instrumento para la lectura de dosímetros de mayor tamaño.

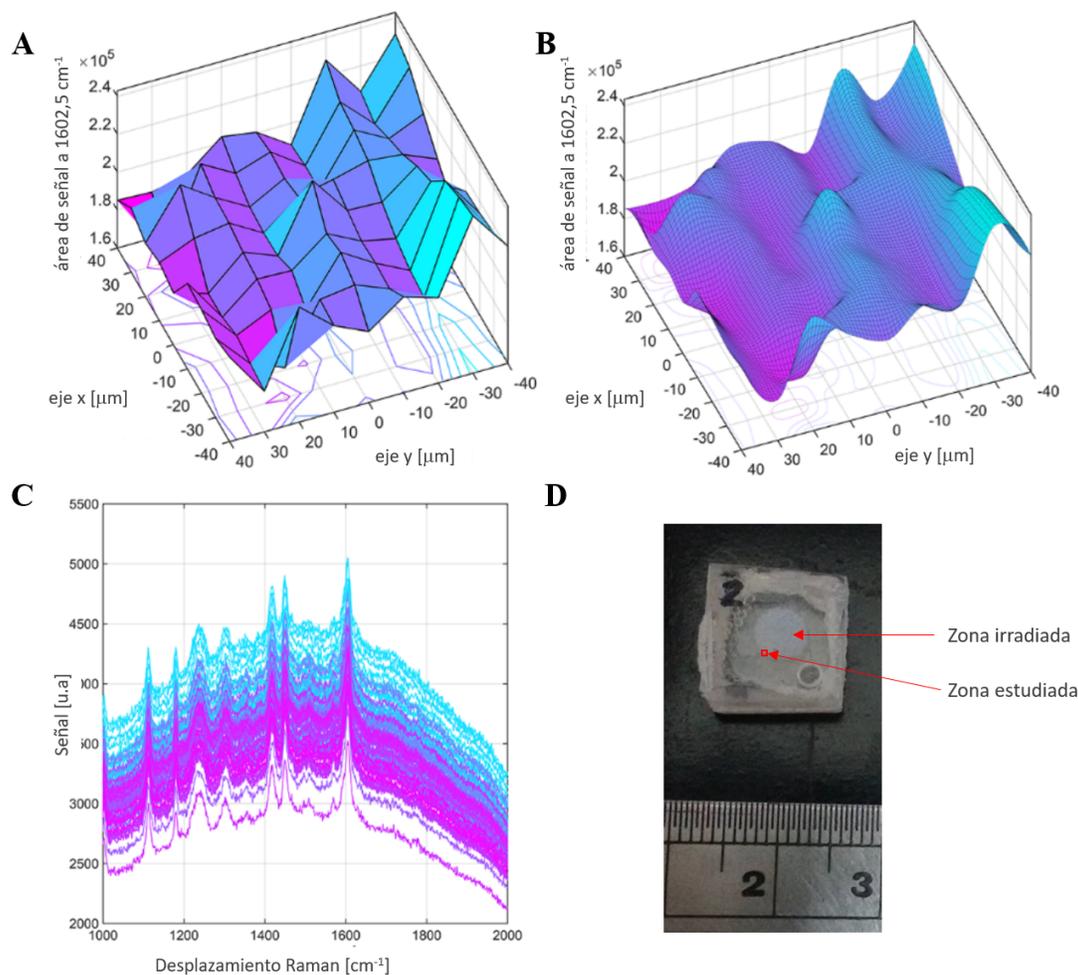


Figura 3.10: Análisis por espectroscopía Raman 2D. A) Mapa de intensidad de área de señal $C = C$ en una ROI seleccionada de $80 \times 80 \mu\text{m}^2$. B) Mapa de intensidad de señal interpolado con fines de visualización. C) Curvas espectrales Raman para todos los puntos de la grilla de medición en la ROI seleccionada. D) dosímetro irradiado.

A partir de los resultados presentados en esta sección se desarrolló y estableció el protocolo de elaboración y almacenamiento de los sistemas dosimétricos PAGAT y NIPAM descrito en la sección 2.1.1. Un ejemplo de la reproducibilidad lograda tras

aplicar este protocolo se muestra en la Figura 3.11, donde se presentan las curvas de caracterización obtenidas para dosímetros NIPAM y PAGAT, a lo largo de diferentes ensayos realizados durante el desarrollo de la presente tesis. Todos los dosímetros se irradiaron en condiciones similares, con rayos X de 44 kV y tasas de dosis de $(85 \pm 15)\text{ cGy/min}$ y $(375 \pm 25\text{ cGy/min})$ para NIPAM en contenedores tipo A y PAGAT en contenedores tipo B, respectivamente. Las diferencias entre las curvas de un mismo PGD se estimaron mediante MSRE obteniendo valores de $\leq 2.5\%$ y $\leq 0.6\%$ para el NIPAM y PAGAT, respectivamente.

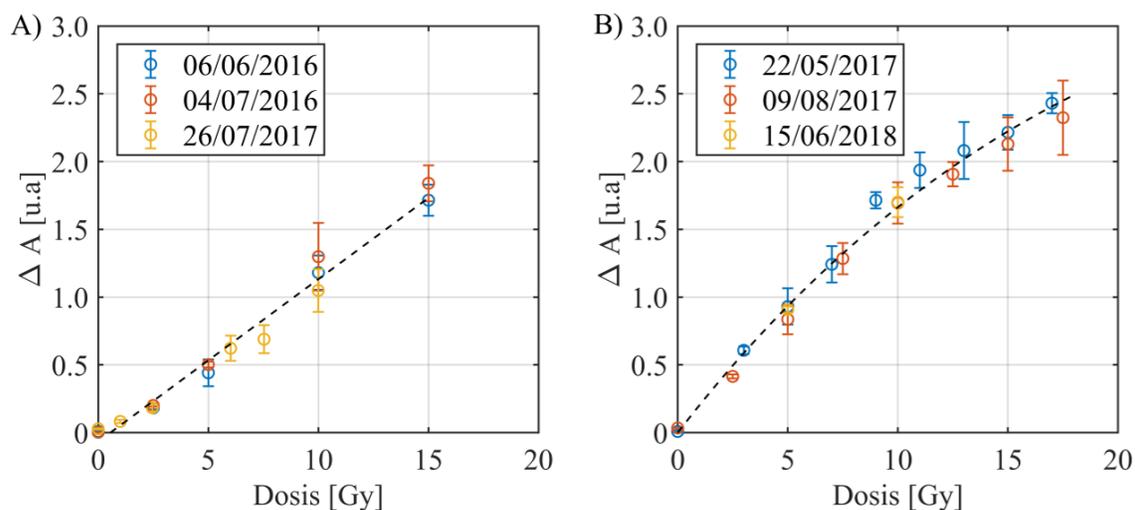


Figura 3.11: Resultados de ΔA vs. dosis obtenidos en ensayos realizados en diferentes periodos para dosímetros (A) NIPAM y (B) PAGAT preparados y almacenados acorde al protocolo descrito en la sección 2.1.1.

3.2. Caracterización de sistema de gel dosimétrico ITABIS

A continuación se presenta el estudio exhaustivo sobre la respuesta de un dosímetro novedoso conocido como ITABIS, el cual fue evaluado para diferentes condiciones de preparación e irradiación.

3.2.1. Rango de respuesta dosimétrica

En la Figura 3.12 se muestran una serie de dosímetros irradiados entre 0 y 1000 Gy . La caracterización realizada por absorbancia UV-visible se presenta en la Figura 3.13.

Donde se caracterizó el material utilizando el valor de absorbancia relativa definida como el cociente de la absorbancia del dosímetro irradiado por la absorbancia del dosímetro antes de ser irradiado. Se puede observar que la dosis inicial necesaria para obtener una respuesta clara y distinguible es relativamente alta en comparación con la requerida en otros dosímetros poliméricos [24]. El dosímetro ITABIS presenta una respuesta lineal para valores de dosis que van desde 100 a 1000 Gy y presenta una sensibilidad óptica de $0.037 Gy^{-1}$.

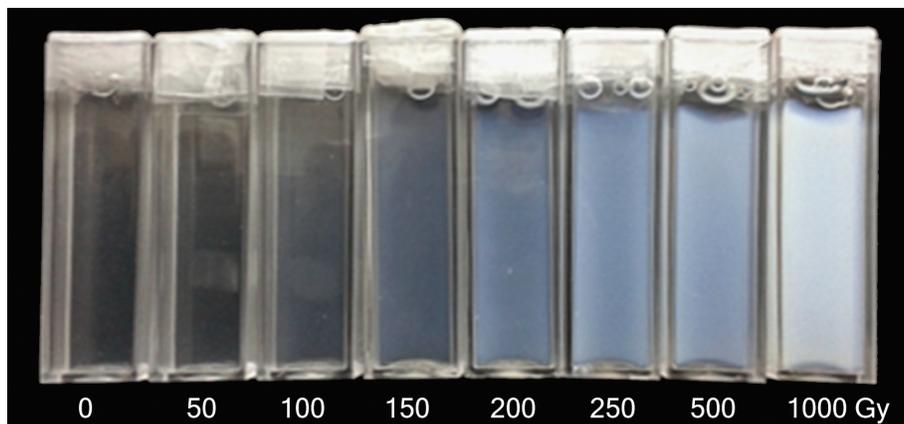


Figura 3.12: Dosímetros ITABIS irradiados con dosis entre 0 y 1000 Gy .

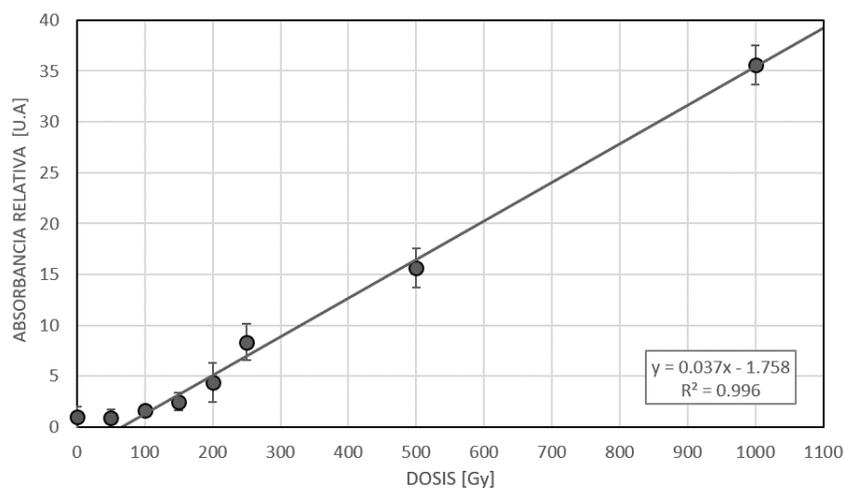


Figura 3.13: Curva de respuesta vs dosis determinada mediante absorbancia UV-visible en dosímetros con una concentración de 4.6 %T 34 %C.

En la Figura 3.14 se presenta la caracterización de los dosímetros por espectroscopía Raman. Los resultados indican una reducción del número de grupos vinílicos

$C = C$ en función de la dosis, como se puede observar a partir de la disminución en la intensidad relativa de este grupo funcional para cada uno de los monómeros que conforman el dosímetro ITABIS. El análisis contempla que cada molécula de BIS posee el doble de grupos vinílicos que la molécula de ITA (Figura 3.15). Se observa que el consumo de moléculas de ITA es más pronunciado para dosis bajas, mientras que para dosis más altas el consumo de ambas moléculas es similar. Esto indica que la composición química del polímero cambia con la dosis, lo que puede afectar la respuesta óptica del material para dosis bajas respecto de dosis altas en el rango de dosis de este estudio.

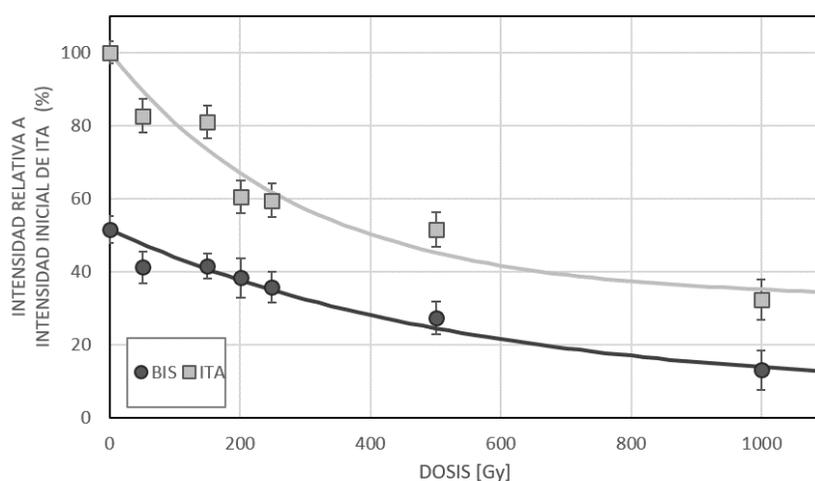


Figura 3.14: Consumo relativo de monómeros en función de la dosis para dosímetros ITABIS con concentraciones de 4,6 %T 34 %C.

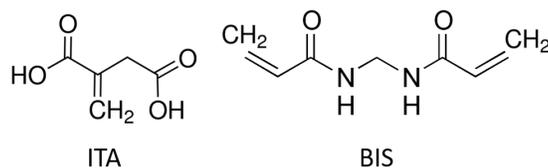


Figura 3.15: Estructura de moléculas ITA y BIS.

Los cambios en la morfología de la superficie de los dosímetros ITABIS irradiados con dosis entre 0 y 1000 Gy se presentan en la Figura 3.16. Para dosis de 50 Gy existe un grado muy bajo de formación de hidrogel por lo que la morfología de la superficie es muy parecida a la del material sin irradiar. Tras el proceso de desecado de punto crítico la estructura de la gelatina puede observarse como fibras o barras

[194], por lo que en las imágenes SEM a 0 y 50 *Gy* representarían a la gelatina y no al material sensible polimerizado. A dosis más altas, la superficie de las muestras se vuelve más suave y homogénea, lo que indica una mayor concentración de hidrogel presente después de la irradiación. A 1000 *Gy* toda la superficie de la muestra es lisa y homogénea con ligeras diferencias de contraste. En un estudio similar del sistema dosimétrico NIPAM [75], los autores corroboraron que para dosis cercanas a 20 *Gy*, donde el dosímetro se encontraba saturado de acuerdo a resultados de espectroscopía Raman, $^{13}\text{C}-\text{NMR}$ y $^1\text{H}-\text{NMR}$, el material presentaba una morfología homogénea y suave. Por lo que, los resultados del análisis SEM en la presente tesis sugieren que a dosis de 1000 *Gy* la respuesta del dosímetro ITABIS está cercana a la saturación.

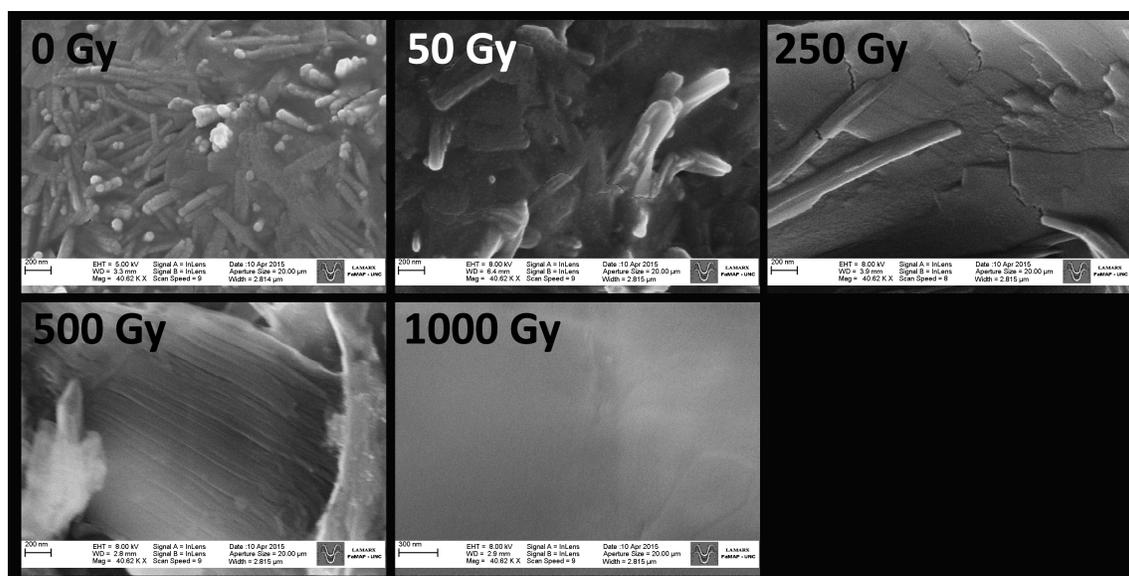


Figura 3.16: Imágenes SEM de dosímetros ITABIS irradiados a diferentes dosis totales de 0 Gy a 1000 Gy, obtenidos con un voltaje de aceleración de 8 kV y un aumento de 40000 X

3.2.2. Dependencia con la tasa de dosis

Los resultados obtenidos tras irradiar los dosímetros con diferentes tasas de dosis se presentan en las Figuras 3.17 y 3.18. La sensibilidad obtenida a partir de la curva de absorbancia relativa vs dosis normalizadas al valor obtenido para la tasa de 158 *cGy/min* se muestra en la Figura 3.17B.

Los resultados obtenidos por espectroscopía Raman sugieren que para ambos monómeros hay un mayor consumo cuando se utilizan tasas de dosis más bajas. Estos resultados sugieren que el sistema dosimétrico ITABIS presenta una dependencia con la tasa de dosis.

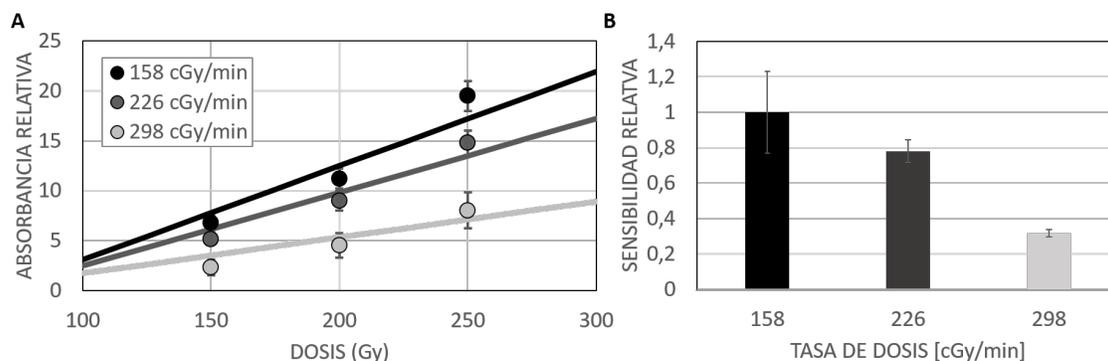


Figura 3.17: Análisis óptico de dosímetros ITABIS 4.6 %T irradiados con diferentes tasas de dosis. A) Curvas de respuesta vs dosis y B) comparación de sensibilidad de la respuesta.

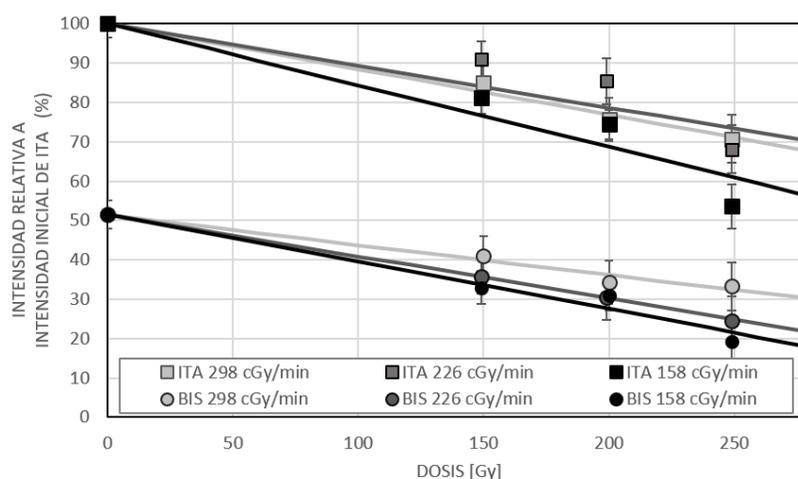


Figura 3.18: Análisis Raman de dosímetros ITABIS 4.6 %T irradiados con diferentes tasas de dosis.

Existen diferentes antecedentes sobre el efecto de la tasa de dosis sobre la sensibilidad dosimétrica en dosímetros poliméricos. Es más, incluso para un mismo material no existe un consenso sobre como afecta la tasa de dosis, hay reportes que indican un aumento, disminución o invarianza de la sensibilidad dosimétrica en función de la misma [36, 75, 195]. La dependencia con la tasa de dosis puede ser atribuida a la velocidad de generación de procesos químicos inducidos por la radiación, el cambio en la concentración de radicales libre generados por radiólisis puede influenciar la concentración de los productos de reacción. La concentración de radicales libres a partir del agua depende de la tasa de dosis, por lo que un cambio en esta última produce como resultado una variación de la distancia promedio entre radicales incia-

dores, y en consecuencia a tasas de dosis mayores las reacciones de terminación por recombinación se ven favorecidas. Este fenómeno puede tener una influencia significativa sobre las reacciones de propagación controladas por difusión y, de esta forma, sobre la respuesta a la dosis en el gel dosimétrico [55]. Además, el efecto que tiene la tasa de dosis sobre la respuesta depende de la reactividad de los componentes del gel dosimétrico [30]. Por tanto, en sistemas con especies menos reactivos el efecto es más pronunciado. Por ejemplo, para el sistema PAGAT De Deene et al [30] reportó una dependencia de la respuesta normalizada con la tasa de dosis de $-7.89 \times 10^{-4} (cGy/min)^{-1}$; mientras que Papadakis et al [196] reportó para el sistema VIPAR, ligeramente menos reactivo que el sistema PAGAT, una dependencia de la respuesta normalizada con la tasa de dosis de $-8.75 \times 10^{-4} (cGy/min)^{-1}$; consistentemente para el sistema ITABIS, el cual posee una sensibilidad mucho menor que los sistemas previamente mencionados, se observó una dependencia de la respuesta normalizada con la tasa de dosis de $-43.96 \times 10^{-4} (cGy/min)^{-1}$.

3.2.3. Efecto de la concentración total de monómeros

La concentración total de monómeros es uno de los factores más influyentes sobre la sensibilidad de un PGD. En el sistema ITABIS se observó que efectivamente un cambio en la concentración total produce un cambio significativo en la sensibilidad del material, como se muestra en la Figura 3.19, donde existe un aumento en la sensibilidad proporcional a la concentración total de monómeros.

Por otro lado, en los resultados obtenidos por espectroscopía Raman, que se muestran en la Figura 3.20, se observa que para ambos monómeros la tasa de consumo de enlaces vinílicos depende de la concentración total de monómeros y del rango de dosis. Una dependencia similar, pero respecto de la concentración de agente estrechante $\%C$ y el rango de dosis ha sido reportado para otro dosímetro de gel polimérico a base de acrilamida [197]. Para dosis superiores a 100 Gy en cada concentración se observa un consumo similar de monómero y entrecruzante lo que indica una formación de un material homogéneo para ese rango de dosis.

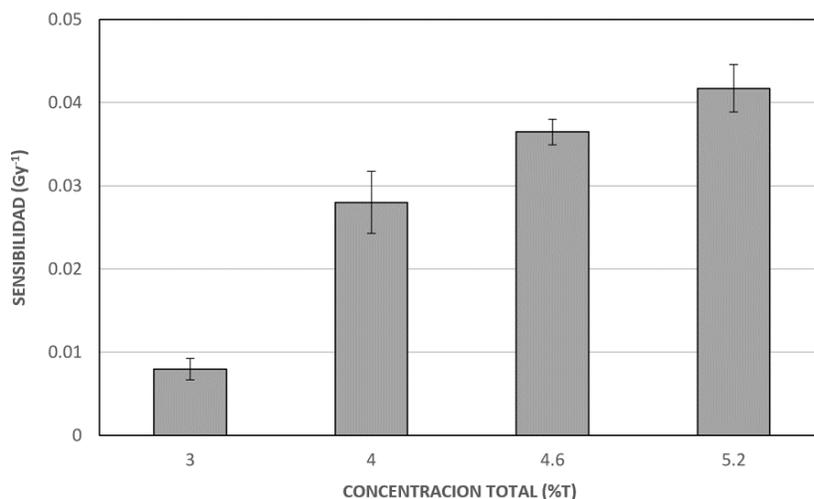


Figura 3.19: Sensibilidad determinada por espectroscopía UV-Vis de dosímetros ITABIS con diferentes valores de %T.

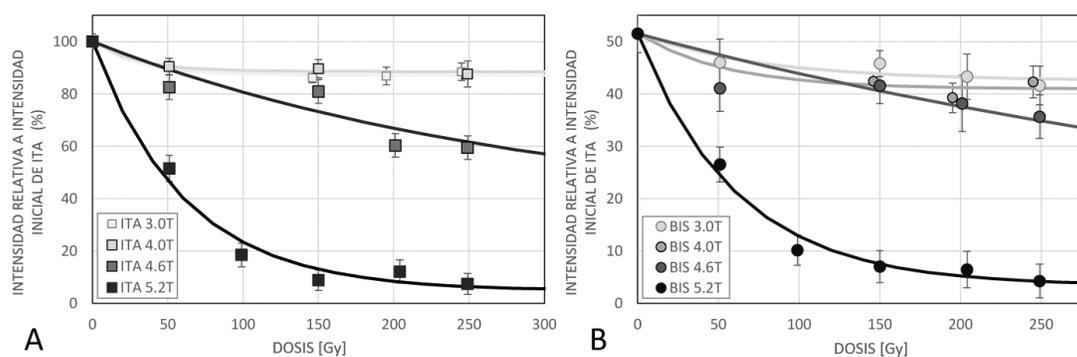


Figura 3.20: Análisis de espectroscopía Raman para grupos vinílicos C=C normalizados al valor inicial en (A) moléculas ITA ($\sim 1695\text{cm}^{-1}$) y (B) moléculas BIS ($\sim 1630\text{cm}^{-1}$), para dosímetros con diferentes concentraciones de monómeros totales (5.2, 4.6, 4.0 y 3 %T) y una relación fija de monómero entrecruzante (34 %C).

3.2.4. Efecto de la eliminación de oxígeno

Para verificar si la concentración de antioxidante típicamente reportada en otros sistemas dosimétricos [68, 71] es adecuada para el dosímetro ITABIS se compararon dosímetros, con una concentración de THPC de 5 mM, preparados en condiciones atmosféricas normales y en atmósfera de nitrógeno.

Los resultados obtenidos, presentados en la Figura 3.21, proporcionan información sobre el efecto de oxígeno presente en los dosímetros, incluso cuando contienen

THPC. El gas oxígeno, a pesar de estar en bajas concentraciones, tiene un impacto significativo en la reacción de polimerización de los monómeros menos reactivos en el sistema, tal como se indica en el efecto observado sobre el consumo de moléculas de ITA. A partir de estos resultados se puede interpretar que la cantidad de THPC utilizada no fue suficiente para este sistema dosimétrico. Además, la presencia de oxígeno reduce la reactividad total del sistema formando un polímero con menor concentración de ITA. Los resultados que se presentan en la Figura 3.22 sugieren que el sistema dosimétrico con menor inhibición por oxígeno, y por lo tanto mayor concentración de ITA, presenta una leve reducción en su densidad óptica, tal como se puede interpretar a partir de su curva de absorbancia más baja respecto a la del sistema preparado en condiciones atmosféricas normales.

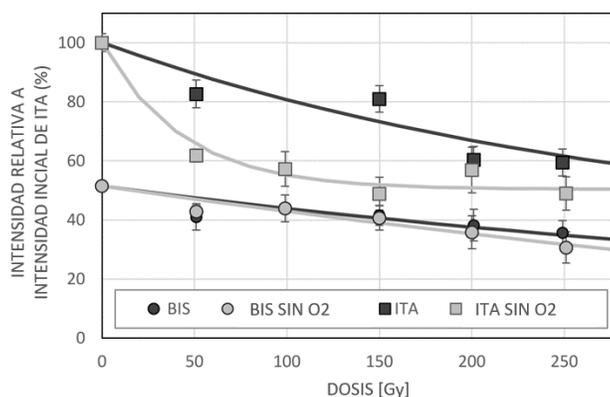


Figura 3.21: Análisis Raman de dosímetros ITABIS preparados con y sin atmósfera de N_2 irradiados en rangos de dosis de 0 a 250 Gy.

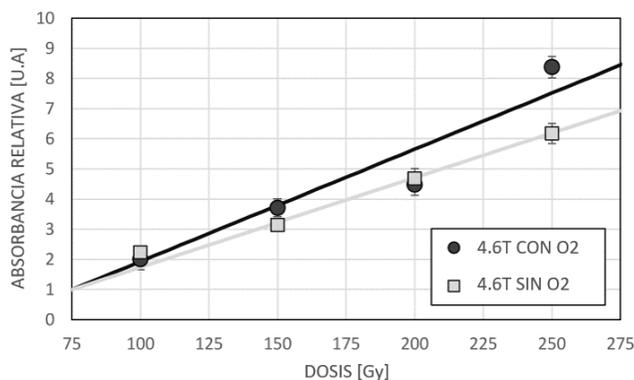


Figura 3.22: Análisis óptico de dosímetros ITABIS con y sin una atmósfera de N_2 irradiados en rangos de dosis de 0 a 250 Gy.

3.3. Verificación de agua equivalencia en PGDs

3.3.1. Rango energético de radiodiagnóstico

De acuerdo con los protocolos internacionales de dosimetría de radiaciones ionizantes [8, 198], la magnitud física relevante para el control de calidad es la dosis absorbida en agua. Por ello, el estudio de las propiedades radiológicas de dosímetros de gel polimérico permite verificar si la interacción principal de la radiación ionizante es similar a la que tendría lugar en agua. Por lo que, se presentan los resultados de la verificación de la equivalencia de las propiedades radiológicas de los dosímetros de gel de Fricke, PAGAT, NIPAM e ITABIS con respecto al agua en el rango de energías de radiodiagnóstico, ya que para el caso del rango terapéutico (megavoltaje) existe literatura específica dando cuenta del grado de equivalencia de estos materiales dosimétricos con el agua [80, 199]. Específicamente, utilizando un enfoque teórico se determinaron la densidad electrónica (ρ_e), el número atómico efectivo (Z_{ef}) y el potencial medio de excitación (I), para cada uno de los materiales estudiados. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.2. De manera similar, se obtuvieron los valores de poder de frenado y coeficiente de absorción másico de cada material, cuyos resultados se presentan en las Tablas 3.3 y 3.4.

Tabla 3.2: Cantidades física estimadas para los diferentes dosímetros de gel relativas al agua, obtenidas mediante cálculos teóricos. Todos los casos con una incerteza $< 3\%$.

Cantidades físicas	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
$Z_{ef}/Z_{ef,agua}$	1.01	0.99	0.98	1.01
$\rho_e/\rho_{e,agua}$	1.03	1.03	1.02	1.04
I/I_{agua}	1.01	1.02	1.00	1.01

Tabla 3.3: Poder de frenado, relativo al agua, obtenido por cálculos teóricos utilizando $I=75eV$ para el agua y espectros en ánodo de W.

Energía [kVp]	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
30	1.013	0.985	1.016	1.019
44	1.011	0.986	1.015	1.017
50	1.010	0.987	1.013	1.016
80	1.009	0.989	1.010	1.012
110	1.008	0.991	1.008	1.010
130	1.006	0.995	1.004	1.006

Tabla 3.4: Coeficiente de absorción, relativo al agua, obtenido por cálculos teóricos utilizando $I=75\text{eV}$ para el agua y espectros en ánodo de W.

Energía [kVp]	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
30	1.019	0.984	0.992	1.014
44	1.016	0.981	0.990	1.013
50	1.012	0.983	0.988	1.011
80	1.011	0.977	0.985	1.008
110	1.009	0.971	0.982	1.006
130	1.007	0.973	0.987	1.002

A modo comparativo se verificaron las cantidades obtenidas teóricamente con valores obtenidos por simulación MC. Los resultados relativos al agua y obtenidos por simulación se presentan en la Tabla 3.5. Además, se obtuvieron curvas de distribución relativa en profundidad para el agua y para cada dosímetro en gel, cuyos resultados se pueden observar cualitativamente en la Figura 3.23,

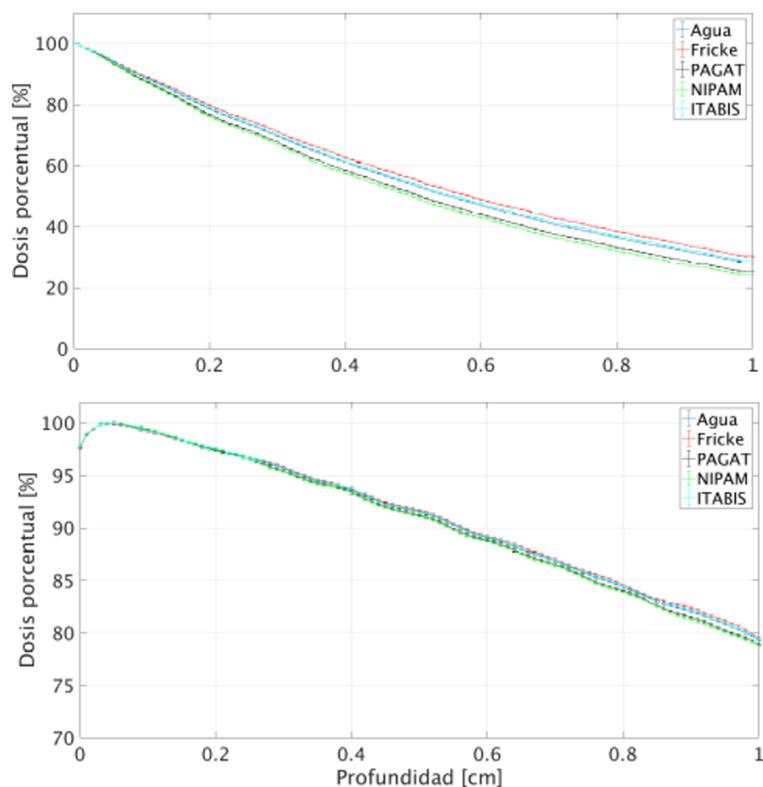


Figura 3.23: Distribuciones de dosis relativa en profundidad para agua y de los diferentes materiales dosimétricos en rango energético de radiología: Haz incidente de 45 kVp (arriba) y 130 kVp (abajo).

Tabla 3.5: Cantidades física estimadas para los diferentes dosímetros de gel relativas al agua obtenidas mediante simulación MC.

Cantidades físicas	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
$Z_{ef}/Z_{ef,agua}$	0.96 ± 0.03	0.95 ± 0.03	0.94 ± 0.03	0.96 ± 0.03
$\rho_e/\rho_{e,agua}$	1.03 ± 0.03	1.04 ± 0.03	1.02 ± 0.03	1.05 ± 0.03
I/I_{agua}	1.00 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.02

Para contrastar los valores obtenidos teóricamente y por simulación MC se implementó una metodología experimental y se determinaron los valores de índices de Huonsfield (HU) a partir de la adquisición de imágenes por tomografía de rayos X. En las mismas, se promediaron los valores de HU dentro de una ROI de $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ en cada muestra, y se normalizaron respecto a los valores en agua. Los valores medios de HU obtenidos para los dosímetros irradiados y no irradiados se muestran en las Tablas 3.6 y 3.7.

Tabla 3.6: Valores de HU relativos al agua determinados para los diferentes dosímetros de gel no irradiados.

Energía [kVp]	Fricke	PAGAT	NIPAM	ITABIS
30	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01
44	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01
50	1.03 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01
80	1.04 ± 0.01	1.02 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.02 ± 0.03
110	1.04 ± 0.01	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.02	1.03 ± 0.02
130	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.02	1.05 ± 0.01	1.02 ± 0.02

Tabla 3.7: Valores de HU relativos al agua determinados para los diferentes dosímetros de gel irradiados.

Energía [kVp]	Fricke (15 Gy)	PAGAT (15 Gy)	NIPAM (15 Gy)	ITABIS (100 Gy)
30	1.02 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.03 ± 0.01
44	1.03 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.01
50	1.02 ± 0.01	1.04 ± 0.01	1.01 ± 0.01	1.02 ± 0.01
80	1.02 ± 0.02	1.01 ± 0.02	1.02 ± 0.01	1.02 ± 0.03
110	1.03 ± 0.02	1.01 ± 0.02	1.03 ± 0.01	1.03 ± 0.03
130	1.02 ± 0.02	1.01 ± 0.02	1.02 ± 0.02	1.02 ± 0.03

El enfoque teórico, que emplea modelos basados en reglas de adición para estimar diferentes propiedades físicas y radiológicas, proporcionó estimaciones fiables para todos los dosímetros en gel estudiados. Los valores obtenidos para la densidad electrónica relativa (ρ_e), número atómico efectivo (Z_{ef}), potencial de excitación medio (I), coeficiente de absorción de la masa del fotón (μ/ρ) y poder de frenado

$((S/\rho)Tot)$ muestran diferencias inferiores al 3 % con respecto al agua dentro del rango de energía radiológica investigado.

Del mismo modo, subrutinas dedicadas de simulación Monte Carlo desarrolladas en el código PENELOPE, demostraron ser capaces de describir diferentes propiedades radiológicas relevantes con respecto a la equivalencia con el agua, y permitieron determinar que los valores de estas mismas cantidades físicas poseen diferencias inferiores al 5 % con respecto al agua.

Los resultados experimentales muestran que los dosímetros no irradiados presentan una gran similitud con respecto al agua, para el rango de energías estudiado, con diferencias inferiores al 4 %. 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 significativos en las propiedades de agua equivalencia, lo que pudo ser verificado experimentalmente gracias a haber estudiado tanto muestras irradiadas como no irradiadas.

Un análisis general, que considera los resultados obtenidos por el método teórico y simulación MC, permite concluir que la exploración por tomografía axial computada (TAC), ya sea convencional o por técnicas de microCT, es un método fiable para obtener información directa sobre las propiedades radiológicas de los dosímetros en gel dentro del rango de energías comúnmente empleado en radiología.

En resumen, los enfoques teóricos, experimentales y de simulación proporcionaron caracterizaciones apropiadas para los materiales investigados en esta sección, confirmando su alto grado de equivalencia en agua. Se obtuvo una excelente concordancia entre todos los métodos estudiados con desviaciones con respecto al agua inferiores al 5 % para todas las propiedades investigadas, lo que coincide con los escasos antecedentes reportados para materiales similares [88–90].

3.3.2. Haces de protones clínicos

Las distribuciones de dosis en profundidad para haces de protones de diferentes energías obtenidas mediante simulación Monte Carlo se presentan en la Figura 3.24. A partir de estos resultados se determinó la diferencia relativa entre la posición del pico de Bragg (Z_{max}) obtenida en los diferentes PGDs respecto a la correspondiente en el agua para cada energía estudiada. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.8. Tal como se espera en colisiones atómicas de iones pesados, las interacciones son dominadas por los nucleones, por lo que la densidad másica, en primera aproximación podría utilizarse para describir las diferencias observadas entre los dife-

rentes materiales. En particular, la distribución de dosis en profundidad obtenida en cada material puede expresarse en términos de “profundidades efectivas” sopesando la profundidad lineal según la densidad másica de los materiales de los diferentes PGDs con respecto a la del agua, que puede verificarse expresando la profundidad en unidades de espesor másico tal como se presenta en la Figura 3.25.

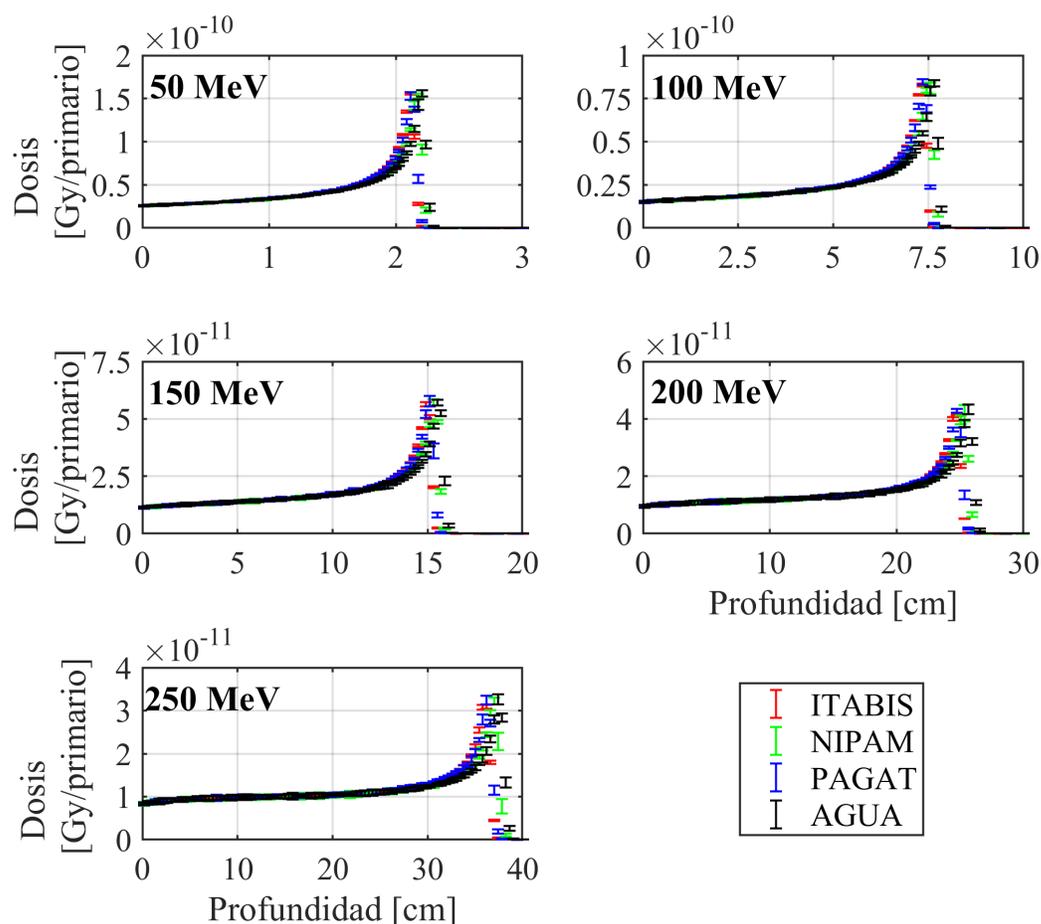


Figura 3.24: Distribución de dosis en profundidad en diferentes PGDs y agua para haces de protones con diferentes energías.

Tabla 3.8: Diferencia relativa respecto al agua de la posición del pico de Bragg para diferentes haces de protones.

Energía [MeV]	PAGAT	NIPAM	ITABIS
50	-4.08 %	-1.36 %	-4.08 %
100	-3.92 %	-1.31 %	-3.92 %
150	-2.58 %	-1.29 %	-3.87 %
200	-3.51 %	-1.17 %	-3.51 %
250	-3.21 %	-1.07 %	-3.21 %

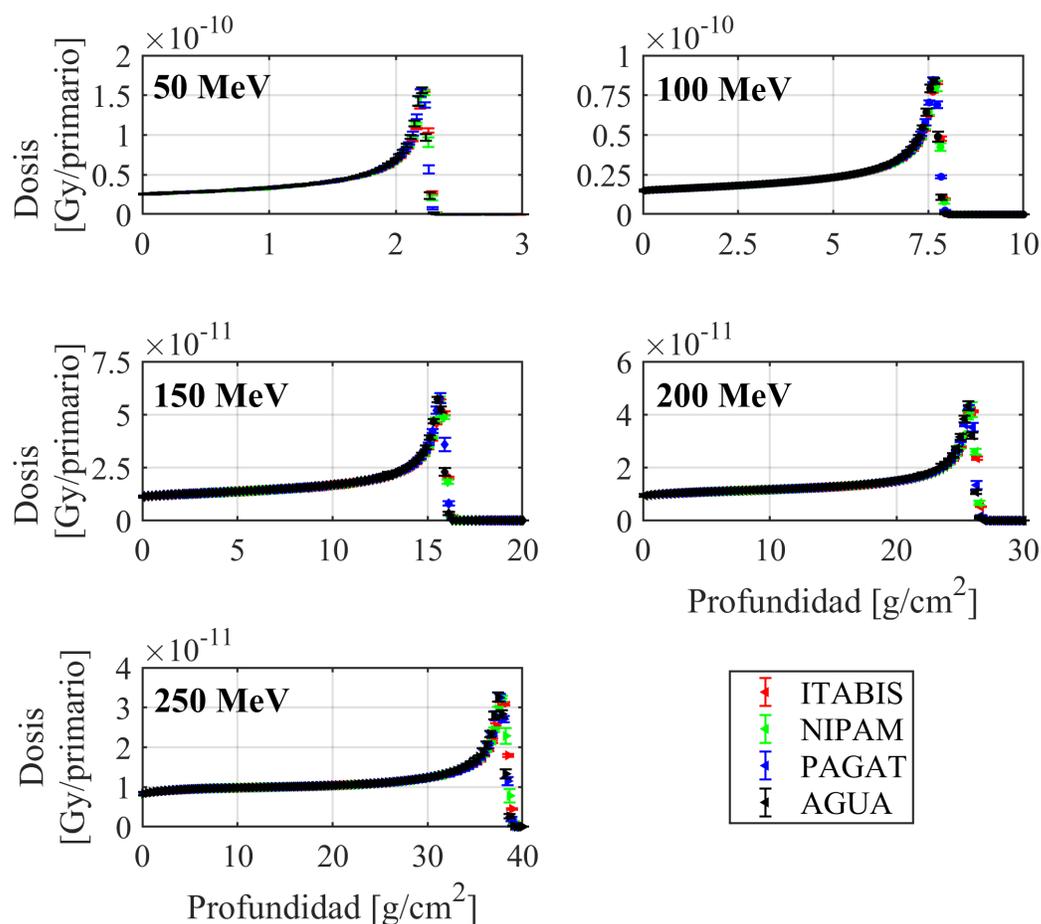


Figura 3.25: Distribución de dosis en profundidad másica en diferentes PGDs y agua para haces de protones con diferentes energías.

Para evaluar la equivalencia con el agua de las distribuciones de dosis en los PGDs se comparó la posición del pico de Bragg en función de la energía del haz de protones para los diferentes PGDs. En la Figura 3.26A se presenta la curva de posición vs

energía para cada material, ajustadas por una función polinómica de tercer orden. El comportamiento de la función ajustada para cada PGD respecto de la obtenida para el agua se utilizó a modo de comparación, mediante los coeficientes normalizados respecto de los obtenidos para el agua de cada función ajustada como se presenta en la Figura 3.26B. La diferencia promedio de los coeficientes obtenida para PAGAT, NIPAM e ITABIS respecto del agua fue 3.7 %, 1.9 % y 5.8 %, respectivamente.

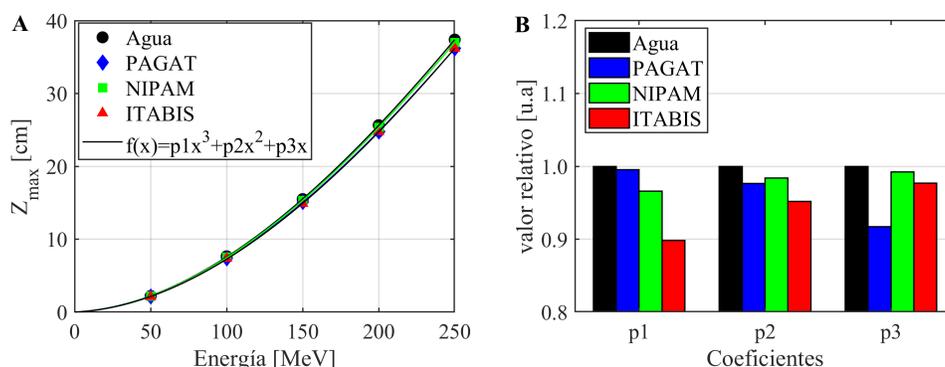


Figura 3.26: A) Gráfico de posición del pico de Bragg (Z_{max}) en función de la energía del haz de protones. B) Comparación de los coeficientes de la función de ajuste normalizadas a valores obtenidos para el agua

Del mismo modo, se evaluó la equivalencia con el agua en cuanto a la dosis registrada en el pico de Bragg en función de la energía. Los resultados se muestran en la Figura 3.27A, donde se ajustó una curva exponencial y se compararon los coeficientes ajustados en cada PGD con respecto a los del agua como se muestra en la Figura 3.27B. La diferencia promedio en los coeficientes obtenidos para el PAGAT, NIPAM e ITABIS respecto del agua fue 1.5 %, 2.2 % y 1.8 %, respectivamente.

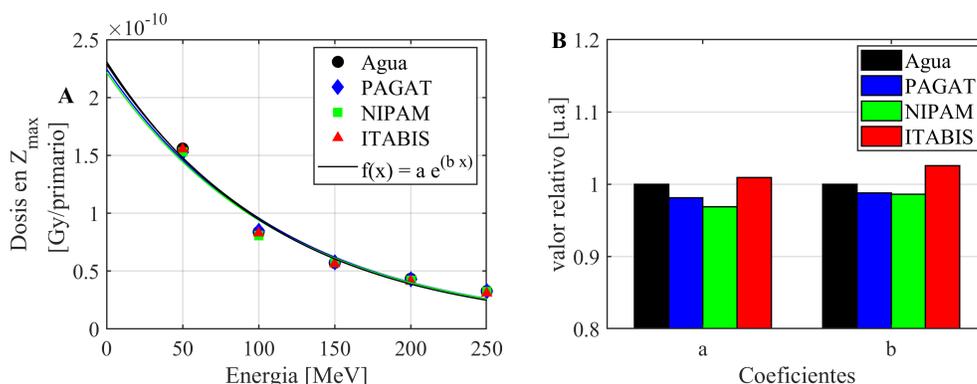


Figura 3.27: A) Gráfico de valor de dosis en el pico de Bragg en función de la energía del haz de protones. B) Comparación de los coeficientes de la función de ajuste normalizadas a valores obtenidos para el agua

Los resultados aquí reportados demuestran que, para las energías habitualmente utilizadas en el rango de aplicación clínica de haces de protones, los PGDs estudiados poseen una equivalencia aceptable con respecto al agua. Las principales diferencias se observaron en la capacidad de penetración y se deben principalmente a las diferencias de las densidades de los materiales. Por ello, el compuesto NIPAM que posee la densidad más similar a la del agua presentó los valores de posición de Z_{max} con menor diferencia con respecto al agua que los demás materiales estudiados (Tabla 3.8. Por otro lado, los resultados obtenidos para valores de dosis en Z_{max} (Figura 3.27) no indican una dependencia con la densidad del material por lo que la causa de las diferencias podría deberse a la composición del material. Por tanto, a partir de los resultados obtenidos puede establecer la capacidad de los materiales PGD para ser utilizados en todo el rango energético clínico (50-250 MeV/n) para dosimetría de haces de protones, ya que una vez establecida la “respuesta relativa” pueden practicarse las determinaciones experimentales e incorporar las correcciones oportunas.

3.4. Dosímetros de gel polimérico modificados

3.4.1. Modificación de la matriz de gelatina para PGDs modificados con sales inorgánicas

La incorporación de sales inorgánicas puede aumentar la sensibilidad de un PGD y al mismo tiempo modificar las propiedades mecánicas del mismo [91, 106]. Por ello, en el presente estudio, se verificó el efecto de diferentes sales sobre un PGD ampliamente utilizado, PAGAT. En la Figura 3.28 se muestra el cambio en la respuesta óptica en función de la dosis del sistema dosimétrico PAGAT modificado con la incorporación de $MgCl_2$ (P2), $CaCl_2$ (P3), o $MnCl_2$ (P4) de concentración de 1 M . Además, en la figura se incluyen las respuestas obtenidas por el sistema dosimétrico PAGAT sin modificar (P1) y PAGAT en estado líquido (P5) como sistemas de referencia para facilitar el análisis de resultados (Tabla 2.11. Puede observarse un significativo incremento en la sensibilidad a la dosis (Figura 3.28B) en los dosímetros P2 y P3 con respecto a la del dosímetro estándar P1, con valores de variación en la sensibilidad (VS) de 1.67 y 1.47, respectivamente. Por otro lado, el PAGAT en estado líquido (P5) también presentó un aumento en la sensibilidad con un valor $VS = 0.99$. Por el contrario, se observó un efecto de inhibición completa de la respuesta en el material dosimétrico que contiene $MnCl_2$ (P4). Los resultados obtenidos presentan

una tendencia similar a los presentados por Hayashi et al. [91], quienes reportaron una VS adquirida por resonancia magnética de 4.92 y 3.13 para un dosímetro PAGAT con $MgCl_2$ y $CaCl_2$, con concentraciones de 0.8 M, respectivamente.

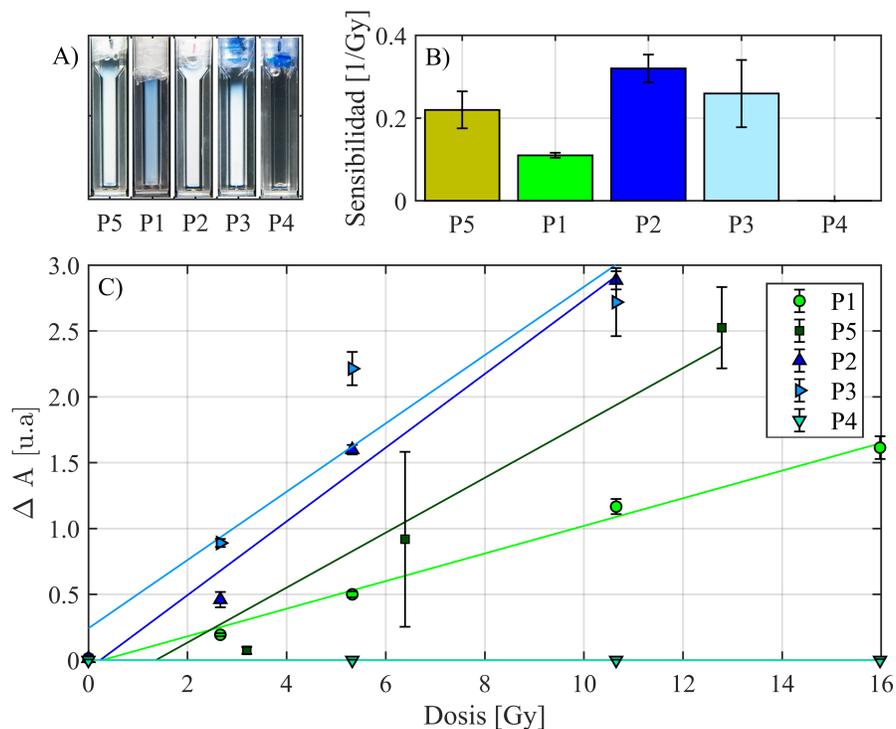


Figura 3.28: Efecto de sales inorgánicas sobre la respuesta dosimétrica de PAGAT. A) dosímetros irradiados con 10.6 Gy. B) Sensibilidad de PAGAT modificado. C) Curvas del cambio de absorbancia (ΔA) vs dosis de los diferentes sistemas. Las barras de error reportadas representan la incerteza expandida con 67% de confianza.

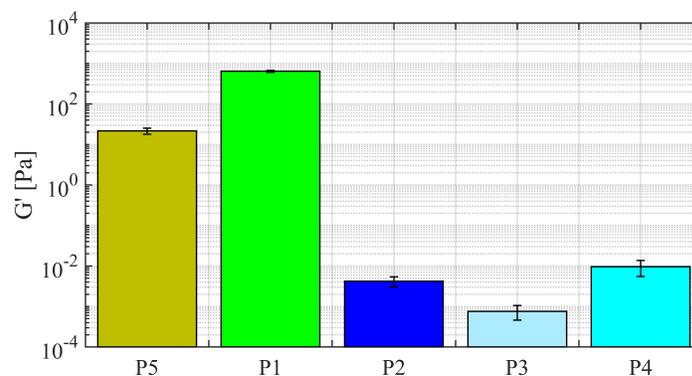


Figura 3.29: Valor promedio de G' para PAGAT (P1), PAGAT líquido (P5) y PAGAT con $MgCl_2$ (P2), $CaCl_2$ (P3) y $MnCl_2$ (P4) a 25 °C

Con respecto a las propiedades reológicas del material modificado, es posible observar en la Figura 3.29 el valor promedio del módulo elástico (G') para los diferentes sistemas dosimétricos estudiados. Existe un efecto de las sales sobre las propiedades mecánicas del material significativo, presentando valores de G' incluso menores a las del dosímetro PAGAT en estado líquido (P5). En general, pero con excepción del material del dosímetro P1, los materiales presentaron valores que no son típicos de materiales viscoelásticos sólidos y que se asemejan a las de un líquido viscoso.

Al analizar los resultados de reometría y sensibilidad dosimétrica simultáneamente, no es posible determinar de manera concluyente si el aumento de la sensibilidad dosimétrica se debe a la presencia de los cationes divalentes de la sal, o a la licuefacción o pérdida de rigidez de la matriz de gelatina que conforma los dosímetros. Además, es importante destacar que, a pesar de lograr un incremento en la sensibilidad de los dosímetros, los materiales pierden la capacidad de registrar distribuciones de dosis espaciales por completo debido a la pérdida de la estructura gel del material, lo cual limita el uso de estos sistemas como dosímetros tridimensionales.

Por otro lado, la inhibición observada en los dosímetros que contenían $MnCl_2$, probablemente esté relacionada a la capacidad de los iones Mn^{+2} para formar complejos con otras moléculas además del agua [200], lo que restringe no sólo la disponibilidad de moléculas de agua, sino también limita la movilidad de los monómeros y en consecuencia el proceso de polimerización.

Una alternativa para minimizar la pérdida de propiedades viscoelásticas propuesta en la presente tesis, se alcanza a partir de GTA como entrecruzante químico de las cadenas de gelatina de PGDs. El efecto de este entrecruzante covalente sobre la matriz de gelatina está vinculado a una mejora en la estabilidad de la estructura de red tridimensional de gelatina (sólido viscoelástico), incluso en condiciones térmicas en donde el gelatina sin entrecruzar posee propiedades similares a las de un líquido viscoso. Por este motivo, se estudió el efecto de entrecruzar la matriz de gelatina con GTA y su capacidad para compensar el efecto expuesto de las sales divalentes sobre la matriz de gelatina en PGDs.

En la Figura 3.30 se muestran los resultados del entrecruzanamiento químico de la gelatina sobre la respuesta dosimétrica del PAGAT con concentraciones de GTA de 0.26 (G1), 0.15 (G2), 0.08 (G3) y 0.00 %p/v (P1). Para mayores concentraciones de GTA se obtienen dosímetros con valores de sensibilidad más bajos, donde la variación en la sensibilidad del PAGAT fue de -0.95 , -0.67 y -0.47 para G1, G2 y G3, respectivamente. Además, es importante destacar que para los dosímetros

con una concentración de 0.26 %p/v la pérdida de sensibilidad fue prácticamente completa con valores cercanos al 100 %, y la limitación de que concentraciones altas de GTA le confieren una coloración amarillenta que podría alterar el análisis óptico de los PGDs.

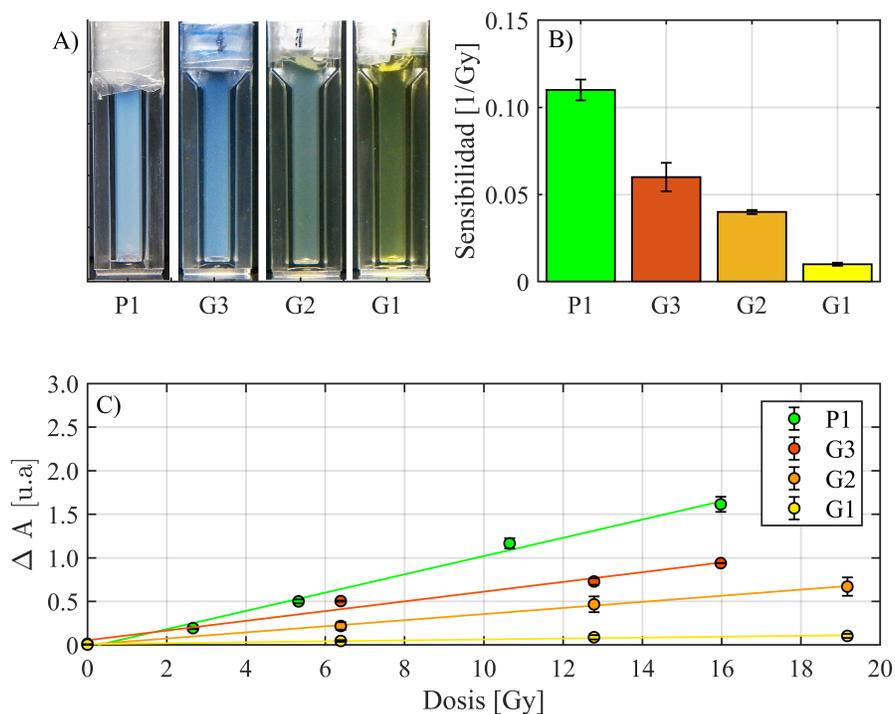


Figura 3.30: Efecto del entrecruzamiento sobre la repuesta a la dosis. A) Sistemas dosimétricos uniformemente irradiados con la misma dosis. B) Efecto de la concentración de GTA sobre la sensibilidad del sistema PAGAT. C) Curvas de respuesta a la dosis de los diferentes sistemas. Las barras de error reportadas representan la incerteza expandida con 67 % de confianza.

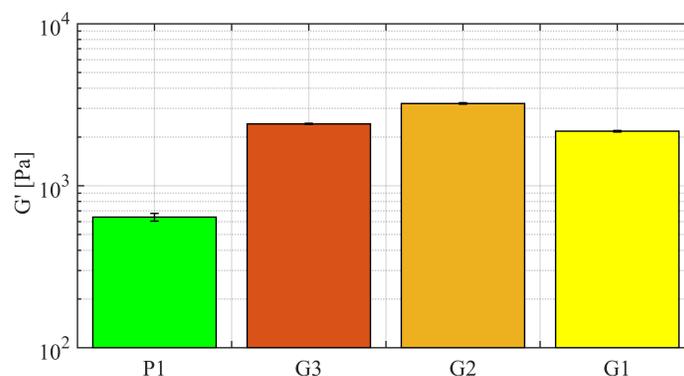


Figura 3.31: Comparación del valor promedio de G' para los sistemas P1, G1, G2, y G3.

Los cambios en las propiedades mecánicas de los dosímetros entrecruzados se ven reflejados en los valores promedio de G' en la Figura 3.31. El incremento en la concentración de GTA conlleva un aumento en la rigidez y el módulo elástico del sistema dosimétrico de casi un orden de magnitud con respecto al dosímetro PAGAT.

A partir de los resultados presentados en las Figuras 3.30 y 3.31 es posible inferir que existe una relación entre G' y la sensibilidad a la dosis de los dosímetros. Es decir, un mayor grado de entrecruzamiento en la matriz de gelatina genera materiales más complejos, donde la movilidad de las especies reactivas se ve limitada por la formación de cavidades más rígidas y pequeñas que contienen las moléculas de agua. Además, la reacción química entre GTA y las cadenas protéicas de gelatina ocurren entre los grupos aminos de la proteína y el grupo aldehído del GTA para formar al base de Schiff, por lo que el número de grupos amino que pueden intervenir en la hidratación y movilidad de los reactivos se reduce, y por ende también las moléculas de agua disponibles, lo que puede conducir a una menor reactividad. Por otro lado, cuando se añade GTA en exceso (concentraciones mayores a 0.15 % p/v) existe una competencia entre la reacción de entrecruzamiento provocada por los dos grupos aldehídos de GTA y los grupos amino de gelatina, y la reacción de solo uno de los aldehídos con la cadena de gelatina. Esta última reacción competitiva produce estructuras de gelatina funcionalizadas con grupos aldehídos libres, que se encuentran típicamente en su forma de grupo hidrato [201], reduciendo así la disponibilidad de agua y la movilidad de las especies reactivas en los dosímetros, incluso con valores menores del módulo elástico debido al menor grado de entrecruzamiento alcanzado.

Ambos efectos combinados se estudiaron con dosímetros PAGAT con entrecruzamiento por GTA modificados con $MgCl_2$, en concentración de 1 M . En la Figura 3.32 se muestra el efecto de utilizar diferentes concentraciones del entrecruzante GTA: 0.26 (PG1), 0.15 (PG2) y 0.08 (PG3) % p/v en dosímetros modificados, a partir de estos resultados puede observarse un incremento en el módulo elástico para todos los dosímetros entrecruzados con GTA, obteniendo valores de G' en el rango típico de materiales viscoelásticos, similares e incluso superiores al del dosímetro PAGAT.

En la Figura 3.33 se presenta la correspondiente respuesta óptica vs dosis de los dosímetros estudiados. Es importante destacar que el dosímetro PG3 presentó una mayor sensibilidad dosimétrica que el dosímetro PAGAT con un valor de $VS = 0.75$. Por otro lado los dosímetros PG1 y PG2 presentaron valores de variación en sensibilidad de -0.87 y -0.21 , respectivamente.

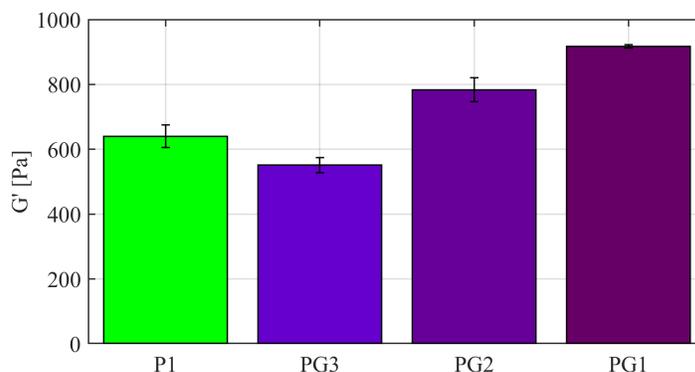


Figura 3.32: Valor promedio de G' para PAGAT (P1) y PAGAT con $MgCl_2$ (1M) y GTA en concentraciones de 0.26 (PG1), 0.15 (PG2), 0.08 (PG3) %p/v a 25 °C.

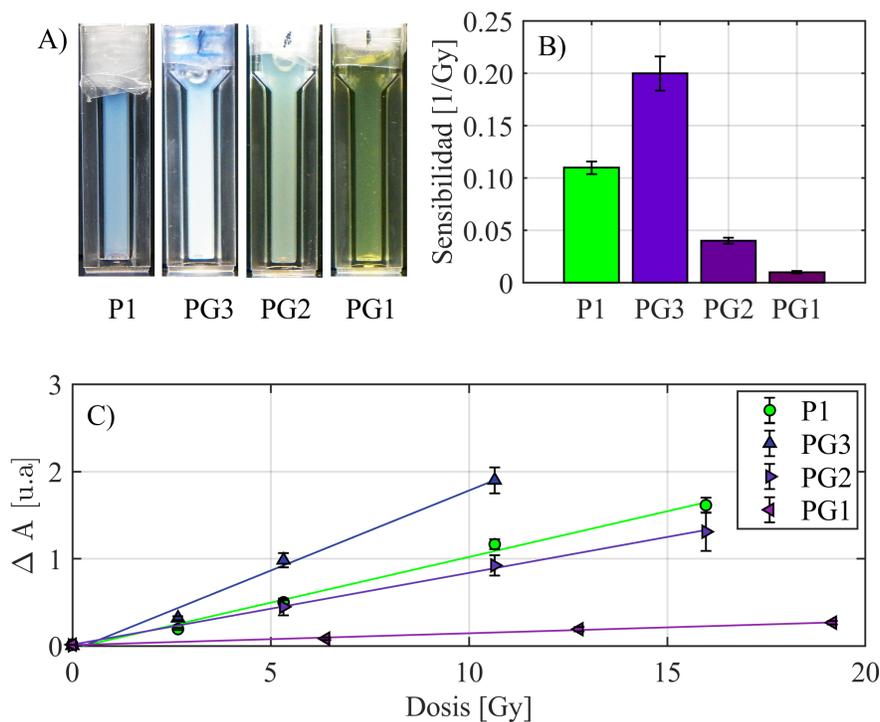


Figura 3.33: Efecto de GTA en concentraciones de 0.26 % (PG1), 0.15 % (PG2), 0.08 % (PG3) sobre el sistema dosimétrico dopado con $MgCl_2$. A) Sistemas dosimétricos uniformemente irradiados con la misma dosis. B) Efecto del GTA sobre la sensibilidad del sistema PAGAT dopado con $MgCl_2$. C) Curvas de respuesta a la dosis de los diferentes sistemas. Las barras de error reportadas representan la incerteza expandida con 67 % de confianza.

El análisis de todos los resultados de sensibilidad presentados en las Figuras 3.28, 3.30 y 3.33 permite afirmar que existe un comportamiento competitivo entre el efecto

del entrecruzamiento con GTA y el efecto de la incorporación de $MgCl_2$ sobre la respuesta de los dosímetros. Por ello, se estudiaron diferentes condiciones para obtener un dosímetro con propiedades mecánicas similares a las de PAGAT sin modificar, y con un incremento en la sensibilidad aportado por la sal inorgánica; de todas las condiciones estudiadas se seleccionó una concentración de GTA de 0.08 %p/v y una concentración de $MgCl_2$ de 1 M (PG3) que se aproxima a una relación de compromiso ideal, es decir un entrecruzamiento óptimo que brinda estabilidad estructural al polímero formado pero posibilita la difusión adecuada de monómeros, lo que cumple con los objetivos propuestos en la presente tesis.

Con este dosímetro se verificó la capacidad de obtener una distribución de dosis estable, analizando su estabilidad espacial y temporal en comparación con dosímetros de PAGAT y PAGAT modificado con $MgCl_2$. En la Figura 3.34 se presentan los resultados de mapas de ΔOD para tres diferentes tiempos posteriores a la irradiación de los dosímetros. Los mapas obtenidos a partir de imágenes de transmisión óptica 2D corresponden a una ROI centrada en el área irradiada de cada dosímetro. Puede observarse que la distribución registrada en la zona irradiada se mantiene estable en los dosímetros P1 y PG3, y existe un aumento en el valor de ΔOD entre la imagen adquirida en el tiempo 0 h y 24 h correspondiente a la continuación de la reacción de polimerización en los dosímetros luego de su irradiación, donde el dosímetro PG3 tiene una evolución más ralentizada posiblemente causa por una menor movilidad de los monómeros. Por otro lado, el dosímetro P2 exhibe una degradación considerable de la distribución de dosis registrada tras 3 h de su irradiación, perdiendo la información de la distribución de dosis por completo a las 24 h de su irradiación.

La estabilidad espacial se estudió a partir de mapas binarios, obtenidos por segmentación automática de gradientes, generados con los mapas del ΔOD , tal como se presenta en el ejemplo de la Figura 3.35. Con estos mapas binarios se calcularon mapas de variación de distribución espacial (SDV) como los que se muestran en la Figura 3.36. Los dosímetros P1 y PG3 presentaron pequeños cambios en los bordes del campo irradiado, mientras que el dosímetro P2 muestra un cambio completo de la zona irradiada a las 24 h confirmando los resultados presentados en la Figura 3.34. El análisis de los cambios en la distribución espacial (ΔSD) registrada en el dosímetro en función del tiempo posterior a la irradiación se presenta en la Figura 3.37. En este análisis, cabe mencionar que el máximo cambio posible en ΔSD es el porcentaje de píxeles con valor de 1 en el mapa binario en $t = 0$ que corresponden a la región irradiada del dosímetro. Entonces, puede interpretarse que tanto P1 como

PG3 son estables observando cambios de menos del 3.0 % y 2.4 % en un tiempo de 50 horas respectivamente, mientras que P2 no es capaz de mantener la estabilidad de la distribución de registrada por más de 150 minutos.

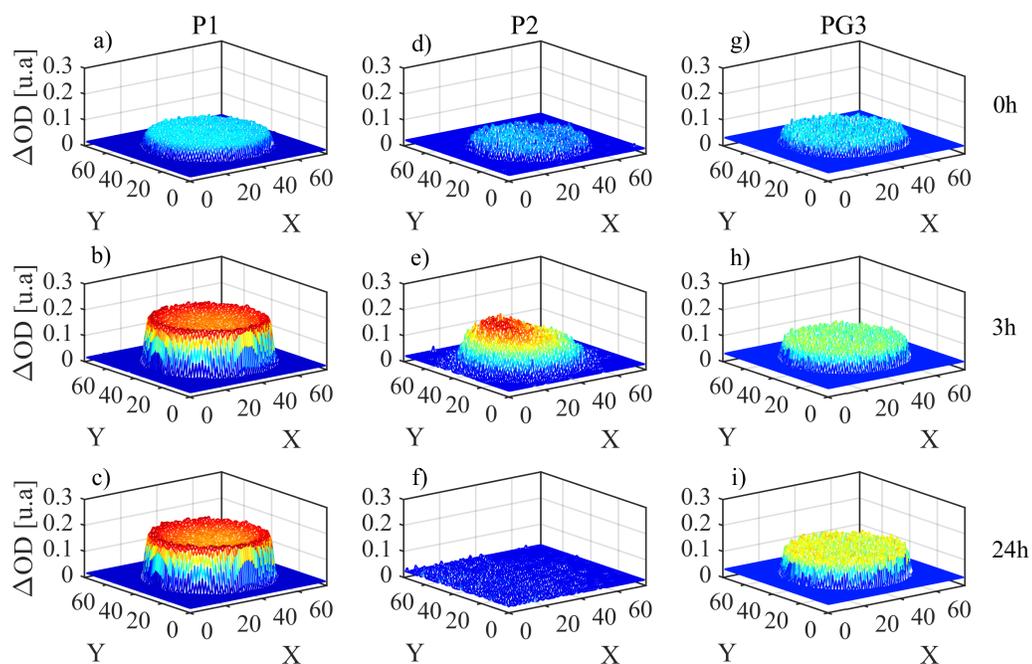


Figura 3.34: Cambio de densidad óptica a diferentes tiempos tras la irradiación (0 h, 3 h y 24 h) para los sistemas P1(a, b, c), P2 (d, e, f) y PG3 (g, h, i).

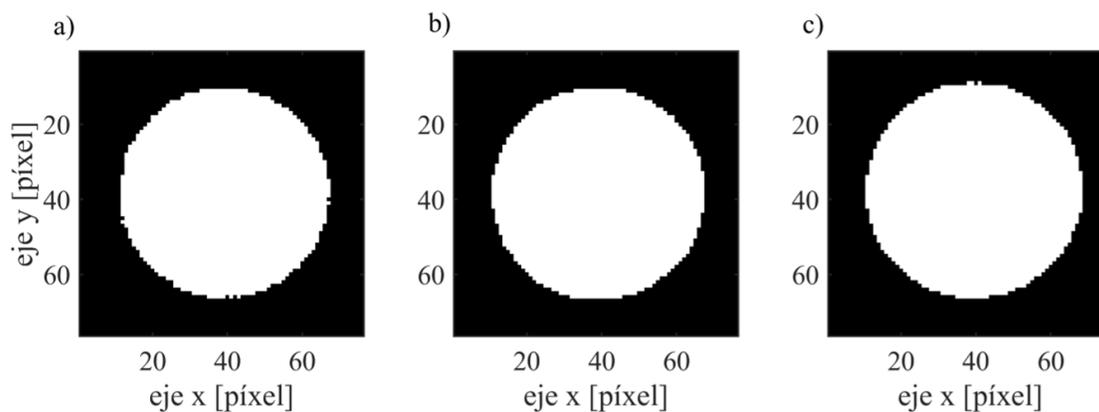


Figura 3.35: Mapas binarios del dosímetro PAGAT a a) 0 h, b) 1 h y c) 24 h después de su irradiación.

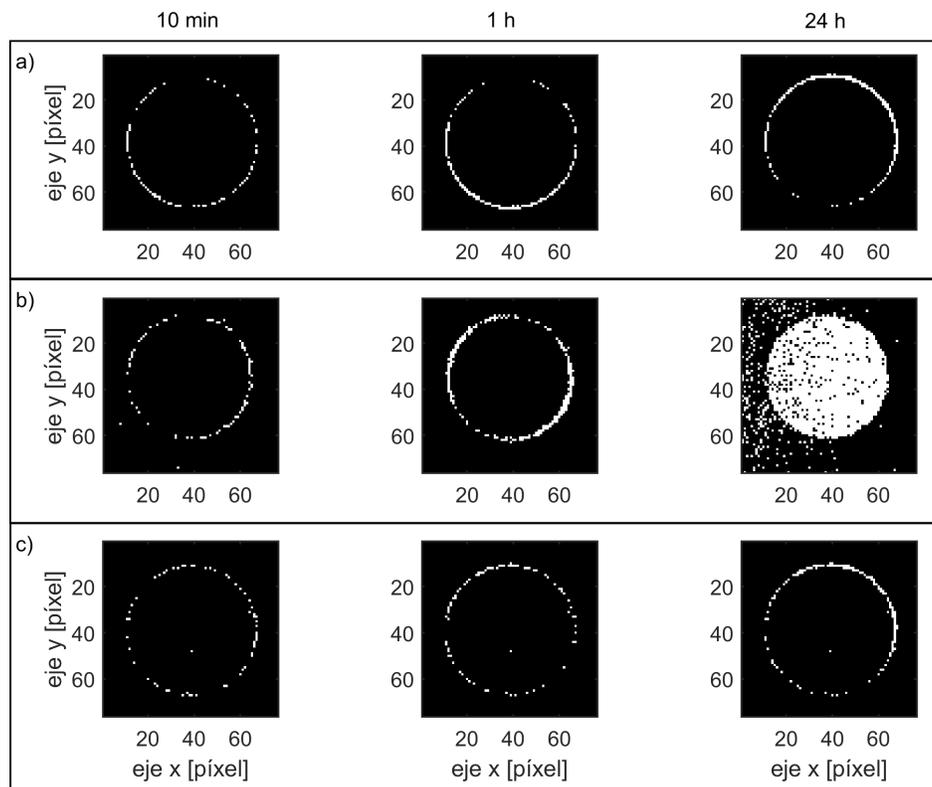


Figura 3.36: Mapas ΔSD del dosímetro a) P1, b) P2 y c) PG3 a diferentes tiempos tras su irradiación.

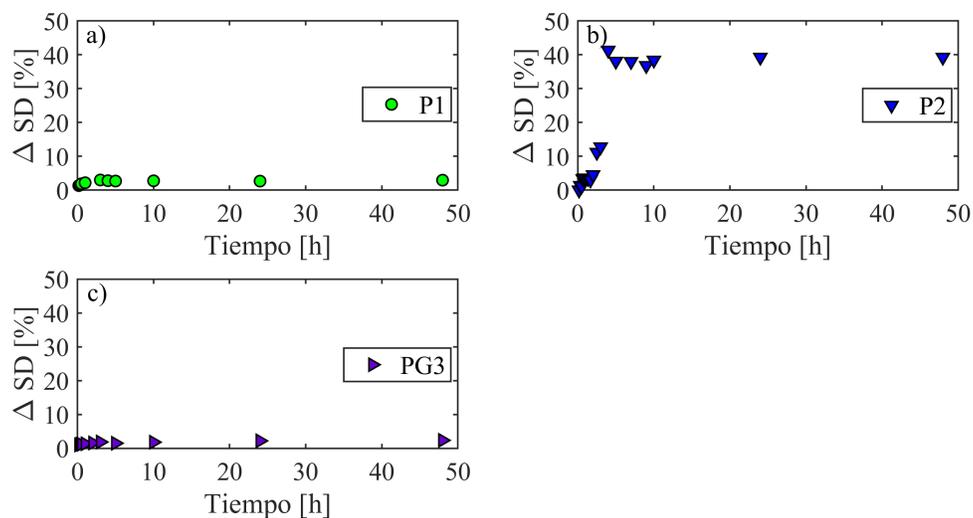


Figura 3.37: Cambio en la distribución espacial (ΔSD) para P1, P2 y PG3.

Para evaluar la estabilidad temporal en los dosímetros, se obtuvieron mapas de

variación de distribución temporal (TDV), como el presentado en la Figura 3.38 para el dosímetro PAGAT a 0 h, 10 min y 24 h posteriores a su irradiación. En la Figura 3.39 se muestran algunos de los histogramas obtenidos a partir de los mapas de TDV en diferentes tiempos, con sus respectivos curvas de ajuste obtenidos mediante la función de distribución lognormal.

A partir de los valores medios y las desviaciones estándar de las de la distribuciones lognormal obtenidas es posible establecer parámetros cuantitativos de la estabilidad temporal en los dosímetros. Ambos parámetros estadísticos se resumen en la Figura 3.40, donde se puede observar que el sistema PAGAT requiere de un periodo de estabilización para completar la reacción de polimerización de aproximadamente de 6 h y luego el registro de dosis se mantiene estable durante las 48 h consideradas para el estudio. Por otro lado, la respuesta obtenida para el dosímetro P2 indica que este sistema no alcanza valores estables y que el registro de dosis se pierde por completo cerca de las 10 h. Finalmente, se observa que el dosímetro PG3, que combina las dos propuestas estudiadas, es decir el entrecruzamiento de la matriz de gelatina y la incorporación de sales inorgánicas como alternativa para mejorar su sensibilidad dosimétrica, alcanzan valores estables al poco tiempo después de su irradiación y que presenta un leve incremento en la respuesta óptica con el tiempo, probablemente debido a una reacción secundaria de GTA, característico y responsable del color amarillento observado en los dosímetros. Sin embargo, este aumento leve no es significativo ni representa un problema en el uso del sistema dosimétrico, como resulta cuando sólo se incorpora la sal inorgánica (P2).

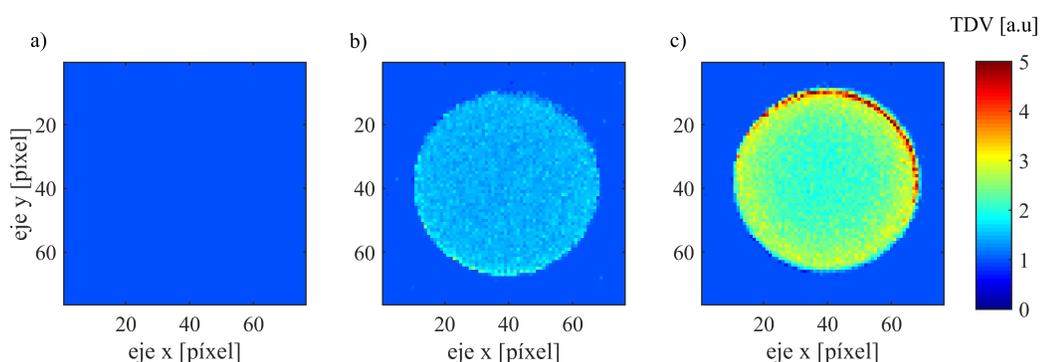


Figura 3.38: Mapas de TDV del dosímetro PAGAT a a) 0 h, b) 10 min y c) 24 h desde su irradiación.

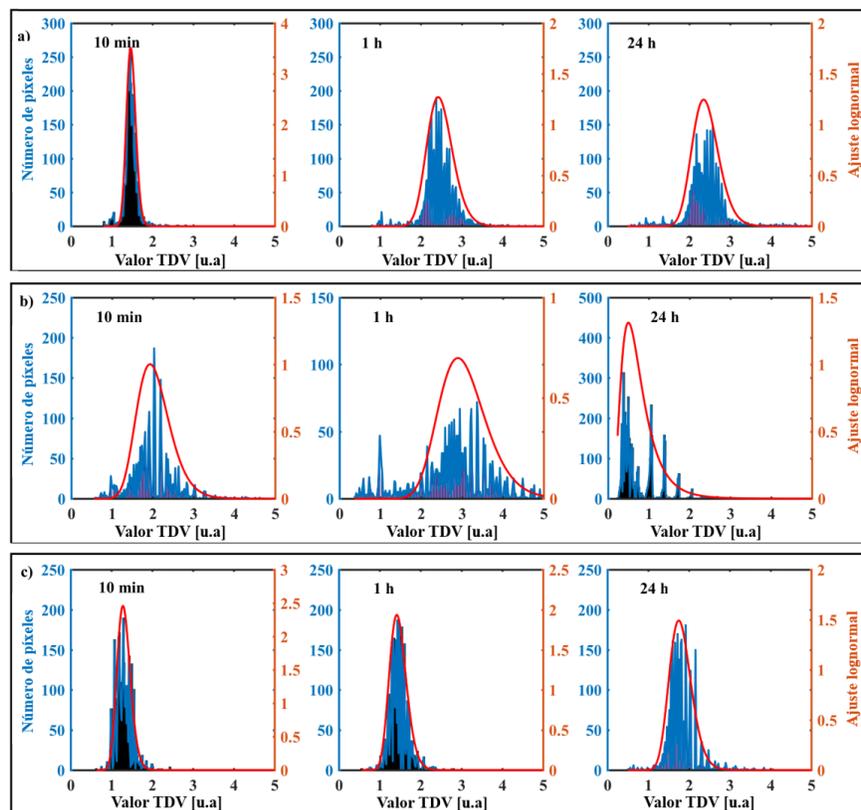


Figura 3.39: Histogramas de TDV con ajustes de distribución lognormal a diferentes tiempos tras su irradiación para a) P1, b) P2 y c) PG3.

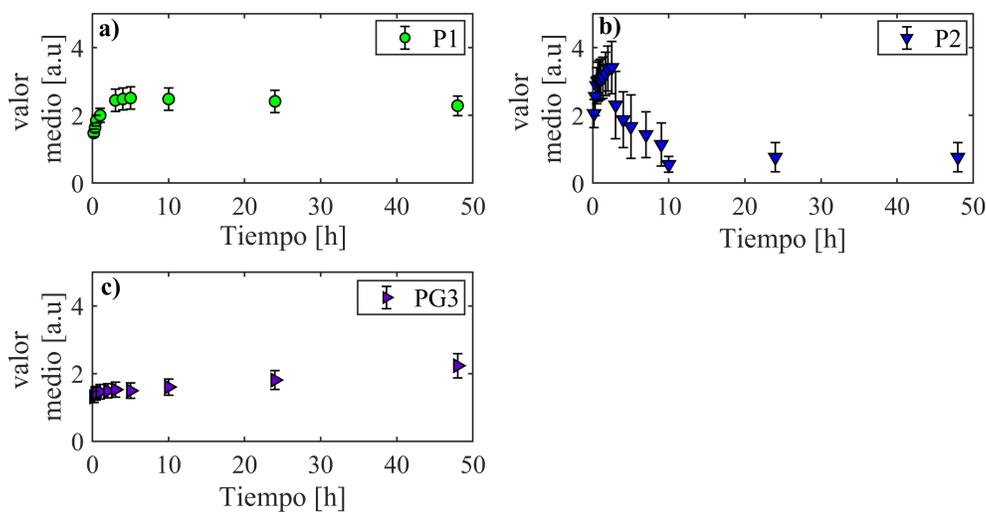


Figura 3.40: Comportamiento de la estabilidad temporal de P1, P2, PG3.

En resumen, el análisis por transmisión óptica 2D de los dosímetros P1, P2, PG3

permitió cuantificar la estabilidad temporal y espacial de estos materiales. Independientemente del material se registró un período inicial de estabilización, en el que la polimerización iniciada durante la irradiación continuaba hasta alcanzar un valor máximo y estable en concordancia con lo reportado por diversos autores en distintos PGDs [32, 36, 202]. La respuesta a la dosis de los sistemas P1 y PG3 alcanzó valores estables tras 6 h desde su irradiación, tal como lo indican los valores medidos constantes en el ajuste realizado sobre el histograma de TDV (Figura 3.40). Por el contrario, el sistema dosimétrico P2 se volvió inestable con sólo 3 h, indicando una difusión presente considerable y significativa en este material, que provocó una pérdida completa de la distribución de la dosis en solo 10 h desde su irradiación. El uso de GTA como agente entrecruzante fue exitoso, y permitió solucionar un problema real en dosímetros poliméricos modificados con sales inorgánicas, con la única limitación que aumentó levemente sus valores de absorción óptica en el tiempo, relacionado a la ligera coloración amarilla que adquiere el dosímetro luego de las primeras 24 h de su irradiación. Sin embargo, este efecto no fue un factor limitante en el análisis de la distribución de dosis y estabilidad del material y sólo causó un ligero aumento en los valores de ΔOD de los dosímetros estables en periodos largos de tiempo. El análisis de la estabilidad espacial de estos PGD confirmó que el sistema no entrecruzado (P2) presentó una pérdida completa de la información espacial de la dosis y alcanzó el valor más alto posible de ΔSD a tan sólo 5 h de su irradiación. Por el contrario, el dosímetro entrecruzado con GTA (PG3) presentó una estabilidad espacial comparable con la del dosímetro PAGAT con valores de ΔSD inferiores al 3%.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de GTA como entrecruzante de la matriz de gelatina logró mejorar las propiedades mecánicas de los dosímetros modificados con sales inorgánicas, logrando módulos elásticos similares al de PAGAT estándar. De esta manera fue posible obtener un dosímetro con una sensibilidad mejorada del 75% respecto a la del dosímetro PAGAT y con respuestas que poseen una estabilidad similar a las del dosímetro convencional, que en consecuencia ampliaría su uso en aplicaciones que requieran mayor resolución de dosis para rangos entre 0 y 10 Gy.

3.4.2. Modificación de dosímetros PAGAT con gadolinio

En esta sección se estudió el efecto de la incorporación de una solución de Gd sobre la respuesta óptica del material sensible PAGAT sin irradiar. En la Figura 3.41 se presenta la respuesta obtenida mediante absorbancia UV-visible en el rango de 200

a 1000 nm para ambos PGDs sin irradiar. Este resultado indica que la incorporación de Gd con una concentración de 138 mM no incrementa la respuesta óptica del material en el rango estudiado, y desplaza ligeramente la posición del máximo de absorbancia hacia la región del ultravioleta. Existen reportes para soluciones de nitrato de gadolinio con un máximo de absorbancia alrededor de los 300 nm que confirman las tendencias observadas en este estudio [203].

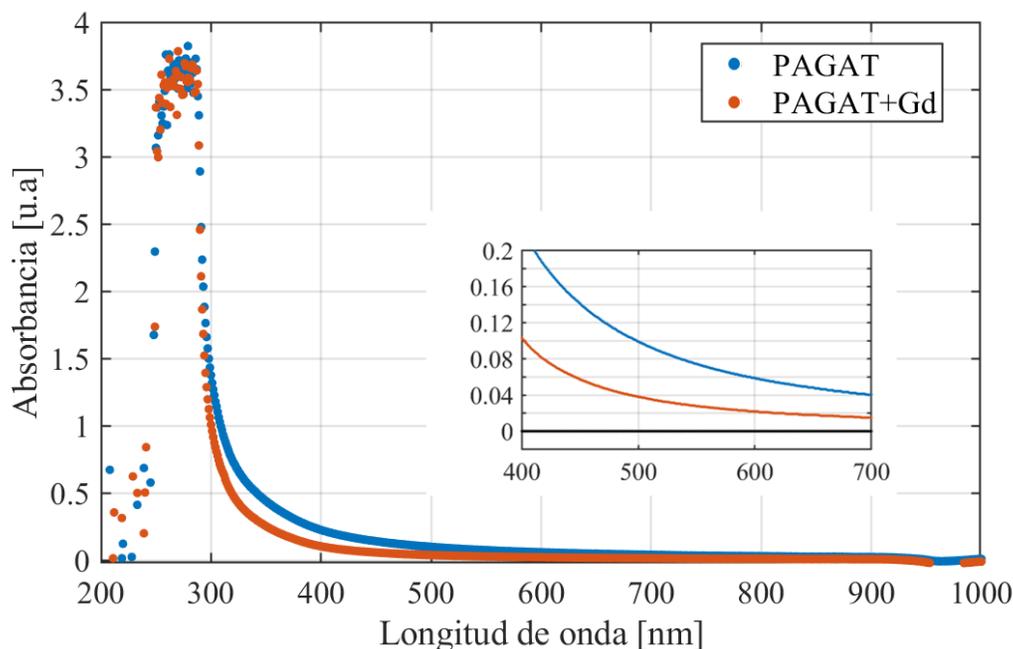


Figura 3.41: Espectro de absorbancia de dosímetros PAGAT y PAGAT modificado con Gd sin irradiar

Por otro lado, se comparó la respuesta dosimétrica de PAGAT y PAGAT modificado con Gd, irradiados a diferentes dosis con un haz de 44 kVp . Los espectros de absorbancia entre 300 y 700 nm para ambos dosímetros, obtenidos 24 h después de su irradiación, se presentan en las Figuras 3.42A y 3.42B, en ellos se puede observar que para el sistema dosimétrico PAGAT modificado con Gd, la longitud de onda en la cual todos los valores de respuesta están por debajo del valor de saturación de la técnica fue de 493 nm . En la Figura 3.42C se presentan las curvas de respuesta a la dosis, calculada a 493 nm y a 700 nm para ambos materiales. Los resultados poseen una tendencia lineal en el rango de 0 a 9 Gy. Además, para evaluar la respuesta a diferentes longitudes de onda, se compararon los valores de sensibilidad a diferentes valores de longitud de onda dentro del rango lineal de respuesta de las curvas de ΔA vs. dosis. Los valores de sensibilidad obtenidos se presentan en la Figura 3.42D.

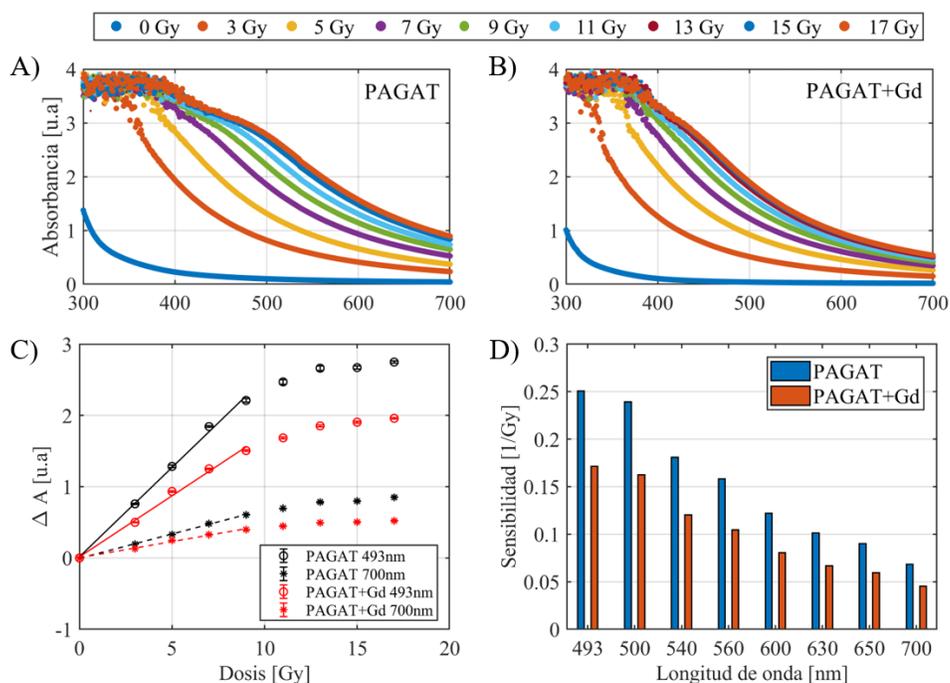


Figura 3.42: Espectro de absorbancia de dosímetros A) PAGAT y B) PAGAT modificado con Gd. C) Curvas de cambio de absorbancia (ΔA) vs dosis en 493 y 700 nm. D) Valores de Sensibilidad a diferentes longitudes de onda.

Los resultados reportados demuestran que el material modificado presenta capacidades dosimétricas con un rango de respuesta lineal similar a la del dosímetro PAGAT. La comparación de la sensibilidad a diferentes valores de longitud de onda muestra un comportamiento similar por parte de ambos dosímetros, donde la sensibilidad disminuye con el aumento de la longitud de onda. Además, los resultados muestran la versatilidad de la técnica de lectura por absorbancia óptica, la cual permite la elección de una longitud de onda en la que se tenga un mayor grado de sensibilidad escogiendo adecuadamente la longitud de onda para que los valores de respuesta a la dosis dentro del rango de dosis de estudio se mantengan por debajo del valor de saturación de la técnica.

Por otro lado, en la Figura 3.43 se presentan curvas de respuesta a diferentes tiempos tras la irradiación de los dosímetros para evaluar la estabilidad temporal de los mismos. Puede observarse que tras 24 h la lectura se mantiene estable en ambos dosímetros, lo que indica que el dosímetro PAGAT modificado con Gd posee una estabilidad temporal similar a la del dosímetro PAGAT.

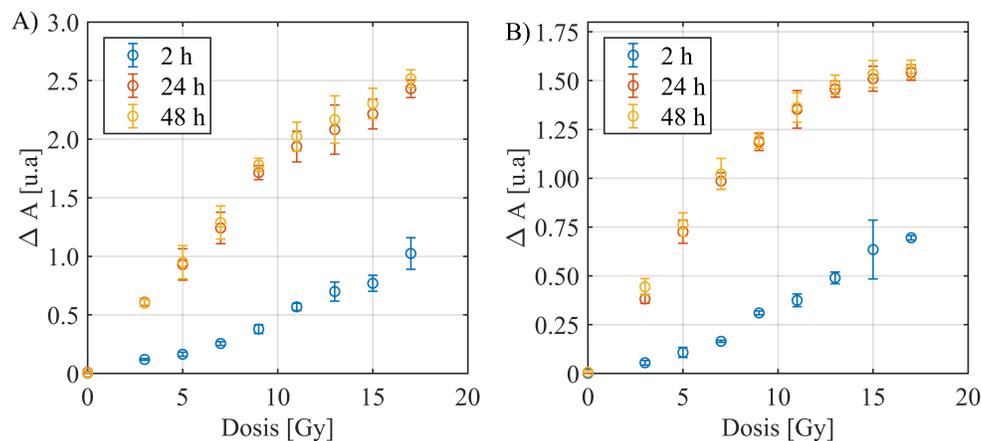


Figura 3.43: Curvas de caracterización (cambio de absorbancia vs dosis) obtenidas a 2 *min*, 24 *h* y 48 *h* después de la irradiación de los dosímetros A) PAGAT y B) PAGAT modificado con Gd.

La modificación de PGDs con Gd proporciona características de interés para la detección en aplicaciones radiológicas de los materiales durante su irradiación gracias a las señales características de fluorescencia de rayos X de Gd. No obstante, también existe la posibilidad de proporcionar un refuerzo de dosis proporcionada por el mismo efecto de fluorescencia y emisión de electrones secundarios, principalmente emisión Auger [101]. Para evaluar la factibilidad de obtener información sobre este refuerzo de dosis, se compararon las respuestas de los dosímetros modificados con Gd tras ser irradiados por debajo y por arriba del borde de absorción K de Gd. Los espectros de los haces usados se presenta en la Figura 3.44, donde se puede observar que para el haz de 50 *kVp* todos los fotones se encuentran por debajo del borde de absorción de Gd (50.2 *keV*), mientras que para el caso del haz de 160 *kVp* se encuentran por arriba de dicho valor.

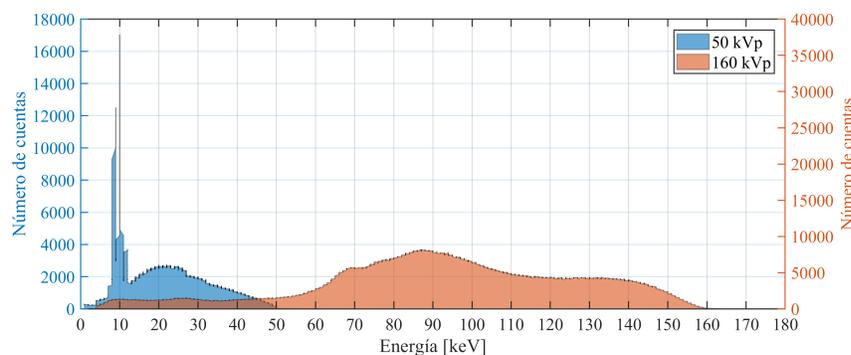


Figura 3.44: Espectros de energía de haces de 50 *kVp* y 160 *kVp* utilizados en la irradiación de los dosímetros.

El efecto de la concentración de Gd se estudió comparando la respuesta de dos sistemas dosímetros PAGAT modificados con Gd en concentraciones de 68 y 138 mM . Las curvas de ΔA vs. dosis obtenidas para estos sistemas se presentan en la Figura 3.45A. Los valores de sensibilidad obtenidos se presentan en la Figura 3.45B, las barras de error en la figura corresponden a la incerteza del método para un índice de confianza del 95 %. Diferentes estudios han demostrado que el dosímetro PAGAT presenta una dependencia a la energía despreciable en el rango de fotones de 1.25 a 25 MV [30, 79]. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran que para el rango de energías estudiado la dependencia a la energía no es despreciable, obteniendo un incremento de un 25 % en la sensibilidad con el aumento de la energía.

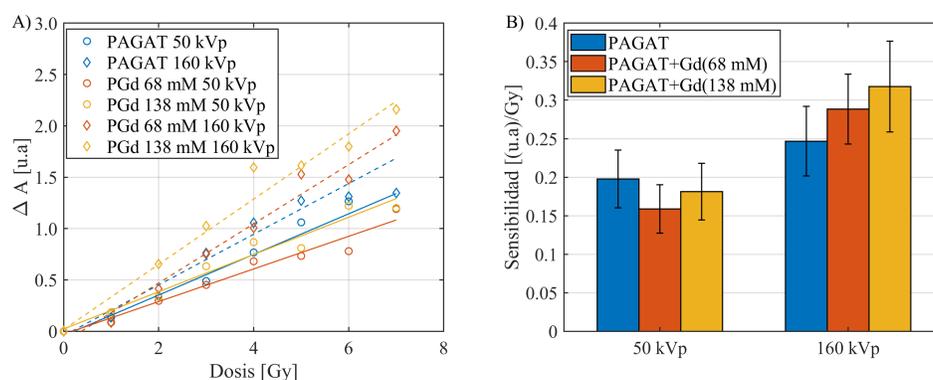


Figura 3.45: A) Curva de respuesta ΔA vs. dosis (540 nm) para los dosímetros PAGAT y PAGAT modificado con Gd en concentraciones de 68 y 138 mM . B) Comparación de valores de sensibilidad de respuesta obtenida para los diferentes PGDs irradiados con haces de 50 y 160 kVp.

Por otro lado, al comparar los valores obtenidos para los dosímetros PAGAT modificados, se observan incrementos en la sensibilidad de un 76 % y 75 % para los sistemas con Gd en concentraciones de 68 y 138 mM , respectivamente. El incremento en la respuesta observado en ambos casos no puede atribuirse únicamente a una dependencia en la energía por parte del sistema polimérico. Por lo que los resultados sugieren la presencia de un refuerzo en dosis debido a la fluorescencia de rayos X, y especialmente a la emisión de electrones secundarios por parte de Gd.

Los resultados presentados en esta sección demuestran que el dosímetro PAGAT modificado con Gd posee propiedades dosimétricas con un rango de respuesta lineal y estabilidad temporal similares a las del PAGAT. Además, se verificó la factibilidad de utilizar este nuevo dosímetro para evaluar el refuerzo de dosis, debido a la energía depositada en el medio por los electrones secundarios producto del efecto de

fluorescencia y del efecto Auger, cuando el material es irradiado por arriba del borde de absorción K de Gd. Lo que implica potenciales aplicaciones dosimétricas de este nuevo dosímetro en técnicas que involucren la infusión de Gd.

3.5. Aplicaciones clínicas

3.5.1. Verificación de plan de tratamiento SBRT

El tratamiento de radioterapia estereotáctica de cuerpo o SBRT es necesaria cuando la distribución de dosis es compleja, presenta gradientes de dosis muy elevados y geometrías de distribución de dosis precisas debido a la presencia de órganos de riesgo cercanos al volumen objetivo. Por ello, el uso de dosímetros capaces de verificar este tipo de distribuciones es de suma importancia ya que permite verificar si el tratamiento propuesto y la planificación del tratamiento son adecuados. Al respecto, cabe indicar que no existe aún ningún método dosimétrico capaz de verificar en forma continua, integral y tridimensional este tipo de irradiaciones. En este caso, se utilizó el dosímetro PAGAT para estudiar y verificar un tratamiento de SBRT de un paciente real con metástasis en columna que necesariamente posee zonas de altos gradientes de dosis debido a la cercanía de órganos de riesgo como la médula espinal. Para ello, primero se preparó e irradió un dosímetro de calibración en contenedores tipo F. A partir de las distribuciones de dosis en profundidad calculadas con el TPS para la calibración y del tensor de R2 obtenido del dosímetro de calibración, que se presentan en la Figura 3.46, se obtuvieron las curvas de dosis y respuesta R2 en profundidad para cada campo representadas en la Figuras 3.47(A y B) a modo de ejemplo para el campo irradiado con mayor dosis.

A partir de estas curvas se ajustó una función doble exponencial [202], que luego se utiliza como curva de calibración de dosis vs R2. La Figura 3.48 contiene los datos de cada campo y el ajuste utilizado, donde puede observarse una excelente correspondencia con valores de su coeficiente de determinación de 0.997. Con la función de calibración se calculó el valor de dosis en cada vóxel del tensor R2 del dosímetro de verificación y se obtuvo el tensor de dosis.

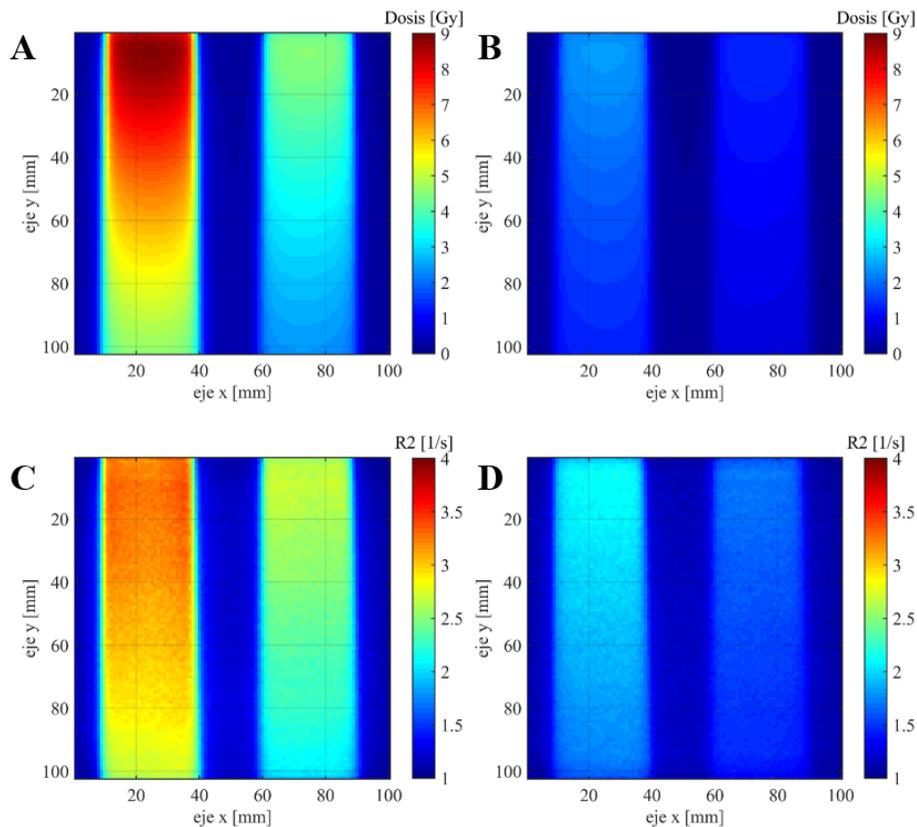


Figura 3.46: Mapas centrales de dosis calculados con el TPS (A y B) y mapas centrales de R2 obtenidos de la respuesta a la dosis del PGD (C y D).

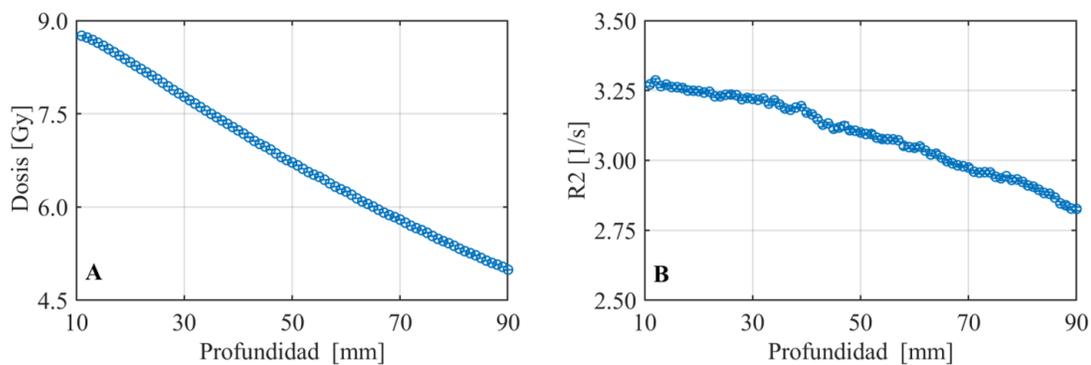


Figura 3.47: A) Curva de dosis en función de la profundidad obtenida con el TPS. B) Curva de respuesta R2 en función de la profundidad obtenida con el PGD de calibración.

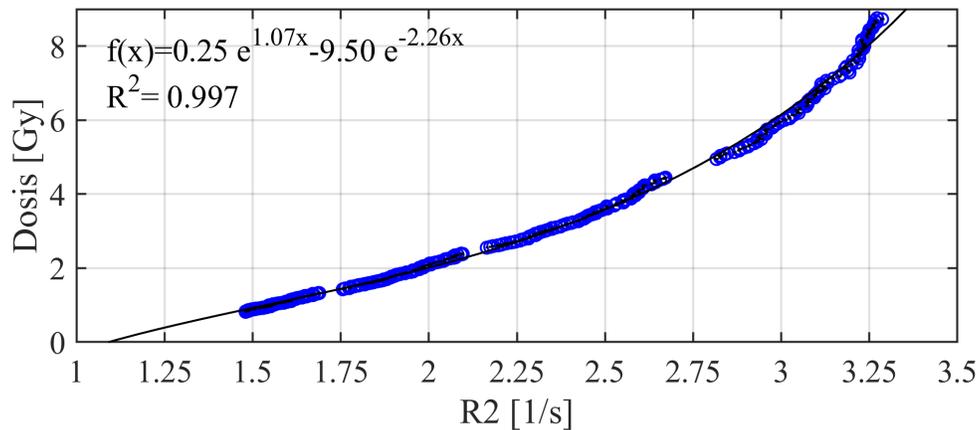


Figura 3.48: Curva de calibración dosis vs R2.

El tratamiento SBRT considerado en este estudio, está planificado para entregar un valor de dosis elevado en la vertebra y por debajo de un valor mínimo en la zona de la médula espinal. Para facilitar la comparación se representan volúmenes de isodosis determinados en el PGD y con el TPS. Por ejemplo, en la Figura 3.49 se presentan las superficies de isodosis del 95 % obtenidas, en donde queda en evidencia la gran capacidad por parte del PGD de registrar experimentalmente la distribución de dosis planificada en 3D para irradiaciones complejas como la SBRT de una columna vertebral que tiene cavidades complejas donde se requieren valores de dosis muy bajas debido a la presencia de órganos de riesgo.

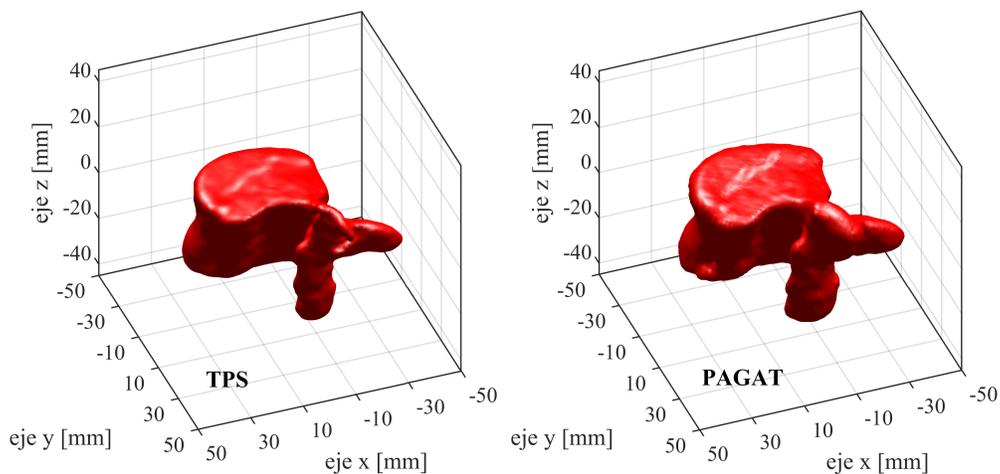


Figura 3.49: Superficies de isodosis del 95 % obtenidas a partir de los tensores de dosis del TPS y del PGD.

Para analizar visualmente la distribución de dosis planificada y obtenida con el PGD es necesario realizar cortes en los diferentes ejes del volumen de estudio. La distribución espacial de la dosis en los planos centrales, donde se incluyeron los contornos de isodosis segmentados cada 0.5 Gy entre 0 y 8 Gy obtenidos en el TPS y el PGD, se puede observar en la Figura 3.50. Existe una gran similitud entre ambas distribuciones espaciales de dosis, demostrando la alta resolución que posee el PGD, la cual se encuentra limitada a 1 mm^3 por la resolución utilizada en la técnica de lectura de MRI utilizada. También se verificó que la zona de la médula espinal no recibe valores de dosis elevados y que la zona de riesgo planificada es equivalente a la zona determinada experimentalmente con el dosímetro. No así en las zonas de alta dosis, donde los valores registrados por el PGD, especialmente en las regiones donde existe un alto gradiente de dosis como los bordes del volumen objetivo, se observó un realce en los valores de dosis planificados en los bordes conocido como el efecto de realce por alto gradiente de dosis. Este efecto, ocurre debido a la diferencia de concentración de monómeros libres que genera una fuerza impulsora para la migración de monómeros desde la zona no irradiada (donde aún queda la mayoría de los monómeros originales del PGD) a la zona irradiada (donde ya se han consumido prácticamente todos los monómeros) buscando equilibrar la concentración de los mismos. Dicha migración de monómeros produce una concentración local de monómeros más elevada en las zonas de mayor polimerización y permite que haya mayor probabilidad de que los monómeros reaccionen con un radical en la superficie del polímero formado en las zonas de alta dosis, por ende obteniendo una sobreestimación de la respuesta en la superficie donde existen los gradientes más altos en la distribución de dosis. Este efecto ha sido observado por otros autores [18, 65, 113] e incluso estudiado mediante simulación por Fuxman *et al.* para el caso de un dosímetro a base de AAm y BIS [204], donde se demostró que se forman cantidades adicionales de polímero en las regiones cercanas a los bordes de la región irradiada y que prácticamente no hubo polimerización más allá del borde de la zona de irradiación. Estas observaciones coinciden con los resultados obtenidos en la presente tesis tal como se evidencia en los planos de distribución espacial de dosis.

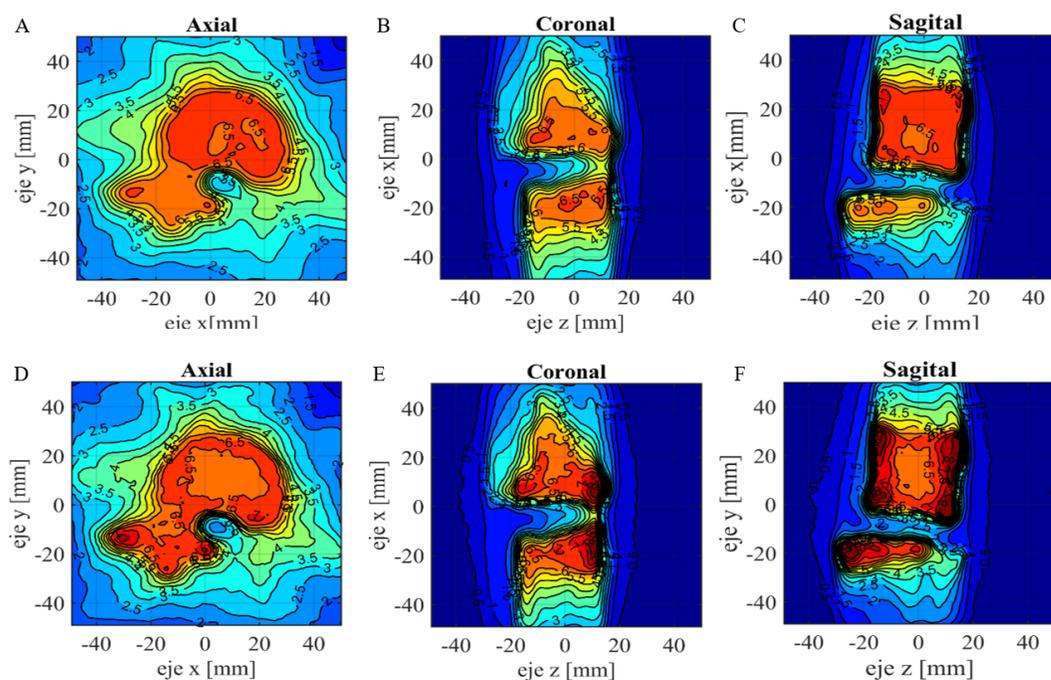


Figura 3.50: Planos centrales de la distribución espacial de dosis del tratamiento de SBRT obtenidos por el TPS (A,B,C) y por el PGD (D,E,F).

A partir del análisis de los histogramas de las distribuciones de dosis es posible evaluar rápidamente las diferencias entre los datos experimentales registrados por el PGD y los datos calculados con el TPS en los diferentes rangos de dosis. En la Figura 3.51 es posible identificar que las principales diferencias entre estos sistemas se encuentran en las regiones de dosis máxima y entre 0.5 y 2.5 Gy. La comparación cuantitativa de las dos distribuciones de dosis estudiadas se llevó a cabo por medio de la prueba de índice gamma en 3D, con parámetros de $DTA = 3 \text{ mm}$ y $DD = 2\%$, los resultados demuestran que 94.34% de los vóxeles cumplen exitosamente con la prueba de índice gamma. Aquellas regiones donde no se satisface el criterio de aceptación se encuentran indicadas en color rojo en los mapas de índice gamma presentados en la Figura 3.52. Nuevamente, el efecto observado en los bordes del volumen objetivo es la que mayor desviación tiene con respecto a la planificación del tratamiento, además existe una región cercana a las paredes del fantoma y en la zona de llenado del dosímetro al contenedor donde se observa una desviación, probablemente debida a la presencia de aire o al efecto de oxígeno sobre el PGD. Con el propósito de comparar las distribuciones de dosis en condiciones de interés para

la práctica clínica de SBRT, se calculó el índice gamma excluyendo los vóxeles con valores de dosis iguales o inferiores al 10 % de la dosis máxima. Esta consideración permite concentrarse en el volumen blanco de la irradiación y sus cercanías sin evaluar estrictamente las regiones de baja dosis. Los resultados de este nuevo análisis se presenta en la Figura 3.53 donde las zonas no consideradas en el análisis no están presentes en el gráfico. Bajo estas consideraciones y aplicando los mismos valores de DTA y DD se obtuvo un porcentaje de aceptación del 90.26 % en la prueba de índice gamma.

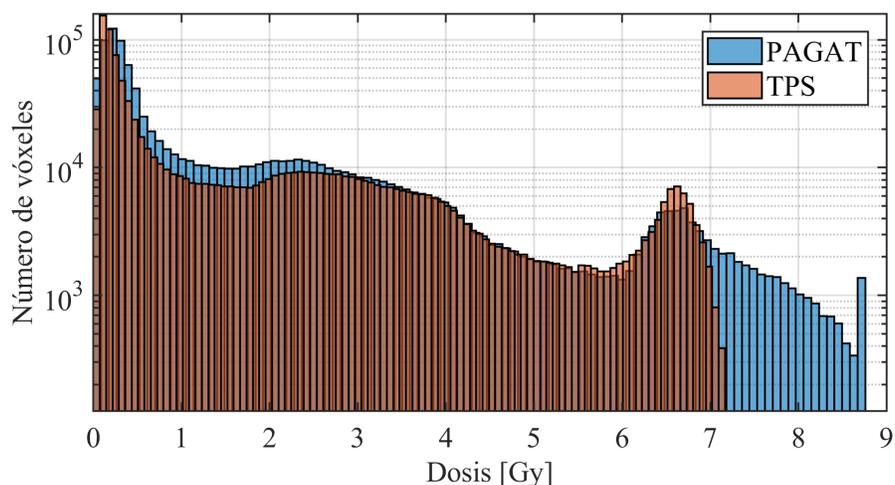


Figura 3.51: Histogramas de las distribuciones de dosis obtenidas por el TPS y por el PGD.

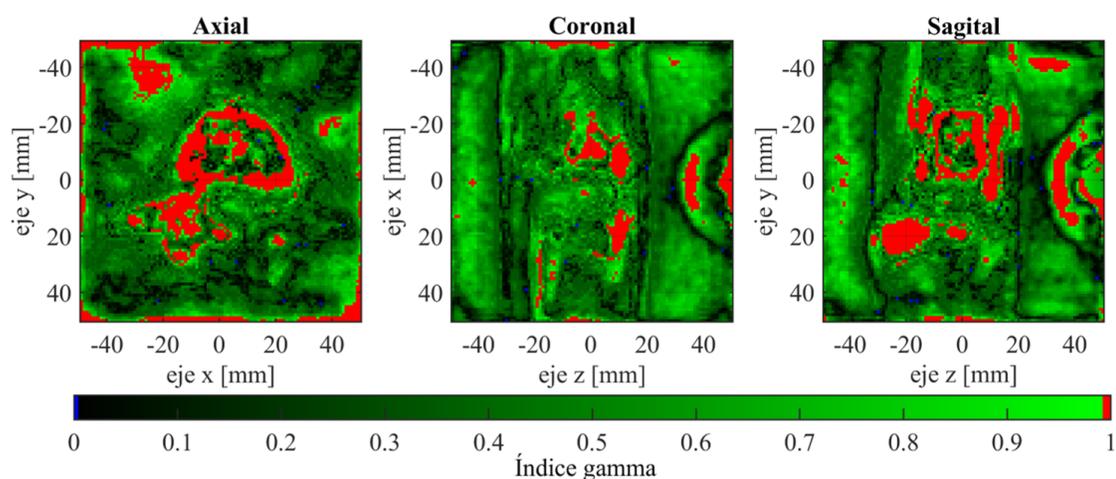


Figura 3.52: Mapas de distribución de índice gamma en los cortes centrales del fantoma.

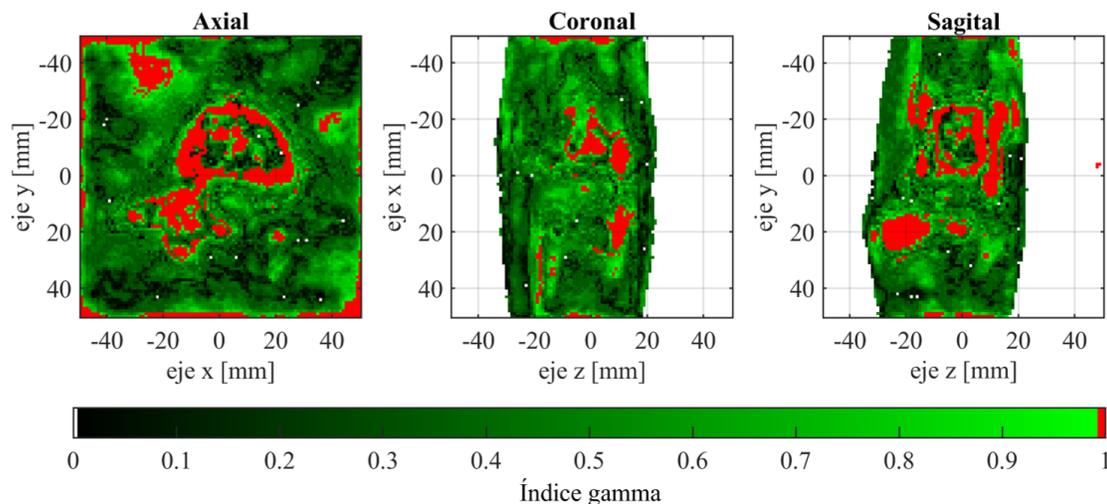


Figura 3.53: Mapas de distribución de índice gamma en los cortes centrales del fantoma con un umbral del 10 %.

3.5.2. Verificación de plan de tratamiento SRS

Con el objetivo de generar un material capaz de disminuir el efecto de borde observado y extender el rango dinámico del PGD en aplicaciones clínicas que requieran dosis altas en el volumen blanco [205], se diseñó un segundo experimento para un tratamiento hipotético con 5 blancos de diámetros de $\leq 1\text{cm}$ mediante la técnica de SRS. Para ello, se utilizó un dosímetro PAGAT modificado con GTA buscando ampliar su rango dinámico y otorgarle mayor rigidez estructural, bajo el concepto de que una matriz de gelatina con mayor reticulación o grado de entrecruzamiento disminuiría la difusión de los monómeros y por ende minimizaría el efecto de borde observado en los PGDs de PAGAT estándar. Con este material se aplicó un método de calibración análogo al utilizado en el experimento de la SBRT, y se obtuvo la curva de calibración presentada en la Figura 3.54. Al igual que en el caso anterior, se ajustaron los valores experimentales con una función doble exponencial. De la curva resultante se demuestra que el rango dinámico del dosímetro con la modificación aplicada es mucho mayor que el obtenido para PAGAT estándar, llegando a registrar valores de dosis de hasta 24 Gy . Luego, se utilizó el ajuste obtenido para calcular la dosis en cada vóxel del tensor R2 del dosímetro de verificación y obtener un tensor con valores de dosis.

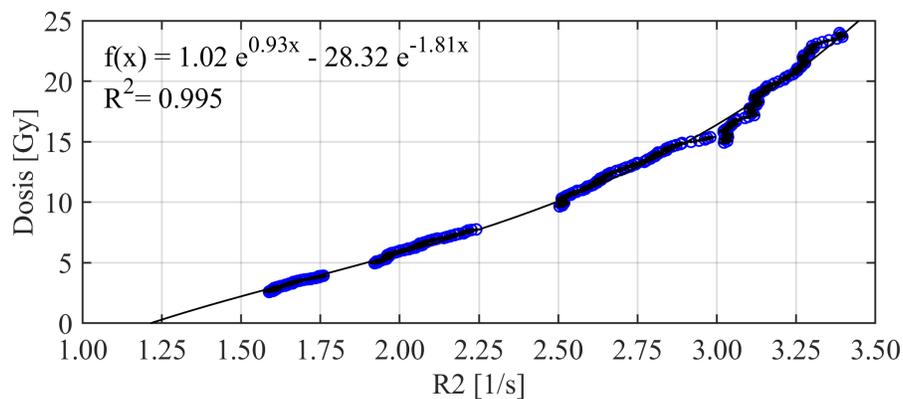


Figura 3.54: Curva de calibración dosis vs R2.

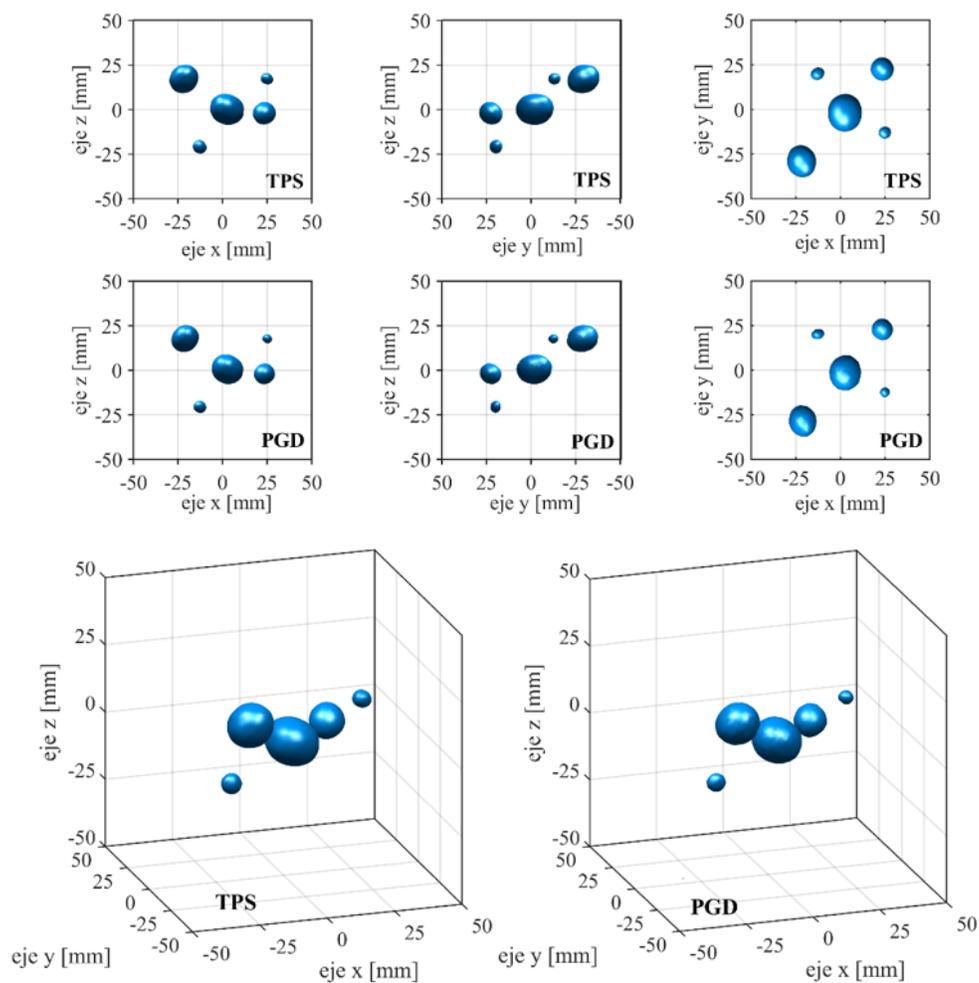


Figura 3.55: Representación tridimensional de los volúmenes objetivo.

En la Figura 3.55 se representan las superficies de isodosis de los 5 blancos del tratamiento para un valor del 40 % de la dosis máxima, dicho valor se eligió únicamente para permitir la visualización de la posición y extensión de los 5 blancos seleccionados en el tratamiento de SRS. De esta forma, se demuestra la capacidad de PAGAT modificado para registrar y verificar distribuciones espaciales de dosis con una excelente correspondencia geométrica con las calculadas y diseñadas con el TPS.

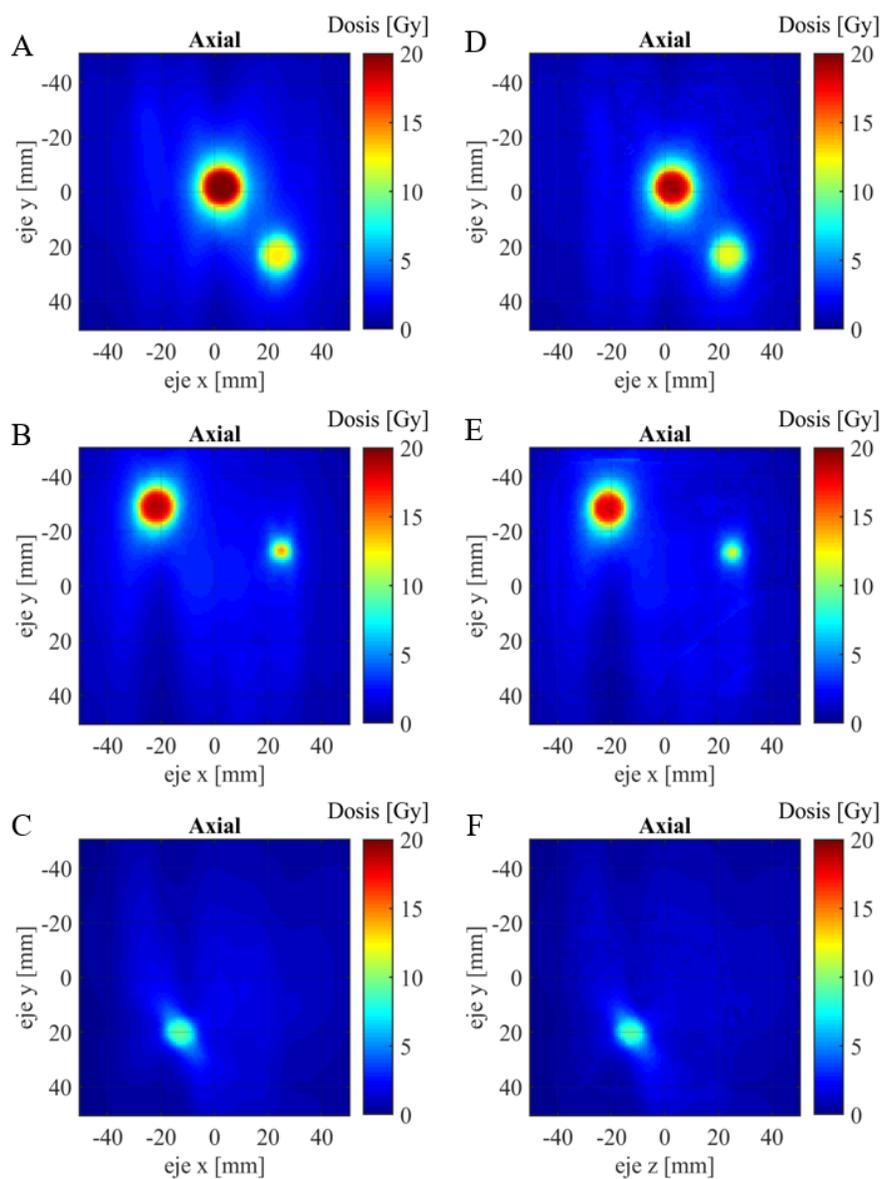


Figura 3.56: Mapas de distribución de dosis obtenidos con el TPS (izquierda) y el PGD (derecha) en planos axiales $z = 0$ (A,D), $z=18$ (B,E) y $z=-19$ (C,F).

En la Figura 3.56 se presentan mapas de distribución de dosis obtenidos en diferentes planos axiales correspondientes a los planos centrales de los diferentes blancos. En los mapas de distribución, incluso con valores dosis elevados y gradientes mucho mayores que los utilizados en el caso de SBRT, no se observó el efecto de realce por alto gradiente de dosis de los volúmenes objetivos. Para tal fin, se realizó una comparación de perfiles de dosis obtenidos para un mismo valor de dosis a partir de las distribuciones de dosis en profundidad utilizados para la calibración del dosímetro PAGAT en la verificación del caso SBRT y del dosímetro PAGAT modificado con GTA en el presente caso de estudio. Los perfiles se presentan en la Figura 3.57A, donde se observa que el dosímetro PAGAT modificado con GTA no presenta el efecto de realce por alto gradiente de dosis observado en el PAGAT típico. Además, se presenta un perfil obtenido a la profundidad correspondiente a la dosis de 20 Gy para el dosímetro modificado (Figura 3.57B) donde se muestra que incluso para gradientes tan elevados como los observados en este perfil el dosímetro modificado carece del efecto de realce por alto gradiente de dosis. Esta eliminación de dicho efecto se puede explicar como un efecto secundario de la disminución de movilidad de monómeros debido al entrecruzamiento de la matriz de gelatina con GTA, tal como se explicó en la sección 3.4.1. La baja movilidad de los reactivos permite que las reacciones de terminación ocurran antes que los monómeros logren difundirse de zonas de mayor concentración a zonas de baja concentración, logrando la evitar el efecto observado en PAGAT típico.

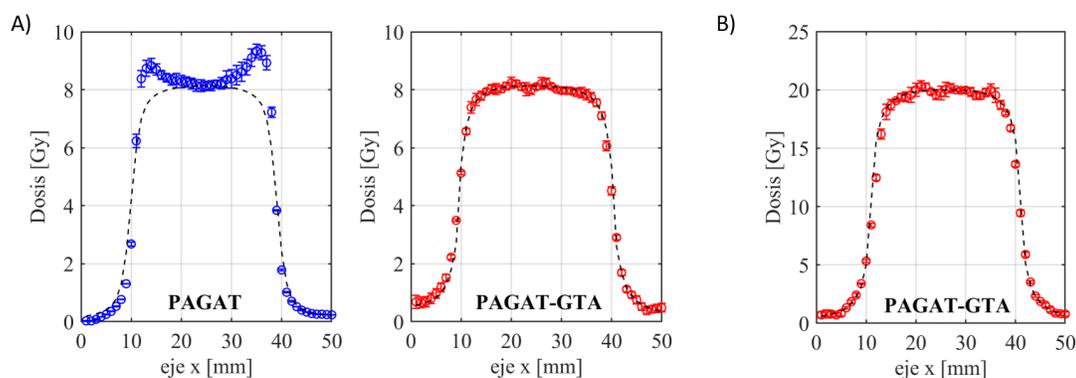


Figura 3.57: A) Perfiles de dosis irradiados con 8Gy para los sistemas PAGAT y PAGAT modificado con GTA. B) Perfil de dosis del PAGAT modificado con GTA irradiado con 20 Gy. En todos los perfiles se representa con línea punteada los perfiles respectivos obtenidos a partir de las distribuciones de dosis obtenidas con el TPS.

Los histogramas de las distribuciones de dosis obtenidas por ambos métodos se

presentan en la Figura 3.58. En este caso, se observa una tendencias y valores similares entre los histogramas para dosis $\leq 18\text{Gy}$. Sin embargo, para dosis superiores existen diferencias y la dosis registrada por el PGD es más baja que la planificada por el TPS. En una primer impresión, las diferencias observadas para valores altos de dosis pueden deberse, en primera instancia, a incertezas en el proceso de calibración o bien la propia respuesta del material dosimétrico en las zonas de mayor dosis donde podría no alcanzar la uniformidad suficiente en el volumen completo de las 5 esferas que delimitan los volúmenes objetivo. Sin embargo, también debe destacarse que las distribuciones de dosis calculadas con sistemas de planificación de tipo TPS carecen, al menos en un sentido estricto y completo, de consideraciones sobre efectos de radiación dispersa, por lo que la supuesta “uniformidad” reportada por parte del TPS en las zonas interiores a los volúmenes objetivo, podría, en la práctica, no ser tal. Al respecto, cabe mencionar que una manera de verificar esta hipótesis para explicar las diferencias encontradas, podría ser la realización de cálculo de distribución de dosis en forma completa contemplando efectos de scattering, por ejemplo por medio del desarrollo de métodos avanzados de simulación Monte Carlo dedicados a SRS, tarea por demás compleja y que se encuentra fuera de los objetivos del presente plan de trabajo.

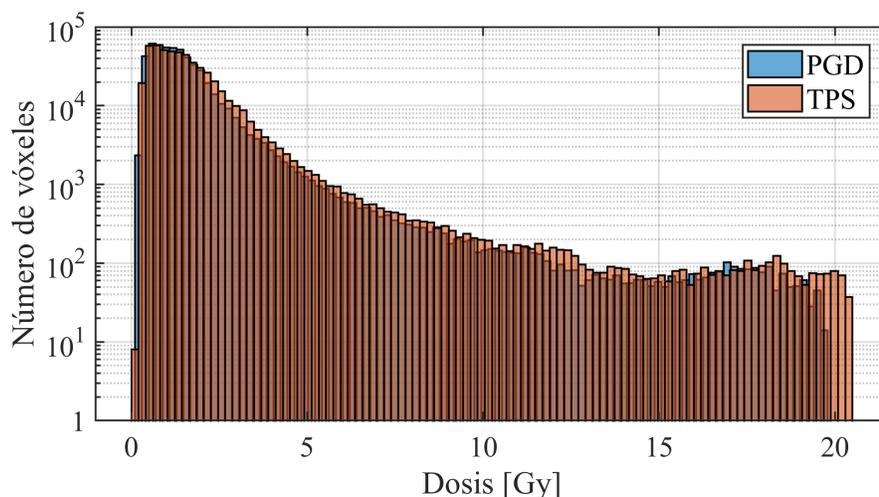


Figura 3.58: Histograma de las distribuciones de dosis obtenidas por TPS y por el PGD modificado.

En este estudio se comparó el efecto del valor del umbral a la hora de efectuar la prueba de índice gamma de acuerdo a valores típicos usado en clínica [206, 207]. Para ello, se realizaron pruebas de índice gamma con diferentes valores de DTA y

DD, y con diferentes valores umbral de 0, 5 y 10 %, cuyos resultados se presentan en la Tabla 3.9. Es posible inferir que con valores de DTA = 2mm y DD= 3% y un umbral del 10% se obtuvo el mejor grado de aceptación del 98.52 % de los vóxeles de las regiones de interés analizadas.

Tabla 3.9: Porcentaje de aceptación para la prueba de índice gamma calculado con diferentes parámetros de umbral, DD y DTA.

umbral [%]	DD [%]	DTA = 1 mm	DTA = 2 mm
0	1	63.34	79.10
	2	84.20	93.65
	3	95.13	99.33
5	1	48.01	71.05
	2	75.39	90.30
	3	92.30	98.97
10	1	27.98	72.70
	2	57.98	90.49
	3	80.18	98.52

En la Figura 3.59, se encuentran representados los mapas de distribución de índice gamma correspondientes a los mapas de distribución de dosis de la Figura 3.56, obtenidos con los parámetros de DTA = 2mm y DD= 3% y un umbral del 10%. Además, de forma cualitativa una representación tridimensional de la región evaluada y los puntos que fallaron la prueba de índice gamma, evaluada con los mismos parámetros, se presentan en la Figura 3.60.

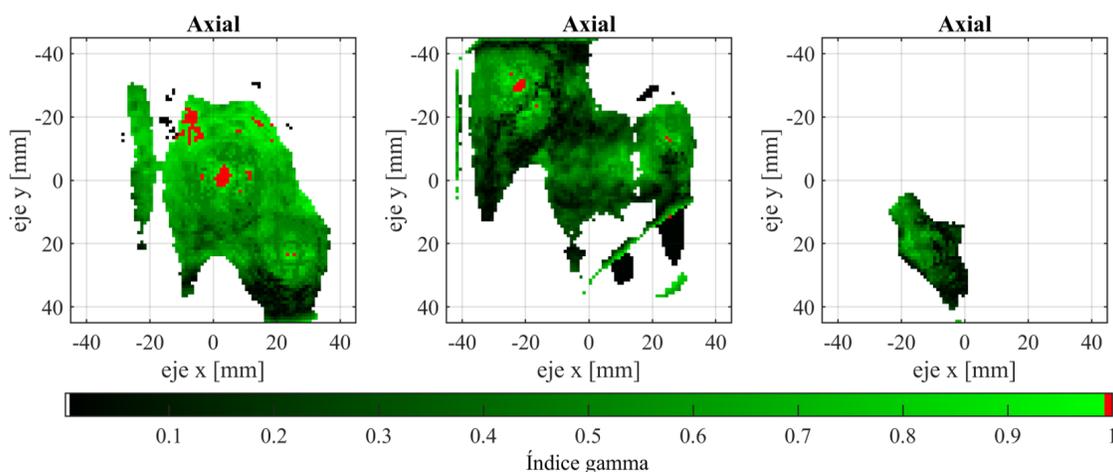


Figura 3.59: Mapas de distribución de índice gamma en diferentes cortes axiales centrados en los planos correspondientes a los volúmenes blanco del tratamiento SRS.

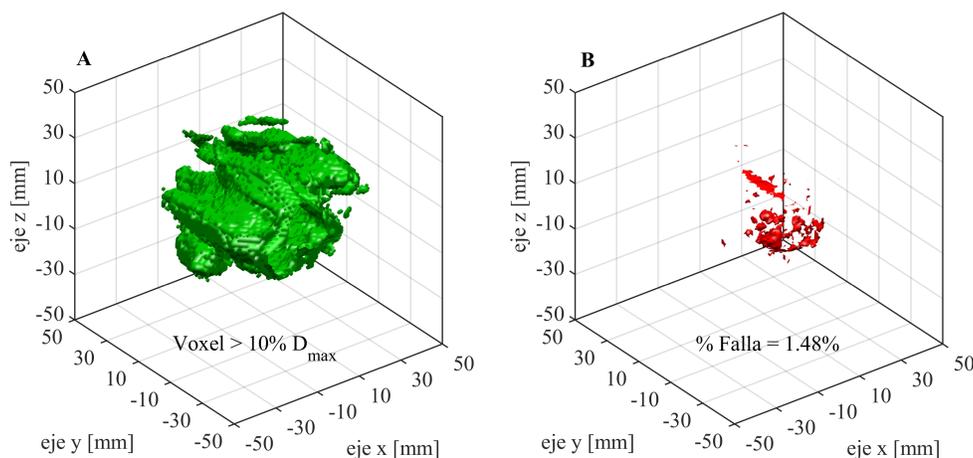


Figura 3.60: Representación tridimensional de la prueba de índice gamma donde se muestran todos los vóxeles evaluados (A) y los vóxeles que fallaron la prueba (B).

Los resultados obtenidos en la prueba del índice gamma demuestran una muy buena correlación entre la distribución de dosis planificada con el TPS y la registrada por el PGD. Es importante destacar que en este caso, la geometría del fantoma podría adaptarse de manera más oportuna al presente caso para el tipo de tratamiento y su posicionamiento se llevó a cabo sin utilizar inmovilizadores ni sistemas de referencias sofisticadas como las que normalmente se utilizan en un tratamiento clínico. Por lo que aún podría mejorarse los valores de aceptación relacionados al parámetro DTA, y acercarse a las exigencias habituales en DTA características de este método, que son más exigentes que los valores de $DTA \leq 2$ y $DD \leq 2$ utilizados en el presente estudio [208]. No obstante, estas mejoras son ajenas al material sensible del PGD, que demostró una ampliación substancial en su rango dinámico, sin presentar efecto de realce en zonas de alto gradiente de dosis, manteniendo la capacidad de registrar una distribución espacial de dosis en 3D con valores de índice gamma aceptables en una geometría de irradiación compleja.

Los resultados presentados en esta sección demuestran la excelente capacidad de los PGDs de registrar distribuciones de dosis en tres dimensiones en configuraciones de irradiación complejas y con gradientes de dosis elevados. Esta capacidad y la alta resolución espacial, limitada principalmente por el método de lectura utilizado justifican el uso de este tipo de dosímetros como método de verificación integral, continua e inherentemente tridimensional de sistemas de tratamiento donde un dosímetro pun-

tual, o un arreglo de dosímetros tal vez proporcione una interpretación parcial y limitada de los resultados, y donde la simulación por métodos estocásticos como la simulación MC no sea factible o requiera de tiempos excesivos inviables para un tratamiento con pacientes.

Como contraparte, la imposibilidad de reutilizar los dosímetros y la necesidad de personal altamente calificado para su interpretación muchas veces lleva al empleo de técnica más simples y económicas, que en su mayoría requieren un costo económico inicial relativamente alto, no ofrecen capacidades de registro tridimensional y sólo en algunos casos mediante una interpolación de datos permiten disponer de una distribución espacial. Por todo esto, los PGDs deben ser una opción a considerar en situaciones específicas que requieran un elevado nivel de precisión y sobre todo como herramienta de validación complementaria a los controles de calidad periódicos.

3.6. Desarrollo de un escáner láser para la lectura de PGDs

En esta sección se presentan los resultados de puesta a punto y caracterización de un escáner láser diseñado y construido durante la presente tesis orientado específicamente a la lectura de PGDs.

3.6.1. Primera etapa: Estudio de factibilidad de lectura puntual

Inicialmente, se evaluó la factibilidad de utilizar los detectores construidos en combinación con las fuentes láser disponibles para la construcción de un dispositivo capaz de obtener lecturas de absorbancia óptica en 1D. En la Figura 3.61 se presentan las lecturas de la intensidad de la señal característica de las dos fuentes láser disponibles. Como se puede observar, las fuentes láser de HeNe y de diodo requieren de un tiempo de estabilización hasta alcanzar una intensidad estable y constante de 15 y 40 *min*, respectivamente. Por otro lado, las fuentes poseen fluctuaciones en la intensidad del láser incluso para tiempos superiores a los tiempos de estabilización determinados. Para minimizar el efecto de las fluctuaciones se optó por utilizar una configuración de dos detectores como la presentada en la Figura 2.13, donde se utiliza un divisor de haz y dos detectores fotodiodos, denominados detector 1 (*D1*) que registra la señal del láser tras pasar por el divisor y detector 2 (*D2*) que registra la señal del láser

que atraviesa la muestra a estudiar. A partir de las señales registradas por ambos detectores, se calcula el cociente $D2/D1$ que permite atenuar las fluctuaciones causadas por la electrónica de la fuente láser, obteniendo señales con mayor estabilidad como las indicadas en la Figura 3.62, en la que puede verificarse como esta estrategia permite disminuir las fluctuaciones observadas en cada uno de los detectores al efectuar una medición en aire y utilizando el láser HeNe.

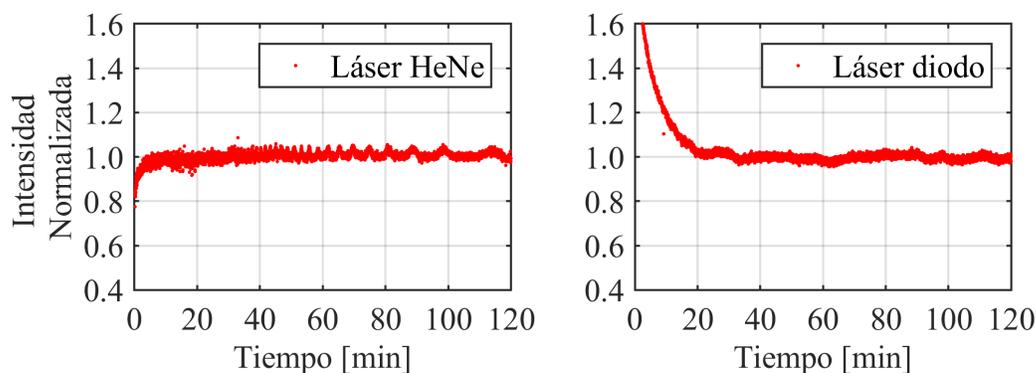


Figura 3.61: Intensidad de la señal del láser de HeNe y láser de diodo en función del tiempo.

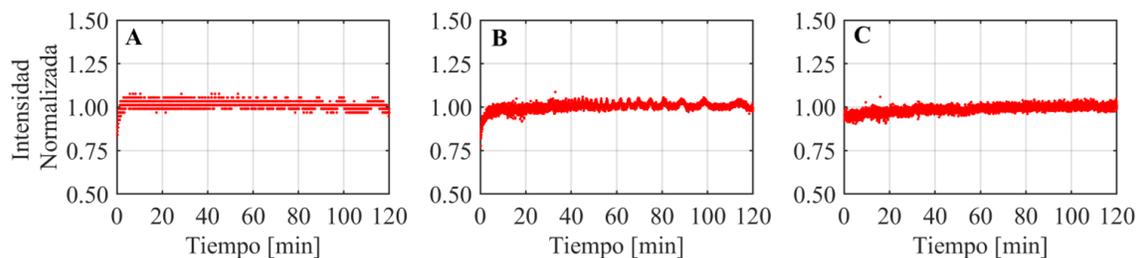


Figura 3.62: Intensidad de la señal en función del tiempo registrada por los detectores (A) D1, (B) D2 y (C) cociente de las señales de ambos detectores.

El instrumento se caracterizó utilizando soluciones estándar de calibración con diferentes concentraciones de $CuSO_4$, comparando su capacidad de lectura de absorbancia con la de un espectrofotómetro UV-vis comercial. En la Figura 3.63 se presentan los resultados obtenidos donde se evidencia una correspondencia lineal entre ambos equipos con un valor de coeficiente de determinación de 0.986, demostrando de esta manera la capacidad del escáner láser de registrar valores de absorbancia en el rango utilizado para la calibración y su correlación con un equipo comercial y estándar.

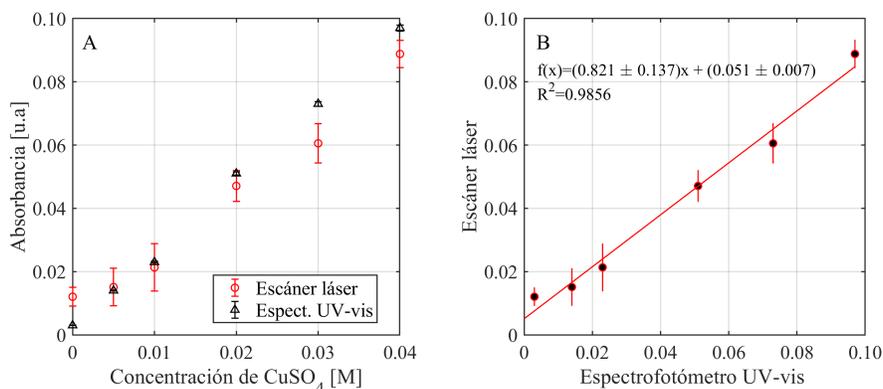


Figura 3.63: A) Curva de calibración (absorbancia vs concentración) de soluciones de CuSO_4 determinadas con el escáner láser de diodo, y con el espectrofotómetro UV-vis a una longitud de onda de 658 nm . B) Correlación de respuestas entre el escáner láser y el espectrofotómetro UV-vis.

Una vez verificada la capacidad del instrumento, se realizó una prueba de repetibilidad en la lectura de una muestra de referencia (agua), los resultados se presentan en la Figura 3.64, obteniendo valores de desviación estándar de 1.8 % obtenidos con el escáner láser y de 0.2 % con el espectrofotómetro comercial. Claramente, el instrumento comercial presenta una capacidad de repetibilidad superior a la del instrumento diseñado, esta diferencia probablemente se deba a la calidad del fotodetector o de la fuente de luz utilizados en cada equipo. Sin embargo, el instrumento diseñado es la primera etapa de un instrumento con capacidad de adquisición en 2D, mientras que el instrumento comercial únicamente tiene capacidad de lectura puntual. Esta limitación del sistemas de fotosensores del instrumento construido fue posteriormente mejorada por medio de ajustes al circuito electrónico asociado a la adquisición de intensidad lumínica, por medio de optimización del rango dinámico de respuesta.

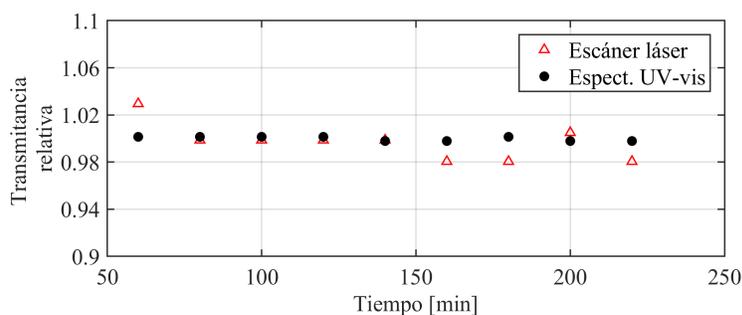


Figura 3.64: Lecturas de transmisión normalizadas de agua registradas a diferentes tiempos desde el encendido del instrumento.

Para demostrar la aplicabilidad del instrumento en sistemas dosimétricos se estudió la capacidad de lectura de dosímetros PAGAT y NIPAM. Las curvas de respuesta de ΔA vs dosis obtenidas con el escáner láser junto con la obtenidas por el espectrofotómetro comercial se presentan en la Figura 3.65. En ambos casos se obtuvo una respuesta lineal con la dosis absorbida en los dosímetros, con diferencias entre los coeficientes de determinación de 0.6 % y 0.7 % y entre las pendientes de ajuste de 26.3 % y 32.3 % para el PAGAT y NIPAM, respectivamente. Estas diferencias pueden deberse principalmente a las diferencias en anchos de banda espectral que utiliza cada instrumento, así como a la sensibilidad relativa de los fotosensores para las diferentes frecuencias. Sin embargo, los resultados muestran la capacidad del instrumento construido para su aplicación en dosimetría de gel poliméricos.

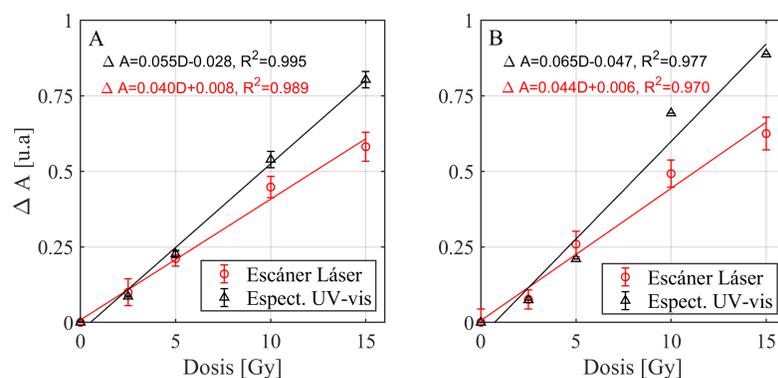


Figura 3.65: Curvas de respuesta vs dosis obtenidas con el escáner láser y con el espectrofotómetro UV-vis a 658 nm para los dosímetros A) PAGAT y B) NIPAM.

3.6.2. Segunda etapa: Estudio de factibilidad de lectura en 2D

Para extender las capacidades del instrumento y acercarse al diseño de un CT óptico con capacidad 3D como los disponibles comercialmente, se adaptó el diseño original al diseño con capacidad 2D presentado en la Figura 2.15. Con esta nueva configuración, e incluyendo al sistemas electrónico del instrumento construido un sensor digital de temperatura, se realizaron pruebas de reproducibilidad y repetibilidad en las cuales se observó una relación entre la temperatura de la electrónica del instrumento y la señal registrada por los detectores, tal como se indica en la Figura 3.66. En esta figura, se normalizaron los valores de respuesta de los detectores y del cociente de las respuestas de ambos detectores al valor obtenido con una temperatura en la electrónica de 25 °C. Se propuso un ajuste empírico de los valores registrados

para el cociente $D2/D1$ en función de la temperatura, el cual se utilizó luego para corregir las lecturas y se compararon las determinaciones en los estudios de reproducibilidad y repetibilidad con y sin la corrección de temperatura, obteniendo los resultados presentados en la Figura 3.67.

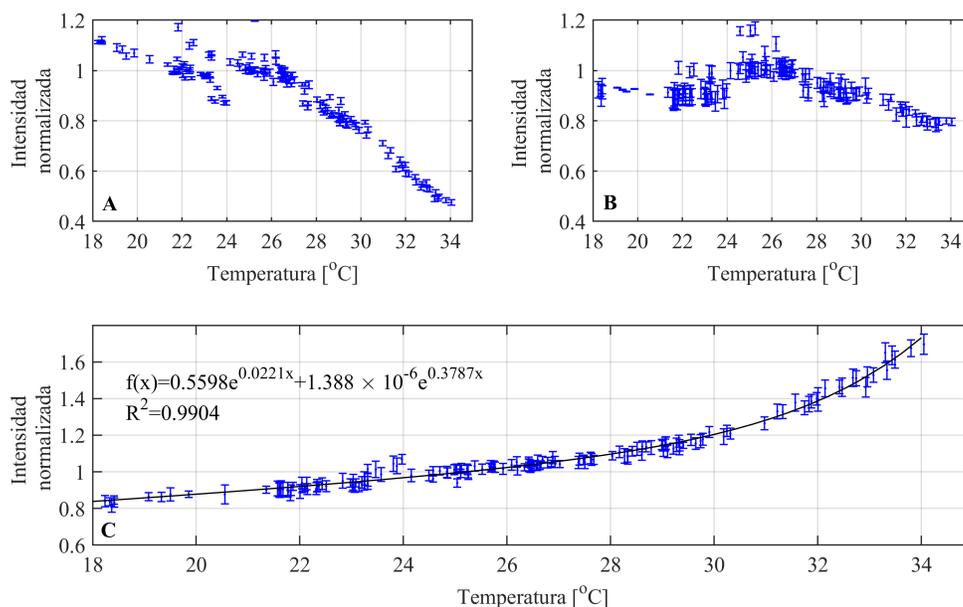


Figura 3.66: Intensidad de señal normalizada vs temperatura de la electrónica obtenidos mediante: A) D1, B) D2 y C) el cociente D2/D1.

La corrección aplicada debida a efectos térmicos en los circuitos electrónicos del instrumento construido permitió mejorar la repetibilidad desde un 98.03 % a un 98.57 % y la reproducibilidad desde un 92.97 % a un 97.74 %. Por lo tanto, se incorporó el ajuste por temperatura al procesamiento de todas las determinaciones posteriores con el instrumento.

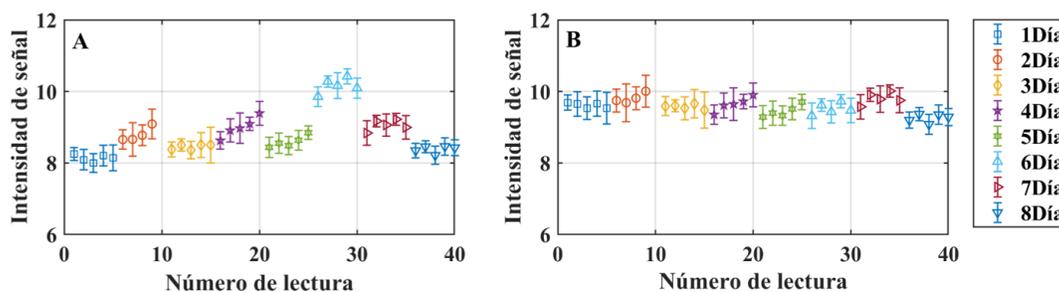


Figura 3.67: Intensidad de señal en determinaciones 2D A) sin corrección de temperatura y B) con corrección de temperatura.

Con esta configuración se compararon las adquisiciones de la imagen de transmisión de un dosímetro PAGAT realizadas con el láser de HeNe y con el láser de diodo. Las imágenes obtenidas se presentan en la Figura 3.68A y 3.68B, respectivamente. En ambos casos se determinaron los perfiles a lo largo del eje x promediando los valores entre 23 a 27 mm del eje y para cada imagen. Los perfiles obtenidos se presentan las Figuras 3.68C y 3.68D, donde se puede observar que las lecturas realizadas con el láser de HeNe poseen un mayor rango dinámico obteniendo valores de señal promedio de 5.8 $u.a.$ en la zona irradiada y de 8.8 $u.a.$ en la zona no irradiada; mientras que para la imagen obtenida con el láser de diodos los valores obtenidos son de 5.3 $u.a.$ y 6.9 $u.a.$, respectivamente. Por otro lado, la desviación estándar de los valores de intensidad de señal promedio en la región irradiada donde se calcularon los perfiles fueron de 4.24 % con la fuente láser de HeNe y de 2.17 %, con la fuente láser de diodo.

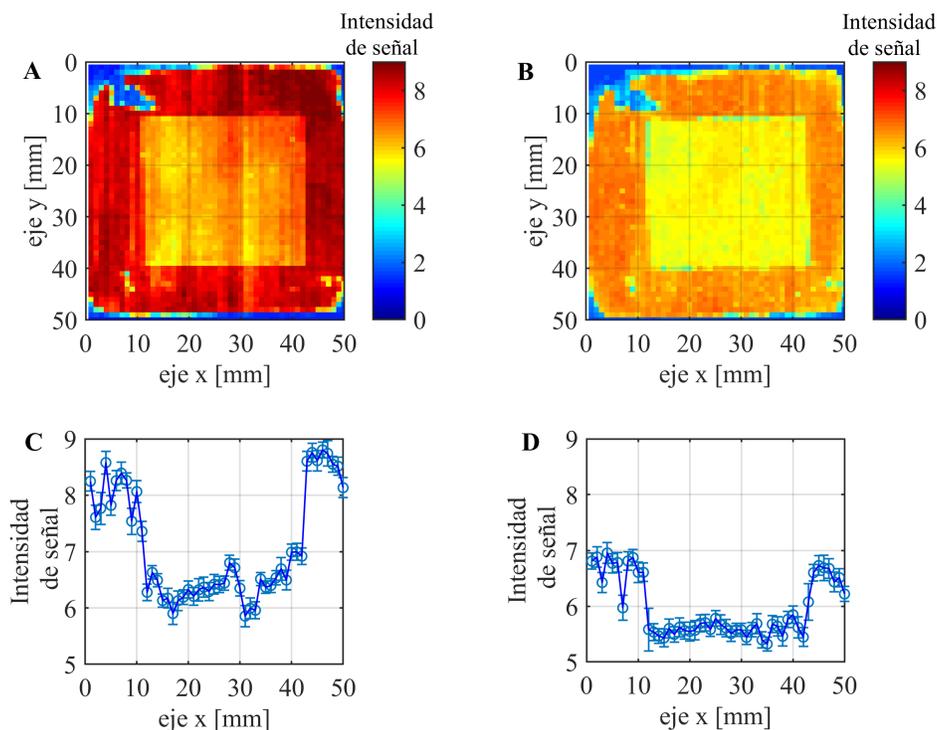


Figura 3.68: Determinaciones en 2D de dosímetros de PAGAT. Imágenes y perfiles a lo largo del eje X centrados en $y = 25$, determinados con el láser de HeNe (A y C) y láser de diodo (B y D).

Un parámetro relevante para el uso de un CT láser es el tiempo de adquisición total para una muestra. Por ello, se estudió la relación entre el tiempo de adquisición y la

calidad de la respuesta en imágenes adquiridas con el láser de diodo para una muestra de $50 \times 50 \text{ mm}$. En este estudio se varió el número ($n = 1, 5, 30$) de mediciones que el instrumento adquiere por punto (es decir por píxel) en cada imagen. Los resultados obtenidos se resumen en la Figura 3.69, donde se puede apreciar la pérdida de contraste y el aumento del ruido con la disminución del número de adquisiciones por punto en los mapas de intensidad de respuesta. Para simplificar el análisis, se calcularon perfiles a lo largo del eje x en una posición del eje $y = 25$, así se analizó la desviación en las señales por punto y se representaron como barras de error en los gráficos. Los tiempos de adquisición finales de los análisis 2D fueron 10, 12 y 45 *min*, obteniendo perfiles con valores de desviación estándar en la zona irradiada de 3.92 %, 4.07 % y 2.17 %, respectivamente. Estos resultados demuestran una relación de compromiso, un mayor tiempo de adquisición implica mejores relaciones señal/ruido, y menores desviaciones en las mediciones. Sin embargo, para obtener una reducción de un 2 % en la precisión de las medidas (de $n = 5$ a 30) el tiempo de adquisición se incrementa por muestra en al menos un 275 %.

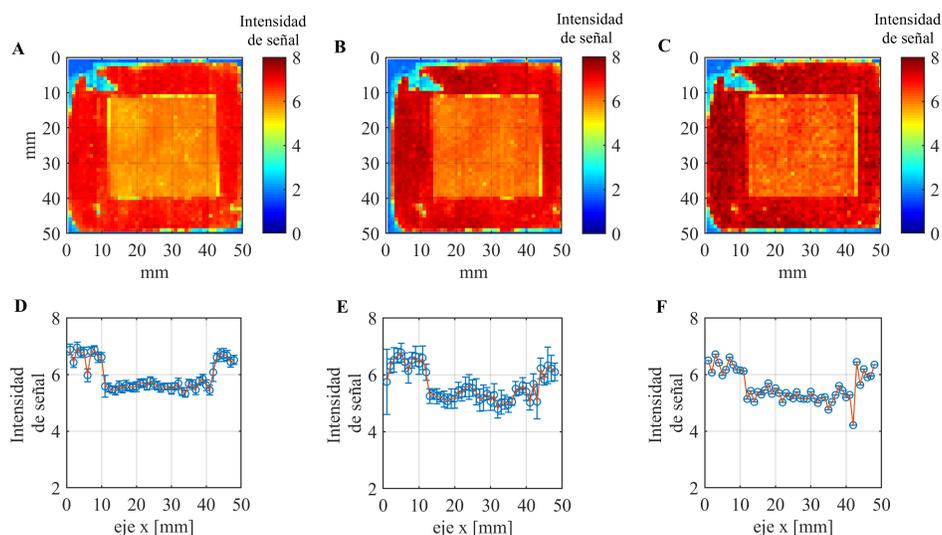


Figura 3.69: Imágenes y perfiles respectivos centrados $y = 25$ adquiridos con 30 (A y D), 5 (B y E) y 1 (C y F) lecturas por píxel.

Para caracterizar la potencialidad del escáner láser en la determinación de dimensiones de zona irradiada (campo) en dosimetría, en contraste con un equipo validado, se compararon mapas de ΔOD obtenidos a partir de adquisiciones realizadas con el escáner láser y con el equipo de transmisión óptica 2D en dosímetros de PAGAT irradiados con diferentes tamaños de campo. Los mapas de ΔOD obtenidos se pre-

sentan en la Figura 3.70, además se calcularon perfiles a lo largo del eje x en una posición en el eje $y = 25$, y perfiles a lo largo del eje y en una posición en el eje $x = 28$ tal como se indica en la Figura 3.71. Cabe destacar que el sentido de barrido durante la determinación con el escáner láser es vertical (y), por lo que ante un movimiento horizontal de los espejos, una leve desviación de la alineación causada por un defecto mecánico del mismo movimiento provoca que el haz láser no incida de forma perpendicular sobre la superficie del dosímetro lo que conlleva un efecto de refracción del haz láser, que aunque en su mayoría es corregido por la lente colocada cerca del detector D2, puede variar la intensidad del haz que detectada produciendo las irregularidades observadas en los perfiles tomados a lo largo del eje x .

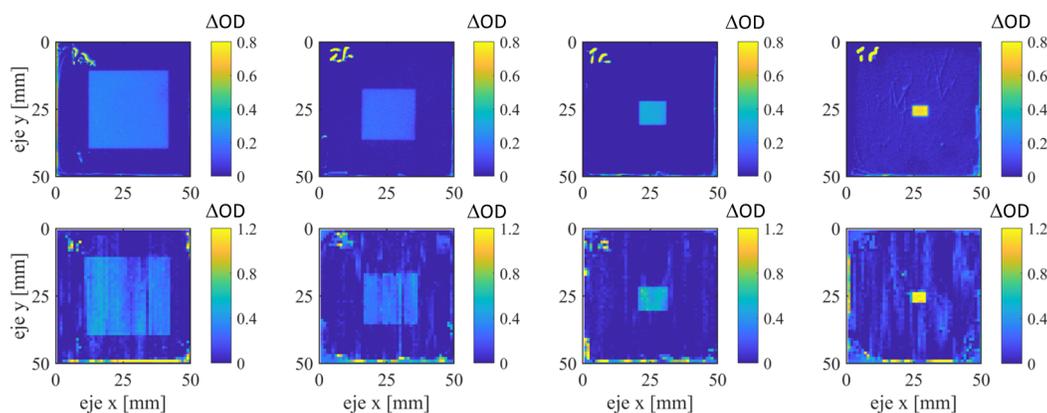


Figura 3.70: Mapas de ΔOD de dosímetros de PAGAT en contenedores tipo C obtenidos con el equipo de transmisión óptica 2D (fila superior) y el escáner láser (fila inferior) para diferentes tamaños de campo.

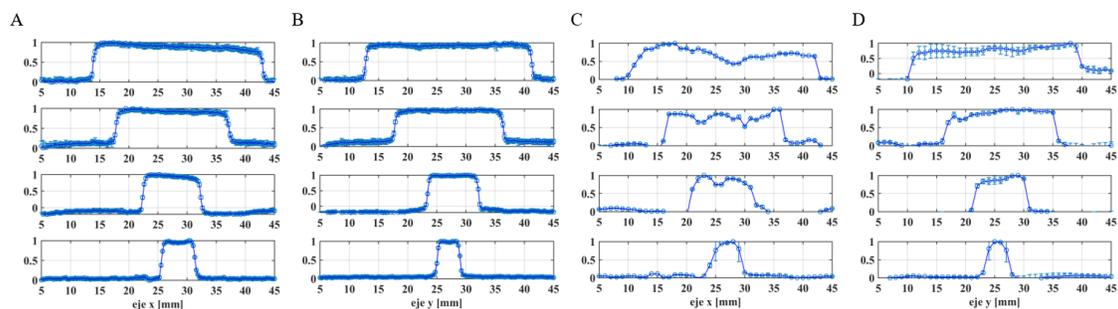


Figura 3.71: Perfiles centrales de los diferentes dosímetros calculados a partir de los mapas de ΔOD normalizados adquiridos con el equipo de transmisión óptica 2D (A, B) y el escáner láser (C, D).

Para disponer de un análisis cuantitativo en la comparación de métodos, se utilizó el valor del tamaño de campo de irradiación registrado por ambos instrumentos. En la Figura 3.72 se presentan las comparaciones entre ambos métodos obteniendo una correlación lineal entre los tamaños de campos registrados con valores de coeficientes de determinación de 0.997 y 0.999 en el sentido horizontal y vertical, respectivamente. Puede inferirse, a partir del valor de la pendiente en la correlación, que el escáner láser posee una tendencia a sobredimensionar ligeramente el tamaño de campo en comparación con el equipo de transmisión óptica 2D, lo que puede resolverse con un sistema de barrido en el instrumento construido de paso menor.

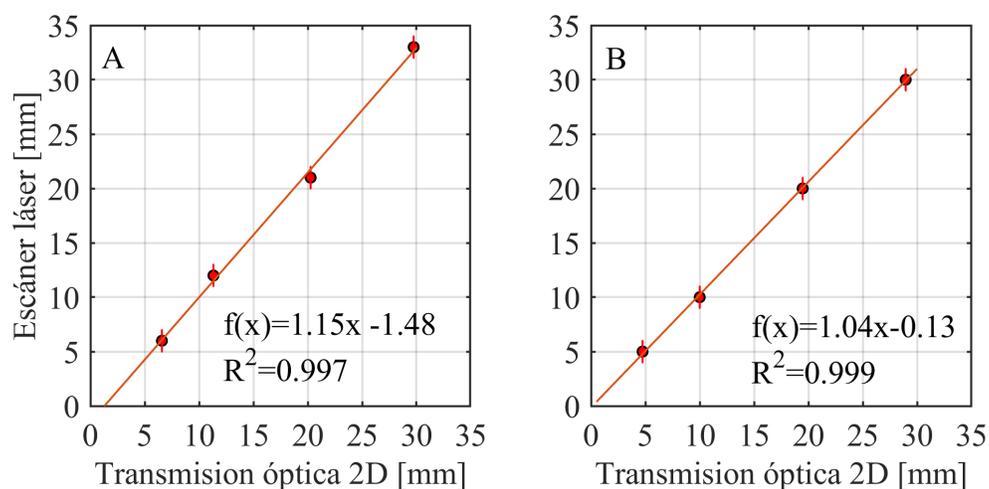


Figura 3.72: Correlación entre los tamaños de campo registrados con el escáner láser y el equipo de transmisión óptica 2D en sentido horizontal (A) y vertical (B).

El mismo análisis se llevó a cabo con dosímetros de PAGAT en contenedores tipo B, para evaluar la potencialidad del CT láser con muestras de diferente geometría. Las Figuras 3.73 y 3.74 representan los resultados más relevantes con estos dosímetros. En este caso sólo resulta de relevancia los perfiles verticales, los cuales con fines comparativos se normalizaron al valor máximo de ΔOD correspondiente a la zona irradiada con mayor dosis. A partir de los valores ΔOD relativos en las zonas irradiadas se obtuvo la curva de calibración de ΔOD relativo vs. dosis que se presenta en la Figura 3.74A. La correlación entre los valores de ΔOD relativo registrados por ambos equipos posee una tendencia lineal con un coeficiente de determinación de 0.997.

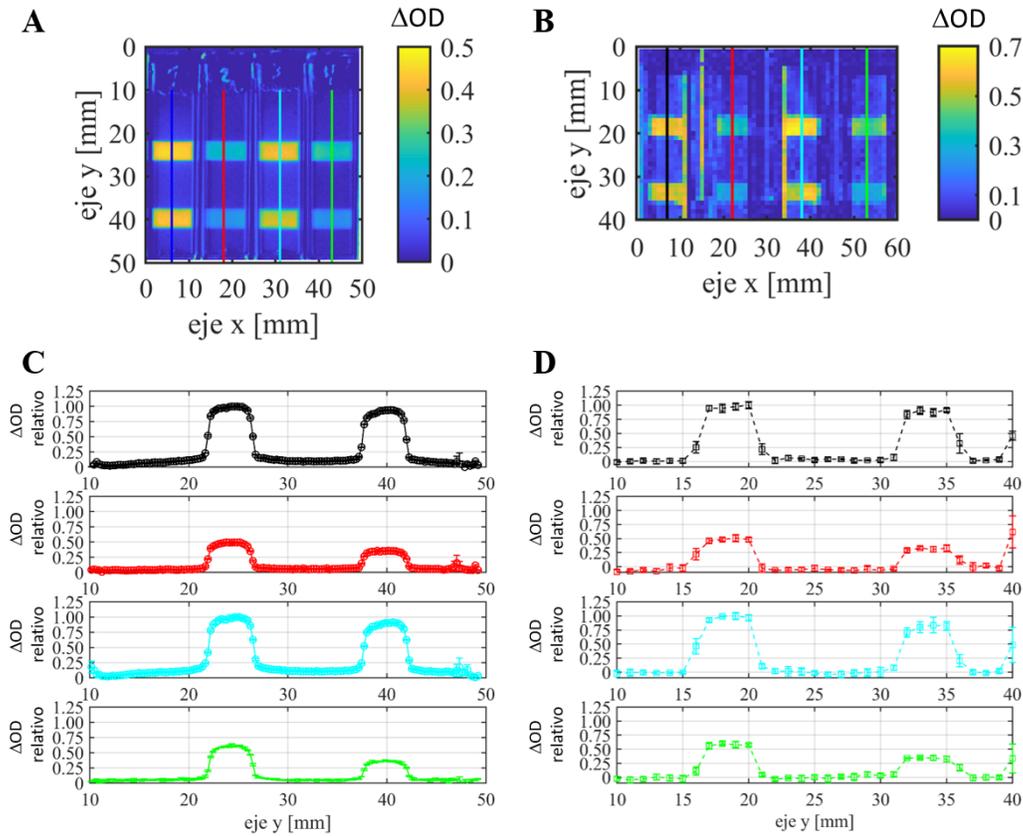


Figura 3.73: Mapas y perfiles respectivos de ΔOD de dosímetros de PAGAT en contenedores tipo B leído por transmisión óptica 2D (A y C) y con el escáner láser (B y D).

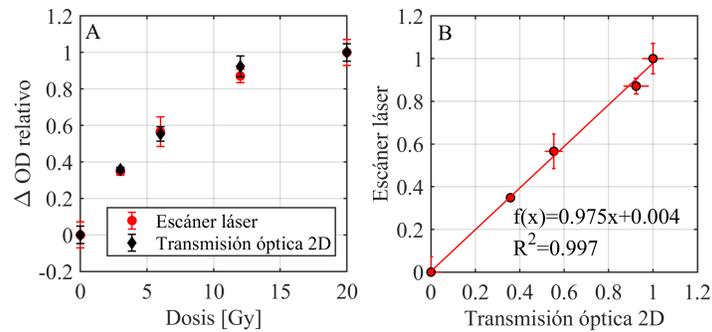


Figura 3.74: A) Curva de ΔOD relativo vs dosis de dosímetros de PAGAT en contenedores tipo B. B) Correlación entre los resultados obtenidos con el escáner láser y el equipo de transmisión óptica 2D

Por último, y a modo de prueba preliminar para la capacidad de adquirir lecturas de transmisión óptica en 3 dimensiones de fantasmas volumétricos, se compararon

los mapas de ΔOD obtenidos en un dosímetro de PAGAT en un contenedor tipo E (Figura 3.75), que posee un volumen considerablemente mayor que los anteriores. Para ello, se analizaron las proyecciones en dos de los tres ejes del dosímetro cúbico. Los resultados indican que el equipo de transmisión óptica tiene más resolución, mientras que el escáner láser posee una mayor capacidad de diferenciar zonas de baja diferencia de ΔOD .

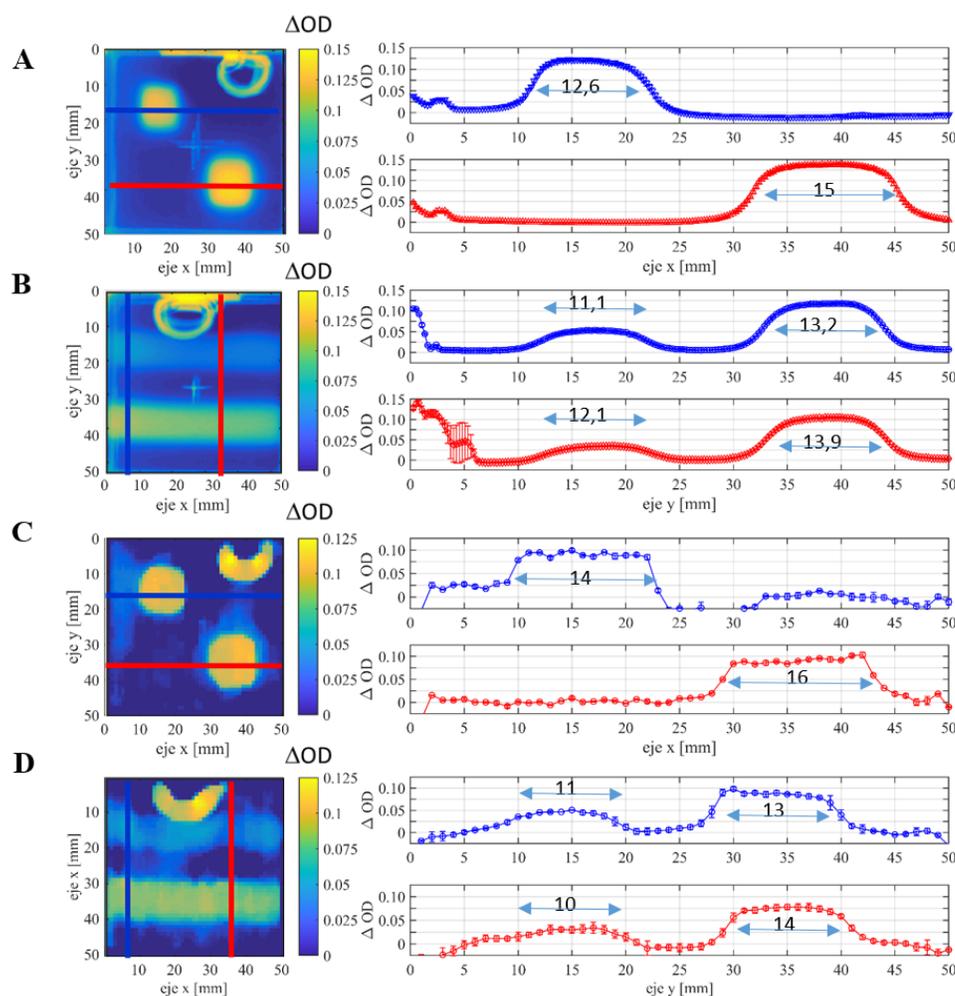


Figura 3.75: Mapas de ΔOD de un dosímetro de PAGAT en contenedor tipo E junto con los perfiles, en las diferentes posiciones indicadas en los mapas por líneas horizontales o verticales, registrados con el equipo de transmisión óptica 2D (A, B) y con el escáner láser (C, D).

3.6.3. Tercera etapa: Configuración óptica

Una vez implementado el cambio del divisor de haz, de los espejos y la incorporación de un líquido de inmersión, se evaluaron los cambios en la adquisición de mapas de intensidad de señal en dosímetros PAGAT en contenedor tipo C, utilizando el láser de HeNe. En la Figura 3.76 se presentan los resultados obtenidos del dosímetro antes y después de adaptaciones de la configuración óptica del instrumento. Además, se calcularon perfiles promediando en el eje x entre valores de $y = 12$ e $y = 18$ para cada imagen, obteniendo los resultados indicados en la Figura 3.76C. Los resultados cuantitativos se analizaron en función de los valores de desviación estándar de los perfiles, obteniendo valores de 1.78 % y 0.13 % para el análisis de las muestras antes y después de los cambios en la configuración óptica, respectivamente.

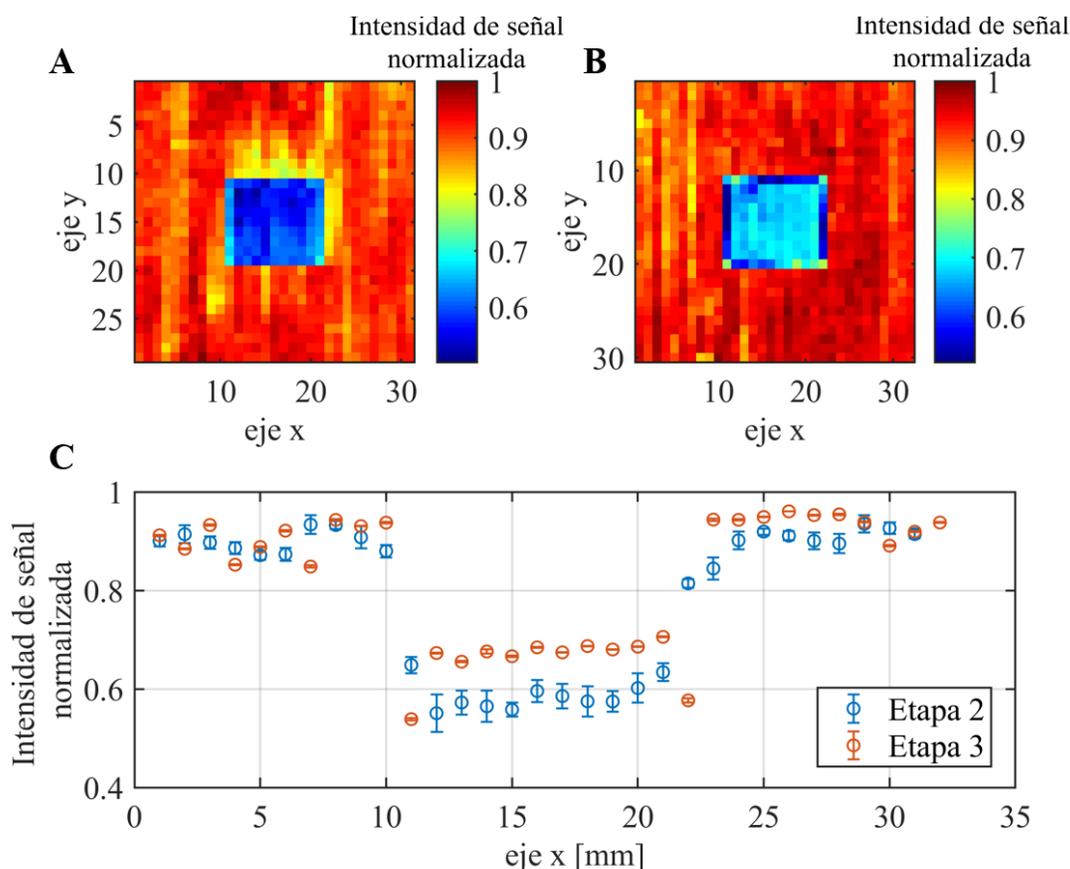


Figura 3.76: Comparación de adquisiciones antes y después de la mejora en óptica del instrumento, realizadas utilizando el láser HeNe. A) Etapa 2 y B) Etapa 3.

La incorporación del líquido de inmersión permitió corregir considerablemente los efectos de refracción causados por el cambio de índices de refracción abrupto en la

interfaz entre el medio circundante y la muestra, permitiendo registrar mapas de respuesta de un arreglo de dosímetros tipo C sobrepuestos, tal como se presenta en la Figura 3.77.

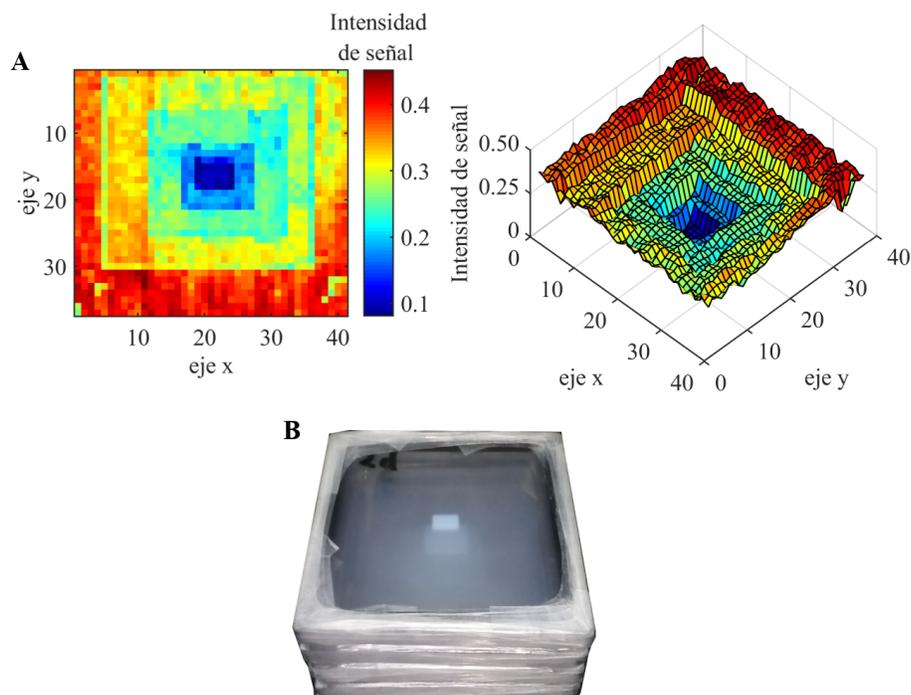


Figura 3.77: A) Adquisición de dosímetros sobrepuestos. B) dosímetros sobrepuestos

Por último, se utilizó el instrumento con el láser de diodo para el análisis de un caso clínico. Para ello, se analizó una cara del dosímetro PAGAT modificado con GTA utilizado en la verificación de un tratamiento SRS y se contrastaron los resultados con los calculados a partir de los tensores de dosis, integrados en el eje de proyección del análisis, obtenidos con el TPS y con la técnica de IRM. En la Figura 3.78 se presentan los mapas de dosis relativa obtenidos con las tres técnicas.

Con fines comparativos se calcularon perfiles a lo largo del eje x en posiciones del eje y de $y = 25, 41$ y 61 mm los cuales se presentan en la Figura 3.79. Además se calcularon los valores de error relativo cuadrático medio (MSRE) entre los perfiles obtenidos con las diferentes técnicas, los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 3.10.

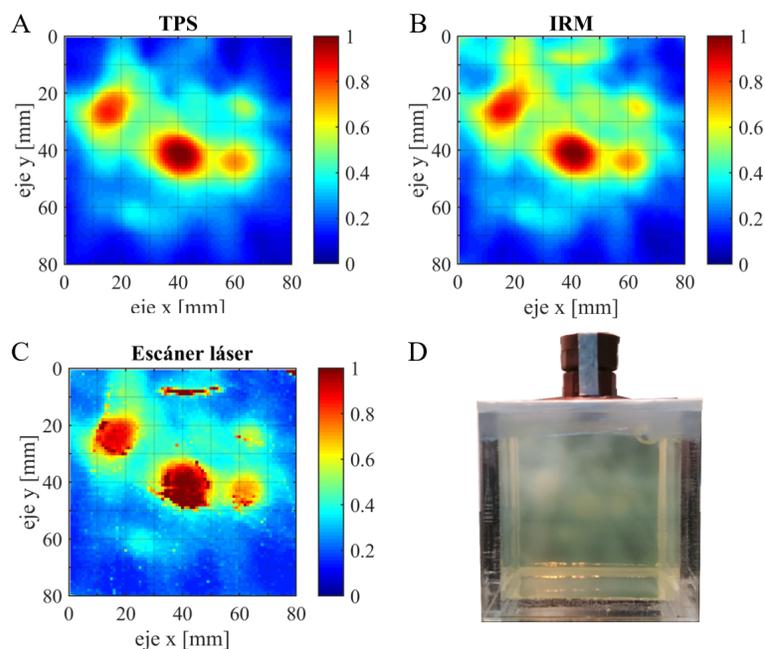


Figura 3.78: Imágenes de dosis relativa obtenidas con TPS, IRM y escáner láser utilizando el láser de diodo.

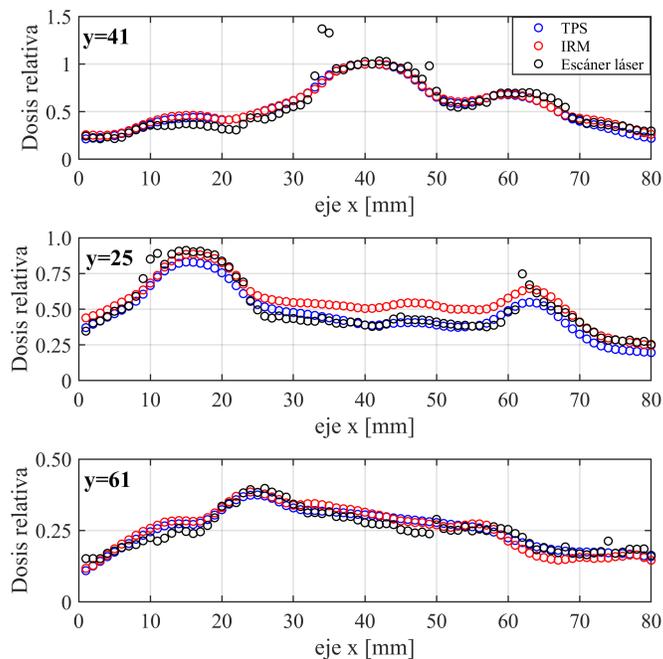


Figura 3.79: Perfiles comparativos de respuestas relativas obtenidas con el TPS, IRM y el escáner láser.

Tabla 3.10: Valores de MSRE obtenidos en la comparación de los perfiles obtenidos con el escáner láser (EL), TPS e IRM.

Perfil	EL vs TPS	EL vs IRM	IRM vs TPS
$y = 41$	0.033	0.026	0.027
$y = 25$	0.056	0.023	0.034
$y = 61$	0.154	0.357	0.015

Los resultados obtenidos demuestran que el instrumento diseñado y construido con materiales de bajo costo, el cual por sus dimensiones podría ser adaptado para ser portable, tiene la capacidad de registrar mapas de lecturas en 2D de PGDs comparables a los obtenidos por equipos comerciales complejos como un escáner de resonancia magnética, obteniendo valores de MSRE menores al 2.6 % en valores de dosis medios y altos, y con diferencias de un 35.7 % para valores de dosis bajas. Es importante destacar que las caracterizaciones se realizaron con el láser de diodo y que estos valores podrían ser incluso mejores utilizando una fuente de mejor calidad.

Capítulo 4

Conclusiones y perspectivas futuras

4.1. Conclusiones

Los estudios de desarrollo, modificación y caracterización de materiales radiosensibles basados en reacciones poliméricas reportados en la presente tesis contribuyen al perfeccionamiento de la técnica de dosimetría de gel polimérico y a la profundización de los fundamentos físicos y químicos involucrados en la interacción de la radiación ionizante con los materiales utilizados típicamente para dosimetría en gel. La dosimetría de gel polimérico posee el potencial para convertirse en una herramienta valiosa para la verificación de distribuciones de dosis impartidas en técnicas modernas de radioterapia.

La optimización de la preparación y almacenamiento de dosímetros de gel polimérico fue indispensable para obtener materiales reproducibles, cuyos cambios en la curva de respuesta vs dosis fueron menores al 3 % en diferentes preparaciones, lo que permite tener mayor confiabilidad y seguridad en los experimentos realizados.

Además, se demostró que el almacenamiento en una atmósfera de nitrógeno es una opción viable cuando se utilizan contenedores de materiales permeables al oxígeno, como lo son muchos de los contenedores de bajo costo utilizados típicamente en laboratorios de investigación, o los materiales utilizados actualmente en impresoras 3D que son una importante herramienta en el paso siguiente para diseñar dosímetros antropomórficos.

Se evaluó las propiedades radiológicas de diferentes dosímetros de gel respecto al agua para fotones con energías en el rango de radiodiagnóstico, ya que la mayor

parte de los estudios realizados en la presente tesis se llevaron a cabo en este rango de energía. Pudo concluirse que no es necesario aplicar correcciones a la dosis determinada por los dosímetros de gel, ya que estos sistemas dosimétricos presentaron diferencias menores al 5 % respecto al agua para diferentes propiedades radiológicas determinadas mediante tres enfoques independientes: teoría, mediciones experimentales directas y modelado por simulación Monte Carlo.

De modo similar, se demostró que para haces de protones con energías en el rango clínico los dosímetros de gel polimérico presentan diferencias en promedio menores al 6 % respecto del agua, lo que permitiría incorporar los métodos de corrección necesarios para la determinación de dosis en verificación de tratamientos de protonterapia.

Durante los estudios de caracterización se demostró que la técnica de espectroscopía Raman es capaz de cuantificar e identificar variaciones en la distribución de la respuesta de los dosímetros e inhomogeneidades en su respuesta causada por la inhibición de la polimerización por presencia de oxígeno, mientras que otros métodos comúnmente utilizados para la lectura de los mismos no puede hacerlo, y en su lugar, subestima la respuesta integral del dosímetro. Además, esta técnica de caracterización tiene el potencial de ser usada para el análisis bidimensional de dosímetros de gel en escala micrométrica aportando información sobre las diferencias en la estructura química del material formado.

Por otro lado, se estudió y caracterizó en detalle un dosímetro basado en ácido itacónico, que fue propuesto en el año 2015, mediante diferentes técnicas analíticas comúnmente utilizadas en el estudio de geles dosimétricos. La respuesta dosimétrica del sistema estudiado presentó una dependencia a la tasa de dosis y a la concentración de monómeros acorde con la reportada para otros sistemas de gel polimérico. El sistema estudiado presenta una respuesta lineal en un rango de dosis entre 100 y 1000 Gy que supera ampliamente el rango típicamente utilizado en el ámbito clínico, pero podría ser aplicado a técnicas de irradiación industrial. Además, el sistema estudiado presentó una diferencia significativa en el consumo relativo de monómero y entrecruzante cuando se eliminó la presencia de oxígeno de la preparación, presentando el monómero una mayor susceptibilidad a la inhibición por oxígeno. Este efecto está relacionado a la diferencia de reactividad entre el monómero y el entrecruzante, a diferencia de los sistemas dosimétricos comúnmente utilizados como BANG, MAGIC o NIPAM, en los que las especies vinílicas tienen reactividades similares.

Se demostró la versatilidad de los dosímetros de gel polimérico mediante modifi-

caciones en su composición a partir de la incorporación de sales inorgánicas como $MgCl_2$ y de un entrecruzante químico en la matriz de gelatina. Se demostró que las sales inorgánicas pueden mejorar la sensibilidad del dosímetro a los rayos X, pero afecta las propiedades viscoelásticas del mismo, llegando a producir la pérdida total del registro de la distribución de dosis en un plazo de 5 h desde su irradiación. Esto se puede reducir con la modificación de la matriz de gelatina del dosímetro de gel polimérico con un entrecruzante químico como GTA, ya que aumenta la rigidez del mismo, pero produce una disminución en la sensibilidad del material a la dosis debido a que la reacción de entrecruzamiento consume los grupos amino de la cadena proteica de gelatina, y con ello también reduce la movilidad de las especies reactivas del dosímetro. De esta forma, mediante el diseño adecuado de las concentraciones, la competencia de los efectos del entrecruzante químico y de la sal inorgánica puede optimizarse para mejorar la respuesta del dosímetro, permitiendo su potencial uso en diferentes aplicaciones donde se requiere una mayor o menor sensibilidad.

Además, se modificó un dosímetro de gel polimérico mediante la incorporación de una solución de un elemento de alto número atómico, como gadolinio. Al comparar la respuesta del dosímetro modificado a energías por debajo y por arriba del borde de absorción de gadolinio se obtuvo un incremento de sensibilidad que se debe al efecto de refuerzo de dosis debido a efectos por fluorescencia de rayos X, y especialmente emisión de electrones secundarios, por parte de gadolinio, ya que la diferencia observada es superior a la que se podría esperar por un efecto puro de dependencia con la energía. En este contexto, debe remarcarse que el sistema creado basado en gel polimérico dopado con gadolinio representa una opción viable para determinaciones de refuerzo de dosis por presencia de materiales de alto número atómico, tal como es requerido en prácticas modernas que involucran el uso de nanopartículas excitadas con radiación ionizante. Por otro lado, se observó una leve tendencia de aumento en la sensibilidad con la concentración de gadolinio para los dosímetros irradiados por encima del borde de absorción. Si bien, se requiere estudios específicos para establecer cuantitativamente, y de manera concluyente, el refuerzo de dosis, los resultados demuestran la factibilidad del uso de dosímetros poliméricos para el estudio del refuerzo de dosis producido por la excitación de agentes de alto número atómico, tras ser irradiado con haces de fotones de energías superiores al borde de absorción de dichos elementos.

La finalidad de los dosímetros de gel polimérico es la verificación de distribuciones tridimensionales de dosis en tratamientos de radioterapia. En este contexto, se utilizó

un dosímetro de gel polimérico y el mismo dosímetro modificado con un entrecruzante químico para evaluar dos tratamientos de radioterapia de alta complejidad, comparando sus resultados con la distribución de dosis planificada por el sistema de planificación de tratamiento. En ambos casos, se demostró la capacidad de registrar la distribución de dosis en 3D con una resolución de 1 mm^3 , únicamente limitada por la técnica de lectura, obteniendo concordancias superiores al 94 % en ambos casos. El uso de este tipo de dosímetros permite cuantificar la conformación de la dosis en el volumen irradiado, identificando zonas de alto gradiente de dosis y la verificación experimental de la protección de órganos de riesgo. La modificación del dosímetro permitió extender el rango dinámico de dosis del material sensible, y mejorar la respuesta en las zonas de alto gradiente de dosis, y confirmar la potencialidad de los dosímetros de gel polimérico para uso clínico en tratamientos de radiocirugía estereotáctica o radiocirugía estereotáctica de cuerpo.

Complementariamente, y con el propósito de lograr un sistema dosimétrico completo, independiente y accesible, se diseñó y construyó un escáner láser de bajo costo durante la presente tesis, con capacidad de lectura en 1D y 2D de dosímetros de gel polimérico, con una resolución de 1 mm^2 , con resultados comparables a los obtenidos por equipos comerciales de espectrofotometría y de transmisión óptica 2D, con un costo de equipamiento aproximadamente mil veces menor. El equipo permitió obtener la proyección de la distribución de dosis relativa de un dosímetro utilizado para la verificación de un tratamiento de radioterapia con 5 volúmenes objetivos comparable a las obtenidas por equipos comerciales complejos como un escáner de resonancia magnética y por el sistema de planificación de tratamiento. Si bien la capacidad tridimensional del instrumento se encuentra fuera de los objetivos del presente trabajo de tesis, cabe resaltar que, gracias al diseño implementado, intervenciones menores como incorporar un motor de giro junto a la reprogramación del control de posicionamiento, permitirá alcanzar la capacidad tridimensional de manera sencilla. Las dimensiones del instrumento construido permiten su portabilidad lo que proporciona la ventaja de ser ubicado sin mayores requerimientos en instalaciones clínicas.

4.2. Perspectivas futuras

A partir del conocimiento y desarrollos generados en la presente tesis, surgen como propuestas de investigación las líneas de trabajo que se mencionan a continuación:

- Escáner de tomografía óptica computarizada: Adaptar el desarrollo del instru-

mento construido para permitir adquisiciones en 3D mediante la incorporación de un tercer motor paso a paso, para ello será necesario la modificación de la secuencia de adquisición actual y la implementación de un método de reconstrucción de imágenes 3D.

- Dosimetría de gel polimérico modificados: La versatilidad de los PGDs permite modificaciones en su composición para otorgarle funcionalidades adicionales, por ejemplo la incorporación de un monómero con capacidad para formar complejos con iones metálicos que permitiría aumentar la sensibilidad óptica del dosímetro tras ser irradiado. Para ello se propone la síntesis a partir de metacrilato de glicidilo y ácido iminodiacético [209] para obtener un monómero vinílico compatible con los sistemas reactivos de los PGDs y su incorporación al sistema NIPAM y PAGAT.
- Refuerzo de dosis por excitación de agentes de alto número atómico, como nanopartículas, infundidos dentro del material sensible del sistema dosimétrico: En la presente tesis se demostró la factibilidad de usar Gd como agente de contraste y refuerzo de dosis en PGDs, a partir de estos resultados surge la necesidad de optimizar y estudiar en detalle el uso de Gd en PGDs para el estudio de refuerzo en dosis y evaluar la factibilidad de utilizar nanopartículas de Gd en lugar de sus sales.
- Aplicación de PGDs en radioterapia de alta complejidad: Los estudios de aplicación clínica de PGDs permitieron establecer el contacto fluido con el sector privado de radioterapia, durante los cuales surgió la necesidad de optimizar la técnica en contenedores antropomórficos, estandarizar la misma para establecer un protocolo de control de calidad útil en el ámbito clínico para la verificación de distribuciones de dosis en 3D para tratamientos con haces de fotones de megavoltaje. Además, debido a su alta resolución se plantea la oportunidad de estudiar la eficiencia y aplicación de la dosimetría de gel polimérico en estudios de dosimetría de campos pequeños usados en radioterapia [210]. Por otro lado, se propone explorar la aplicación de la dosimetría de gel polimérica en la verificación y control de calidad de técnicas de radioterapia con calidades de haz diferente, como haces de electrones, protones y neutrones. Para ello, se requerirá de la caracterización de estos materiales radiosensibles para cada uno de estos haces, así como el diseño y construcción de fantomas adecuados.

Bibliografía

- [1] R F Mould. The early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus. *The British journal of radiology*, 68(810):567, 1995.
- [2] M Lederman. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 7(5):639, 1981.
- [3] B Stewart and C P Wild. World cancer report 2014. Technical report, World Health Organization, 2014.
- [4] S E Hoffe, S E Finkelstein, M S Russell, and R Shridhar. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control*, 17(2):100, 2010.
- [5] H Ikushima. Radiation therapy: state of the art and the future. *The Journal of Medical Investigation*, 57(1-2):1, 2010.
- [6] P J Hoskin and I S Bhattacharya. Protons and more: state of the art in radiotherapy. *Clinical Medicine*, 14(Suppl 6):s61, 2014.
- [7] R Harel and L Angelov. Spine metastases: current treatments and future directions. *European Journal of Cancer*, 46(15):2696, 2010.
- [8] P Andreo, D T Burns, K Hohlfeld, M S Huq, T Kanai, F Laitano, V Smyth, and S Vynckier. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Technical report, IAEA series No. 398, 2000.
- [9] A Ismail, J Y Giraud, G N Luc, R Sihanath, P Pittet, J M Galvanc, and J Balosso. Radiotherapy quality insurance by individualized in vivo dosimetry: state of the art. *Cancer Radiotherapie*, 13(3):182, 2009.

- [10] G Li, Y Zhang, X Jiang, S Bai, G Peng, K Wu, and Q Jiang. Evaluation of the ArcCHECK QA system for IMRT and VMAT verification. *Physica medica*, 29(3):295, 2013.
- [11] P Myers, S Stathakis, A N Gutiérrez, C Esquivel, P Mavroidis, and N Papanikolaou. Evaluation of PTW Seven29 for tomotherapy patient-specific quality assurance and comparison with ScandiDos Delta4. *Journal of Medical Physics/Association of Medical Physicists of India*, 37(2):72, 2012.
- [12] 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, 2010.
- [13] M J Day and G Stein. Chemical effects of ionizing radiation in some gels. *Nature*, 166(4212):146, 1950.
- [14] J C Gore and Y S Kang. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 29(10):1189, 1984.
- [15] N Fricke and St Morse. The chemical action of roentgen rays on diluted ferrous sulphate solutions as a measure of dose. *American Journal of Roentgenology*, 18:426, 1927.
- [16] L E Olsson, B A Westrin, A Fransson, and B Nordell. Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels. *Physics in Medicine and Biology*, 37(12):2243, 1992.
- [17] M J Maryanski, J C Gore, R P Kennan, and R J Schulz. NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: a new approach to 3D dosimetry by MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 11(2):253, 1993.
- [18] 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, 1994.
- [19] M J Maryanski, G S Ibbott, P Eastman, R J Schulz, and J C Gore. Radiation therapy dosimetry using magnetic resonance imaging of polymer gels. *Medical Physics*, 23(5):699, 1996.

- [20] M J Maryanski and M Barry. New supersensitive polymer gel dosimeter. *Medical Physics*, 25:A178, 1998.
- [21] C Baldock, R P Burford, N Billingham, G S Wagner, S Patval, R D Badawi, and S F Keevil. Experimental procedure for the manufacture and calibration of polyacrylamide gel (pag) for magnetic resonance imaging (mri) radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43(3):695, 1998.
- [22] E Pappas, T Maris, A Angelopoulos, M Papparigopoulou, L Sakelliou, P Sandilos, S Voyiatzi, and L Vlachos. A new polymer gel for magnetic resonance imaging (mri) radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 44(10):2677, 1999.
- [23] P S Murphy, V P Cosgrove, M O Leach, and S Webb. A modified polymer gel for radiotherapy dosimetry: assessment by mri and mrs. *Physics in Medicine and Biology*, 45(11):3213, 2000.
- [24] M Lepage, P M Jayasakera, S J Bäck, and C Baldock. Dose resolution optimization of polymer gel dosimeters using different monomers. *Physics in Medicine and Biology*, 46(10):2665, 2001.
- [25] P Sandilos, A Angelopoulos, P Baras, K Dardoufas, P Karaiskos, P Kipouros, M Kozicki, J M Rosiak, L Sakelliou, I Seimenis, and L Vlahos. Dose verification in clinical imrt prostate incidents. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 59(5):1540, 2004.
- [26] C T Chiang, Y J Chang, S K Huang, C J Jang, and B T Hsieh. Optimal composition of a new polymer gel dosimeter-dembig. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 290(1):59–65, 2011.
- [27] A A Basfar, B Moftah, K A Rabaeh, and A A Almousa. Novel composition of polymer gel dosimeters based on N-(Hydroxymethyl) acrylamide for radiation therapy. *Radiation Physics and Chemistry*, 112:117, 2015.
- [28] 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 and Biology*, 46(12):3105, 2001.

- [29] Y De Deene, C Hurley, A Venning, K Vergote, M Mather, B J Healy, and C Baldock. A basic study of some normoxic polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 47(19):3441, 2002.
- [30] 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 and Biology*, 51(3):653, 2006.
- [31] 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 and Biology*, 50(16):3875, 2005.
- [32] 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 and Biology*, 47(14):2459, 2002.
- [33] C Hurley, A Venning, and C Baldock. A study of a normoxic polymer gel dosimeter comprising methacrylic acid, gelatin and tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride (magat). *Applied radiation and isotopes*, 63(4):443, 2005.
- [34] J V Trapp, M O Leach, and S Webb. Preliminary dose response study of a gel dosimeter using 2-Hydroxyethyl Methacrylate (HEMA). *Australasian Physics and Engineering Sciences in Medicine*, 28(3):172, 2005.
- [35] M Sedaghat, M H Zahmatkesh, R Jaber, Sh Akhlaghpour, and M Allahverdi. Brachytherapy polymer gel dosimetry with xCT. *Iraian Journal of Radiation Research*, 3(3):101, 2005.
- [36] 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 and Biology*, 51(14):3301, 2006.
- [37] M Kozicki, P Maras, K Rybka, T Biegański, S Kadłubowski, and L Petrokokinos. On the development of the VIPAR polymer gel dosimeter for three-dimensional dose measurements. *Macromolecular Symposia*, 254(1):345, 2007.

- [38] J Polezze Fernandes, B Fraccini Pastorello, D Barros de Araujo, and O Baffa. Formaldehyde increases MAGIC gel dosimeter melting point and sensitivity. 53(4):N53, 2008.
- [39] S A A Aziz, W N W A Rahman, R Abdullah, A Z Harun, and A Zakaria. Optimization of magat with formaldehyde gel dosimeter for dose evaluation. *Proceeding of Global Engineering, Science and Technology Conference*, 2013.
- [40] A Hiroki, Y Sato, N Nagasawa, A Ohta, H Seito, H Yamabayashi, T Yamamoto, M Taguchi, M Tamada, and T Kojima. Preparation of polymer gel dosimeters based on less toxic monomers and gellan gum. *Physics in Medicine and Biology*, 58(20):7131, 2013.
- [41] M V Papoutsaki, T G Maris, E Pappas, A E Papadakis, and J Damilakis. Dosimetric characteristics of a new polymer gel and their dependence on post-preparation and post-irradiation time: effect on X-ray beam profile measurements. *Physica Medica*, 29(5):453, 2013.
- [42] S Yamashita, A Hiroki, and M Taguchi. Radiation-induced change of optical property of hydroxypropyl cellulose hydrogel containing methacrylate compounds: as a basis for development of a new type of radiation dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, 101:53, 2014.
- [43] F Mattea, M Romero, J Vedelago, A Quiroga, M Valente, and M C Strumia. Molecular structure effects on the post irradiation diffusion in polymer gel dosimeters. *Applied Radiation and Isotopes*, 100:101, 2015.
- [44] K A Rabaeh, A A Basfar, A A Almousa, S Devic, and B Moftah. New non-toxic N-(Hydroxymethyl) acrylamide based polymer gel for 3D dosimetry in radiation therapy. *Physica Medica*, 33:121, 2017.
- [45] S M M Abtahi and H S Abandansari. Polymer gel dosimeters with pva-ga matrix. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 40(3):651, 2017.
- [46] S Lotfy, A A Basfar, B Moftah, and A A Al-Moussa. Comparative study of nuclear magnetic resonance and UV-visible spectroscopy dose-response of polymer gel based on N-(Isobutoxymethyl) acrylamide. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 413:42, 2017.

- [47] B Farhood, S M M Abtahi, G Geraily, M Ghorbani, S R Mahdavi, and M H Zahmatkesh. Dosimetric characteristics of passag as a new polymer gel dosimeter with negligible toxicity. *Radiation Physics and Chemistry*, 147:91, 2018.
- [48] H Fuse, S Oyama, K Yasue, S Ito, T Sato, T Fujisaki, S Abe, K Oyama, A Suzuki, T Yoshizawa, and Y Kitajima. Design and characteristics of an agar additive polymer gel dosimeter. *Applied Radiation and Isotopes*, 151:62, 2019.
- [49] M C Joiner and A Van der Kogel. *Basic clinical radiobiology*. CRC press, 4 edition, 2009.
- [50] E B Podgoršak. *Radiation physics for medical physicists*. Springer, 1 edition, 2006.
- [51] J W Spinks and R J Woods. *An introduction to radiation chemistry*. Wiley Interscience, 3 edition, 1990.
- [52] S Le Caër. Water radiolysis: influence of oxide surfaces on H₂ production under ionizing radiation. *Water*, 3(1):235, 2011.
- [53] L E Olsson. *PhD. Thesis: Radiation dosimetry using magnetic resonance imaging*. PhD thesis, 1991.
- [54] I G Draganic and Z D Draganic. *The radiation chemistry of water*, volume 26. Academic Press, New York and London, 2012.
- [55] Y De Deene. Essential characteristics of polymer gel dosimeters. *Journal of Physics: Conference Series*, 3:34, 2004.
- [56] A G Ward and A Courts. *Science and technology of gelatin*. Academic Press, 1977.
- [57] Gelatin handbook. Technical report, 2012.
- [58] J Peyrelasse, M Lamarque, J P Habas, and N El Bounia. Rheology of gelatin solutions at the sol-gel transition. *Physical Review E*, 53(6):6126, 1996.
- [59] H Huang and C M Sorensen. Shear effects during the gelation of aqueous gelatin. *Physical Review E*, 53(5):5075, 1996.

- [60] C Baldock, L Rintoul, S F Keevil, J M Pope, and G A George. Fourier transform Raman spectroscopy of polyacrylamide gels (PAGs) for radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43(12):3617, 1998.
- [61] M Lepage, A K Whittaker, L Rintoul, and C Baldock. ^{13}C -NMR, ^1H -NMR, and FT-Raman study of radiation-induced modifications in radiation dosimetry polymer gels. *Journal of applied polymer science*, 79(9):1572, 2001.
- [62] M Lepage, A K Whittaker, L Rintoul, S J Bäck, and C Baldock. The relationship between radiation-induced chemical processes and transverse relaxation times in polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 46(4):1061, 2001.
- [63] J V Trapp, S Å JBäck, M Lepage, G Michael, and C Baldock. An experimental study of the dose response of polymer gel dosimeters imaged with x-ray computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*, 46(11):2939, 2001.
- [64] S Hayashi, M Yoshioka, S Usui, K Haneda, T Kondo, K B McAuley, and T Tominaga. A study on the role of gelatin in methacrylic-acid-based gel dosimeters. *Radiation Physics and Chemistry*, 79(7):803, 2010.
- [65] K Vergote, Y De Deene, E V Bussche, and C De Wagter. On the relation between the spatial dose integrity and the temporal instability of polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 49(19):4507, 2004.
- [66] K B McAuley. Fundamentals of polymer gel dosimeters. *Journal of Physics: Conference Series*, 56(1):35, 2006.
- [67] A Jirasek, H Johnston, and M Hilts. Dose rate properties of nipam-based x-ray ct polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 60(11):4399, 2015.
- [68] A Jirasek, M Hilts, C Shaw, and P Baxter. Investigation of tetrakis hydroxymethyl phosphonium chloride as an antioxidant for use in x-ray computed tomography polyacrylamide gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 51(7):1891, 2006.
- [69] M Romero, F Mattea, J Vedelago, D Chacón, M Valente, C Álvarez Igarzabal, and M C Strumia. Analytical and rheological studies of modified gel dosimeters exposed to X-ray beams. *Microchemical Journal*, 127:231, 2016.

- [70] S Shuangxi, S Kaiqi, L Ya, Lan JIANG, and M Chunán. Mechanism of chrome-free tanning with tetra-hydroxymethyl phosphonium chloride. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, 16(3):446, 2008.
- [71] M Sedaghat, R Bujold, and M Lepage. Severe dose inaccuracies caused by an oxygen-antioxidant imbalance in normoxic polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 56(3):601, 2011.
- [72] V Spěváček, K Pilařová, J Končerková, and O Konček. The influence of antioxidant thpc on the properties of polymer gel dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 59(17):5141, 2014.
- [73] M Sedaghat, R Bujold, and M Lepage. Preliminary studies on the role and reactions of tetrakis (hydroxymethyl) phosphonium chloride in polyacrylamide gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 57(19):5981, 2012.
- [74] J J Novotny, V Spevacek, P Dvorak, J Novotny, and T Cechak. Energy and dose rate dependence of bang-2 polymer-gel dosimeter. *Medical Physics*, 28(11):2379, 2001.
- [75] 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, 2013.
- [76] J F Pavoni and O Baffa. An evaluation of dosimetric characteristics of MAGIC gel modified by adding formaldehyde (MAGIC-f). *Radiation Measurements*, 47(11-12):1074, 2012.
- [77] A R Farajollahi, D E Bonnett, A J Ratcliffe, R J Aukett, and J A Mills. An investigation into the use of polymer gel dosimetry in low dose rate brachytherapy. *The British journal of radiology*, 72(863):1085, 1999.
- [78] C Baldock, A G Greener, N C Billingham, R Burford, and S F Keevil. Energy response and tissue equivalence of polymer gels for radiation dosimetry by mri. *Proc Eur Soc Magn Reson Med Biol*, 2:312, 1996.
- [79] P Sellakumar and E J J Samuel. Study on energy dependence of PAGAT polymer gel dosimeter evaluated using X-Ray CT. *Radiation Measurements*, 45(1):92, 2010.

- [80] J A Vedelago. *Sistemas avanzados para dosimetría de radiación ionizante*. PhD thesis, 2019.
- [81] C Boudou, I Troprès, J Rousseau, L Lamalle, J F Adam, F Estève, and H Elleaume. Polymer gel dosimetry for synchrotron stereotactic radiotherapy and iodine dose-enhancement measurements. *Physics in Medicine and Biology*, 52(16):4881, 2007.
- [82] J Gastaldo, C Boudou, L Lamalle, I Troprès, S Corde, A Sollier, G Rucka, and H Elleaume. Normoxic polyacrylamide gel doped with iodine: response versus X-ray energy. *European journal of radiology*, 68(3):S118, 2008.
- [83] M F Chan and K Ayyangar. Verification of water equivalence of FeMRI gels using Monte Carlo simulation. *Medical Physics*, 22(4):475, 1995.
- [84] 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 and engineering sciences in medicine*, 22(3):85, 1999.
- [85] A J Venning, K N Nitschke, P J Keall, and C Baldock. Radiological properties of normoxic polymer gel dosimeters. *Medical Physics*, 32(4):1047, 2005.
- [86] S Brown, A Venning, Y De Deene, P Vial, L Oliver, J Adamovics, and C Baldock. Radiological properties of the presage and pagat polymer dosimeters. *Applied Radiation and Isotopes*, 66(12):1970, 2008.
- [87] P Sellakumar, E J J Samuel, and S S Supe. Water equivalence of polymer gel dosimeters. *Radiation Physics and Chemistry*, 76(7):1108, 2007.
- [88] E Pantelis, A K Karlis, M Kozicki, P Papagiannis, L Sakelliou, and J M Rosiak. Polymer gel water equivalence and relative energy response with emphasis on low photon energy dosimetry in brachytherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 49(15):3495, 2004.
- [89] T Gorjiara, R Hill, S Bosi, Z Kuncic, and C Baldock. Water equivalence of NIPAM based polymer gel dosimeters with enhanced sensitivity for x-ray CT. *Radiation Physics and Chemistry*, 91:60, 2013.
- [90] A Un. Water and tissue equivalency of some gel dosimeters for photon energy absorption. *Applied Radiation and Isotopes*, 82:258, 2013.

- [91] S Hayashi, H Kawamura, S Usui, and T Tominaga. Comparison of the influence of inorganic salts on the nmr dose sensitivity of polyacrylamide-based gel dosimeter. *Journal of Physics: Conference Series*, 444:012094, 2013.
- [92] W N Rahman, C J Wong, T Ackerly, N Yagi, and M Geso. Polymer gels impregnated with gold nanoparticles implemented for measurements of radiation dose enhancement in synchrotron and conventional radiotherapy type beams. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 35(3):301, 2012.
- [93] S M Abtahi, M H Zahmatkesh, and H Khalafi. Investigation of an improved maa-based polymer gel for thermal neutron dosimetry. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 307(2):855, 2016.
- [94] v I Koeva, T Olding, A Jirasek, L J Schreiner, and K B McAuley. Preliminary investigation of the NMR, optical and x-ray CT dose-response of polymer gel dosimeters incorporating cosolvents to improve dose sensitivity. *Physics in Medicine and Biology*, 54(9):2779, 2009.
- [95] A Jirasek, M Hilts, A Berman, and K B McAuley. Effects of glycerol co-solvent on the rate and form of polymer gel dose response. *Physics in Medicine and Biology*, 54(4):907, 2009.
- [96] J N M Chain, A Jirasek, L J Schreiner, and K B McAuley. Cosolvent-free polymer gel dosimeters with improved dose sensitivity and resolution for x-ray CT dose response. *Physics in Medicine and Biology*, 56(7):2091, 2011.
- [97] 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, 2013.
- [98] K Ricketts, C Guazzoni, A Castoldi, A P Gibson, and G J Royle. An x-ray fluorescence imaging system for gold nanoparticle detection. *Physics in Medicine and Biology*, 58(21):7841, 2013.
- [99] J F Hainfeld, D N Slatkin, and H M Smilowitz. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Physics in Medicine and Biology*, 49(18):N309, 2004.

- [100] 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, 2010.
- [101] Y Prezado, G Fois, G Le Duc, and A Bravin. Gadolinium dose enhancement studies in microbeam radiation therapy. *Medical Physics*, 36(8):3568, 2009.
- [102] R Delorme, F Taupin, M Flaender, J L Ravanat, C Champion, M Agelou, and H Elleaume. Comparison of gadolinium nanoparticles and molecular contrast agents for radiation therapy-enhancement. *Medical Physics*, 44(11):5949, 2017.
- [103] T Marques, M Schwarcke, C Garrido, V Zucolot, O Baffa, and P Nicolucci. Gel dosimetry analysis of gold nanoparticle application in kilovoltage radiation therapy. *Journal of Physics: Conference Series*, 250(1):012084, 2010.
- [104] M Khadem-Abolfazli, M Mahdavi, S R M Mahdavi, and G Ataei. Dose enhancement effect of gold nanoparticles on MAGICA polymer gel in mega voltage radiation therapy. *International Journal of Radiation Research*, 11(1):55, 2013.
- [105] H Khosravi, B Hashemi, S R Mahdavi, and P Hejazi. Effect of gold nanoparticles on prostate dose distribution under Ir-192 internal and 18 MV external radiotherapy procedures using gel dosimetry and monte carlo method. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 5(1):3, 2015.
- [106] S Hayashi, F Fujiwara, S Usui, and T Tominaga. Effect of inorganic salt on the dose sensitivity of polymer gel dosimeter. *Radiation Physics and Chemistry*, 81(7):884, 2012.
- [107] A M Al-jarrah, A A Rahman, I Shahrim, N N A N A Razak, B Ababneh, and E T Tousei. Aeffect of inorganic salts and glucose additives on dose–response, melting point and mass density of genipin gel dosimeters. *Physica Medica*, 32(1):36, 2016.
- [108] I J Haug, K I Draget, and O Smidsrød. Physical and rheological properties of fish gelatin compared to mammalian gelatin. *Food hydrocolloids*, 18(2):203, 2004.
- [109] A I Sarabia, M C Gómez-Guillén, and P Montero. The effect of added salts on the viscoelastic properties of fish skin gelatin. *Food Chemistry*, 70(1):71–76, 2000.

- [110] Y De Deene. Review of quantitative MRI principles for gel dosimetry. *Journal of Physics: Conference Series*, 164(1):012033, 2009.
- [111] N Bloembergen, E M Purcell, and R V Pound. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Physical review*, 73(7):679, 1948.
- [112] J R Zimmerman and W E Brittin. Nuclear magnetic resonance studies in multiple phase systems: lifetime of a water molecule in an adsorbing phase on silica gel. *The Journal of Physical Chemistry*, 61(10):1328, 1957.
- [113] Y De Deene, C De Wagter, B Van Duyse, S Derycke, W De Neve, and E Achten. Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 48(3):283, 1998.
- [114] H Kawamura, K Shinoda, H Fuse, T Takanashi, Y Shimada, Y Ishimori, M Monma, K Miyamoto, H Sato, T Fujisaki, T Sakae, and A Matsumura. Investigation of temperature dependence of polymer gels for use with scanning magnetic resonance imaging. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 7:261, 2018.
- [115] M J Maryanski, Y Z Zastavker, and J C Gore. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: Ii. optical properties of the bang polymer gel. *Physics in Medicine and Biology*, 41(12):2705, 1996.
- [116] J C Gore, M Ranade, M J Maryanski, and R J Schulz. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. development of an optical scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 41(12):2695, 1996.
- [117] L V Wang and H Wu. *Biomedical optics: principles and imaging*. John Wiley and Sons, 2012.
- [118] D F Swinehart. The beer-lambert law. *Journal of chemical education*, 39(7):333, 1962.
- [119] A Mesbahi, V Jafarzadeh, and N Gharehaghaji. Optical and NMR dose response of N-isopropylacrylamide normoxic polymer gel for radiation therapy dosimetry. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 17(3):146, 2012.

- [120] E J J Samuel, P Sathiyaraj, T Deena, and D S Kumar. Antioxidant effect of green tea on polymer gel dosimeter. *Journal of Physics: Conference Series*, 573(1):012065, 2015.
- [121] G Gambarini, M Carrara, M Mariani, L Pirola, S Tomatis, M Valente, and E Vanossi. Optical analysis of gel dosimeters: Comparison of fricke and non-moxic polymer gels. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 263(1):191, 2007.
- [122] 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(8-9):1507, 2007.
- [123] M Oldham, J H Siewerdsen, A Shetty, and D A Jaffray. High resolution gel-dosimetry by optical-ct and mr scanning. *Medical Physics*, 28(7):1436, 2001.
- [124] V F Dick. Applicability limits of beer's law for dispersion media with a high concentration of particles. *Applied optics*, 37(21):4998, 1998.
- [125] S J Doran. The history and principles of optical computed tomography for scanning 3-D radiation dosimeters: 2008 update. *Journal of Physics: Conference Series*, 164(1):012020, 2009.
- [126] K T S Islam, J F Dempsey, M K Ranade, M J Maryanski, and D A Low. Initial evaluation of commercial optical CT-based 3D gel dosimeter. *Medical Physics*, 30(8):2159, 2003.
- [127] R G Kelly, K J Jordan, and J J Battista. Optical CT reconstruction of 3D dose distributions using the ferrous-benzoic-xyleneol (FBX) gel dosimeter. *Medical Physics*, 25(9):1741, 1998.
- [128] Y Xu, C S Wu, and M J Maryanski. Performance of a commercial optical CT scanner and polymer gel dosimeters for 3-D dose verification: Optical CT scanning of polymer gel. *Medical Physics*, 31(11):3024, 2004.
- [129] Y Xu, C S Wu, and M J Maryanski. Determining optimal gel sensitivity in optical ct scanning of gel dosimeters. *Medical Physics*, 30(8):2257, 2003.
- [130] C S Wu, P Schiff, M J Maryanski, T Liu, S Borzillary, and J Weinberger. Dosimetry study of re-188 liquid balloon for intravascular brachytherapy using

- polymer gel dosimeters and laser-beam optical ct scanner. *Medical Physics*, 30(2):132, 2003.
- [131] T Van Doorn, M Bhat, T P Rutten, T Tran, and A Costanzo. A fast, high spatial resolution optical tomographic scanner for measurement of absorption in gel dosimetry. *Australasian Physics and Engineering Sciences in Medicine*, 28(2):76, 2005.
- [132] J Conklin, R Deshpande, J Battista, and K Jordan. Fast laser optical CT scanner with rotating mirror and Fresnel lenses. *Journal of Physics: Conference Series*, 56(1):211, 2006.
- [133] D Ramm and T P Rutten. Feasibility of a dual wavelength laser optical ct scanner with in-air gel readout. 573(1):012057, 2015.
- [134] K H Dekker, J J Battista, and K J Jordan. Scanning laser optical computed tomography system for large volume 3D dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 62(7):2636, 2017.
- [135] J G Wolodzko, C Marsden, and A Appleby. CCD imaging for optical tomography of gel radiation dosimeters. *Medical Physics*, 26(11):2508, 1999.
- [136] s J Doran, K K Koerkamp, M A Bero, P Jenneson, E J Morton, and W B Gilboy. A CCD-based optical CT scanner for high-resolution 3D imaging of radiation dose distributions: equipment specifications, optical simulations and preliminary results. *Physics in Medicine and Biology*, 46(12):3191, 2001.
- [137] Nikola Krstajić and Simon J Doran. Fast laser scanning optical-CT apparatus for 3D radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 52(11):N257, 2007.
- [138] Nikola Krstajić and Simon J Doran. Focusing optics of a parallel beam CCD optical tomography apparatus for 3D radiation gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 51(8):2055, 2006.
- [139] HS Sakhalkar and M Oldham. Fast, high-resolution 3D dosimetry utilizing a novel optical-CT scanner incorporating tertiary telecentric collimation. *Medical Physics*, 35(1):101, 2008.

- [140] Mohd Zulfadli Adenan, M Ahmad, N Mohd Noor, N Deyhimihaghighi, and E Saion. Raman study of lower toxicity polymer gel for radiotherapy dosimetry. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 546, page 012011. IOP Publishing, 2014.
- [141] A Jirasek. Alternative imaging modalities for polymer gel dosimetry. *Journal of Physics: Conference Series*, 250(1):012070, 2010.
- [142] F Mattea, D Chacón, J Vedelago, M Valente, and M C Strumia. Polymer gel dosimeter based on itaconic acid. *Applied Radiation and Isotopes*, 105:98, 2015.
- [143] L Rintoul, M Lepage, and C Baldock. Radiation dose distribution in polymer gels by Raman spectroscopy. *Applied spectroscopy*, 57(1):51, 2003.
- [144] N Uzunbajakava, A Lenferink, Y Kraan, E Volokhina, G Vrensen, J Greve, and C Otto. Nonresonant confocal raman imaging of dna and protein distribution in apoptotic cells. *Biophysical journal*, 84(6):3968, 2003.
- [145] H Shinzawa, K Awa, T Okumura, S I Morita, M Otsuka, Y Ozaki, and H Sato. Raman imaging analysis of pharmaceutical tablets by two-dimensional (2d) correlation spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 51(1):125, 2009.
- [146] C T Shih, Y J Chang, B T Hsieh, and J Wu. Microscopic sem texture analysis of nipam gel dosimeters. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 60(3):2155, 2013.
- [147] C T Shih, J T Hsu, R P Han, B T Hsieh, S J Chang, and J Wu. A novel method of estimating dose responses for polymer gels using texture analysis of scanning electron microscopy images. *PloS one*, 8(7):e67281, 2013.
- [148] M Hilts, C Audet, C Duzenli, and A Jirasek. Polymer gel dosimetry using x-ray computed tomography: a feasibility study4. *Physics in Medicine and Biology*, 45(9):2559, 2000.
- [149] J V Trapp, G Michael, Y De Deene, and C Baldock. Attenuation of diagnostic energy photons by polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 47(23):4247, 2002.
- [150] S Brindha, A J Venning, B Hill, and C Baldock. Experimental study of attenuation properties of normoxic polymer gel dosimeters. *Physics in Medicine and Biology*, 49(20):N353, 2004.

- [151] M Oldham, I Baustert, C Lord, T A D Smith, M McJury, A P Warrington, M O Leach, and S Webb. An investigation into the dosimetry of a nine-field tomotherapy irradiation using BANG-gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43(5):1113, 1998.
- [152] V P Cosgrove, P S Murphy, M McJury, E J Adams, A P Warrington, M O Leach, and S Webb. The reproducibility of polyacrylamide gel dosimetry applied to stereotactic conformal radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 45(5):1195, 2000.
- [153] J V Trapp, M Partridge, V N Hansen, P Childs, J Bedford, A P Warrington, M O Leach, and S Webb. The use of gel dosimetry for verification of electron and photon treatment plans in carcinoma of the scalp. *Physics in Medicine and Biology*, 49(9):1625, 2004.
- [154] T Ravichander, B Hill, A J Venning, and C Baldock. Head and neck field matching verification using three dimensional pagat gel dosimetry. *Australasian Physical and Engineering Sciences in Medicine*, 28(4):278, 2005.
- [155] N Gopishankar, S Vivekanandhan, S S Kale, G K Rath, S Senthilkumaran, S Thulkar, V Subramani, M A Laviraj, R K Bisht, and A K Mahapatra. MA-GAT gel and EBT2 film-based dosimetry for evaluating source plugging-based treatment plan in Gamma Knife stereotactic radiosurgery. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(6):46, 2012.
- [156] N Gopishankar, S Vivekanandhan, G K Rath, M A Laviraj, S Senthilkumaran, S S Kale, S Thulkar, R K Bisht, and V Subramani. Indigenously developed multipurpose acrylic head phantom for verification of IMRT using film and gel dosimetry. *Journal of applied clinical medical physics*, 14(2):62, 2013.
- [157] M A Silveira, J Fernandes Pavoni, and O Baffa. Three-dimensional quality assurance of imrt prostate plans using gel dosimetry. *Physica Medica*, 34:1, 2017.
- [158] C H Yao, T H Chang, M J Tsai, Y CLai, Y A Chen, Y J Chang, and C H Chen. Dose verification of volumetric modulation arc therapy by using a NIPAM gel dosimeter combined with a parallel-beam optical computed tomography scanner. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 311(2):1277, 2017.

- [159] S J Hepworth, M McJury, M Oldham, E J Morton, and S J Doran. Dose mapping of inhomogeneities positioned in radiosensitive polymer gels. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 422(1):756, 1999.
- [160] M F Chan, A Y Fung, Y C Hu, C S Chui, H Amols, M Zaider, and D Abramson. The measurement of three dimensional dose distribution of a ruthenium-106 ophthalmological applicator using magnetic resonance imaging of bang polymer gels 1. *Journal of applied clinical medical physics*, 2(2):85, 2001.
- [161] M N Amin, M A Horsfield, D E Bonnett, M J Dunn, M Poulton, and P F Harding. A comparison of polyacrylamide gels and radiochromic film for source measurements in intravascular brachytherapy. *The British journal of radiology*, 76(911):824, 2003.
- [162] P Kipouros, P Papagiannis, L Sakelliou, P Karaiskos, P Sandilos, P Baras, I Seimenis, M Kozicki, G Anagnostopoulos, and D Baltas. 3d dose verification in hdr prostate monotherapy using polymer gels and mri. *Medical Physics*, 30(8):2031, 2003.
- [163] N Govi, P Gueye, and S Avery. Application of magat polymer gel dosimetry in breast balloon. In *Journal of Physics: Conference Series*, volume 444, page 012103. IOP Publishing, 2013.
- [164] T Marques, J Fernandes, G Barbi, P Nicolucci, and O Baffa. MAGIC with formaldehyde applied to dosimetry of HDR Brachytherapy source. *Journal of Physics: Conference Series*, 164(1):012067, 2009.
- [165] Z Fazli, M Sadeghi, M H Zahmatkesh, S R Mahdavi, and C Tenreiro. Dosimetric comparison between three dimensional treatment planning system, Monte Carlo simulation and gel dosimetry in nasopharynx phantom for high dose rate brachytherapy. *Journal of cancer research and therapeutics*, 9(3):402, 2013.
- [166] 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, 1974.
- [167] M Valente, W Molina, L Carrizales Silvaa, R Figueroa, F Malano, P Pérez, M Santibañes, and J Vedelago. Fricke gel dosimeter with improved sensitivity for low-dose-level. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 17(4):402, 2016.

- [168] M Valente, D Grana, F Malano, P Pérez, C Quintana, G Tirao, and J Vedelago. Development and characterization of a microCT facility. *IEEE Latin America Transactions*, 14(9):3967, 2016.
- [169] F Stieler, J Fleckenstein, A Simeonova, F Wenz, and F Lohr. Intensity modulated radiosurgery of brain metastases with flattening filter-free beams. *Radiotherapy and Oncology*, 109(3):448, 2013.
- [170] 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, 2007.
- [171] 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, 2007.
- [172] R Jallapuram, I Naydenova, H J Byrne, S Martin, R Howard, and V Toal. Raman spectroscopy for the characterization of the polymerization rate in an acrylamide-based photopolymer. *Applied optics*, 47(2):206, 2008.
- [173] F Mattea, M Strumia, and M Valente. Characterization of a polymer gel dosimetry system based on n-isopropylacrylamide and nn* methylenebisacrylamide. *Proceedings of Science*, X LASNPA:080, 2014.
- [174] 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.
- [175] T Kairn, M L Taylor, S B Crowe, L Dunn, R D Franich, J Kenny, R T Knight, and J V Trapp. Monte Carlo verification of gel dosimetry measurements for stereotactic radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):3359, 2012.
- [176] J Sempau, J M Fernández-Varea, E Acosta, and R Salvat. Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 207(2):107, 2003.

- [177] F Salvat, J M Fernández-Varea, and J Sempau. PENELOPE-2011: a code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Technical report, OECD NEA Data Bank NEA-1525, 2011.
- [178] Alberto Fasso, Alfredo Ferrari, Johannes Ranft, and Paola R Sala. FLUKA: a multi-particle transport code. Technical report, CERN-2005-10, 2005.
- [179] M Inokuti. Inelastic collisions of fast charged particles with atoms and molecules-The Bethe theory revisited. *Rev. Mod. Phys.*, 43:297, 1971.
- [180] F H Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*.
- [181] H Bethe. Bremsformel für elektronen relativistischer geschwindigkeit. *Zeitschrift für Physik*, 76(5-6):293, 1932.
- [182] 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, 1985.
- [183] W D Newhauser and R Zhang. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60(8):R155, 2015.
- [184] G Battistoni, F Cerutti, A Fasso, A Ferrari, S Muraro, J Ranft, S Roesler, and P R Sala. The FLUKA code: Description and benchmarking. *AIP Conference proceedings*, 896(1):31, 2007.
- [185] G Battistoni, J Bauer, T Boehlen, F Cerutti, M P W Chin, R Dos Santos Augusto, A Ferrari, P G Ortega, W Kozłowska, G Magro, A Mairani, K Parodi, P R Sala, P Schoofs, T Tessonier, and V Vlachoudis. The FLUKA code: an accurate simulation tool for particle therapy. *Frontiers in oncology*, 6:116, 2016.
- [186] J Taylor. *Introduction to error analysis, the study of uncertainties in physical measurements*. Published by University Science Books., 2 edition, 1997.
- [187] 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, 1998.
- [188] D A Low. Gamma dose distribution evaluation tool. *Journal of Physics: Conference Series*, 250(1):012071, 2010.

- [189] M P Azcarate, N S Kloster, M Ostinelli, and D Carreira. Guia para la verificación de espectofotómetros uv-visible utilizados en el análisis de suelo y agua. *VI Iberolab. Congreso virtual Iberoamericano proceeding*, 2011.
- [190] Y Marcus. Effect of ions on the structure of water: structure making and breaking. *Chemical reviews*, 109(3):1346, 2009.
- [191] G Pajares and J M de la Cruz. *Visión por Computador: Imágenes digitales y aplicaciones*. RA-MA, 2 edition, 2001.
- [192] M T B Toossi, M Ghorbani, M Mehrpouyan, F Akbari, L S Sabet, and A S Meigooni. A Monte Carlo study on tissue dose enhancement in brachytherapy: a comparison between gadolinium and gold nanoparticles. *Australasian physical and engineering sciences in medicine*, 35(2):177, 2012.
- [193] Y De Deene and J Vandecasteele. On the reliability of 3D gel dosimetry. *Journal of Physics: conference series*, 444(1):012015, 2013.
- [194] S Panzavolta, M Giofrè, M L Focarete, C Gualandi, L Foroni, and A Bigi. Electrospun gelatin nanofibers: optimization of genipin cross-linking to preserve fiber morphology after exposure to water. *Acta biomaterialia*, 7(4):1702, 2011.
- [195] K Y Chang, T Y Shih, B T Hsieh, S J Chang, Y L Liu, T H Wu, and J Wu. Investigation of the dose characteristics of an n-NIPAM gel dosimeter with computed tomography. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 652(1):775, 2011.
- [196] A E Papadakis, T G Maris, F Zacharopoulou, E Pappas, G Zacharakis, and J Damilakis. An evaluation of the dosimetric performance characteristics of n-vinylpyrrolidone-based polymer gels. *Physics in Medicine and Biology*, 52(16):5069, 2007.
- [197] A Jirasek and C Duzenli. Effects of crosslinker fraction in polymer gel dosimeters using ft raman spectroscopy. *Physics in Medicine and Biology*, 46(7):1949, 2001.

- [198] P R Almond, P J Biggs, B M Coursey, W F Hanson, M S Huq, R Nath, and D W O Rogers. Aapm's tg-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams. *Medical Physics*, 26(9):1847, 1999.
- [199] M Valente. *Fricke gel dosimetry for 3D imaging of absorbed dose in radiotherapy*. PhD thesis, 2007.
- [200] K Hikichi, H Tanaka, and A Konno. Nuclear Magnetic Resonance Study of Poly (γ -glutamic acid)—Cu (II) and Mn (II) Complexes. *Polymer Journal*, 22(2):103, 1990.
- [201] A Wolfel, M R Romero, and C I Alvarez Igarzabal. Post-synthesis modification of hydrogels. total and partial rupture of crosslinks: Formation of aldehyde groups and re-crosslinking of cleaved hydrogels. *Polymer*, 116:251, 2017.
- [202] 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 and Biology*, 45(4):859, 2000.
- [203] L Lepine, R Gilbert, and G Belanger. Ultraviolet spectrophotometric determination of gadolinium in concentrated solutions of nitrate salts. *Analytical Chemistry*, 58(6):1152, 1986.
- [204] A M Fuxman, K B McAuley, and L J Schreiner. Modelling of polyacrylamide gel dosimeters with spatially non-uniform radiation dose distributions. *Chemical engineering science*, 60(5):1277, 2005.
- [205] C Nieder, A L Grosu, and L E Gaspar. Stereotactic radiosurgery (srs) for brain metastases: a systematic review. *Radiation Oncology*, 9(1):155, 2014.
- [206] L Vieilleveigne, J Molinier, T Brun, and R Ferrand. Gamma index comparison of three vmat qa systems and evaluation of their sensitivity to delivery errors. *Physica medica*, 31(7):720, 2015.
- [207] M Stasi, S Bresciani, A Miranti, A Maggio, V Sapino, and P Gabriele. Pre-treatment patient-specific imrt quality assurance: a correlation study between gamma index and patient clinical dose volume histogram. *Medical Physics*, 39(12):7626, 2012.

-
- [208] J H Park, J H Han, C Y Kim, C W Oh, D H Lee, T S Suh, D Gyu Kim, and H T Chung. Application of the gamma evaluation method in Gamma Knife film dosimetry. *Medical Physics*, 38(10):5778, 2011.
- [209] X Zou, D Liu, L Zhong, B Yang, Y Lou, B Hu, and Y Yin. Highly specific capture and direct maldi-ms analysis of phosphorylated peptides using novel multifunctional chitosan-gma-ida-fe (iii) nanosphere. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 401(4):1251, 2011.
- [210] H Palmans, P Andreo, M Saiful-Huq, and J Seuntjens. Dosimetry of small static fields used in external beam radiotherapy. Technical report, IAEA series No. 483, 2017.