

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Implementación de un sistema de dosimetría *in vivo* mediante detectores de centelleo plástico en braquiterapia

Antonio Herreros

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Memoria de tesis doctoral

"IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE DOSIMETRÍA IN VIVO MEDIANTE DETECTORES DE CENTELLEO PLÁSTICO EN BRAQUITERAPIA"

presentada por Antonio Herreros para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional. Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona.

Noviembre de 2024

Directora/Tutora: Angeles Rovirosa Casino (Universitat de Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona) Director: José Pérez-Calatayud (Hospital Universitari La Fe)

Agradecimientos

Esta tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda de la directora y tutora, la Dra. Angeles Rovirosa Casino, y del director, el Dr. José Pérez-Calatayud del Hospital Universitari La Fe de Valencia. A ambos les estoy muy agradecido por su apoyo constante y motivación. También estaré siempre agradecido al Dr. Facundo Ballester de la Universitat de València, al Dr. Josep Maria Fernández-Varea de la Facultat de Física de la Universitat de Barcelona, al Sr. José Barrera-Gómez del Departamento de Matemáticas de la Universitat Autònoma de Barcelona y del Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal) y a la Dra. Rosa Abellana del Departamento de Fonaments Clínics de la Universitat de Barcelona por su enorme colaboración.

También quiero agradecer a todos aquellos que de una manera u otra han participado en este proyecto, desde el creador de este prototipo de sistema de dosimetría *in vivo*, el Dr. Luis Mourinho, hasta el resto de sus colaboradores de NU-RISE (Joana Melo, Joana Neves, Ines Gomes, Julia Borges y Carolina Sousa), al residente de radiofísica del Hospital Clínic Jordi Tarrats-Rosell, que me ha ayudado en las muchas horas necesarias para realizar las medidas de calibración. Por otro lado, también me siento en deuda con mis compañeros del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínic por su apoyo en todo momento, que me permitió dedicarme a esta tesis.

Así mismo, quiero también dar las gracias a todas las pacientes que colaboraron en este estudio y me permitieron obtener datos reales del funcionamiento del equipo en la práctica clínica. Este trabajo de investigación lo he hecho para ellas y con el objetivo de que algún día podamos disponer de una herramienta útil para verificar los tratamientos de BQT ginecológica.

Por último, agradecer a mi familia por su apoyo incondicional y por los miles de horas robadas para poder llevar a cabo y presentar la presente tesis doctoral.

Financiamiento

No se ha recibido ningún tipo de financiamiento para la elaboración de la tesis doctoral titulada "Implementación de un sistema de dosimetría *in vivo* mediante detectores de centelleo plástico en braquiterapia".

ÍNDICE

ÍNDICE

I. Lista de figuras
II. Lista de tablas
III. Lista de acrónimos y abreviaturas utilizadas19
Enumeración de los artículos de la tesis
Resumen de la tesis
INTRODUCCIÓN
1. La braquiterapia (BQT)
1.1. BQT ginecológica
1.2. BQT ginecológica en el endometrio posoperatorio
2. La dosimetría <i>in vivo</i>
2.1. Opciones para la dosimetría in vivo
3. Conceptos básicos de los centelladores plásticos
3.1. Eficiencia de detección
3.2. Equivalencia a agua del PSD 52
3.3. Efecto tallo
3.4. Componentes de un sistema de detección de centelleo
4. Caracterización del PSD 59
4.1. Dependencia con la distancia y la energía 59
4.2. Dependencia angular
4.3. Dependencia con la temperatura
4.4. Repetitividad
4.5. Estabilidad a largo plazo70
4.6. Relación señal-ruido72
4.7. Linealidad
4.8. Exactitud y precisión de los tiempos de permanencia en tratamientos 75
5. Calibración. Simulaciones Monte Carlo y validación experimental
6. Justificación e interés del presente tema de tesis
HIPÓTESIS
OBJETIVOS
ASPECTOS ÉTICOS
MATERIAL Y MÉTODOS

ARTÍCULOS PUBLICADOS	
1. Resumen del primer artículo	
2. Resumen del segundo artículo	
DISCUSIÓN	
CONCLUSIONES	
BIBLIOGRAFÍA	141

I. Lista de figuras

Figura 1.1. Longitud y diámetro de la fuente simulada	25
Figura 1.2. Componentes del equipo microSelectron	26
Figura 1.3. Cilindro vaginal y proyector automático de fuentes microSelectron	31
Figura 2.1. Sonda dosimétrica	41
Figura 2.2. Detectores de centelleo y sus diferentes tipos	42
Figura 3.1. Diagrama de Jablonski	46
Figura 3.2. Coeficientes másicos de absorción de un PSD	48
Figura 3.3. Equipo de dosimetría in vivo PRO-DOSE	50
Figura 3.4. Diferentes modelos de SiPM	51
Figura 3.5. Esquema de una sonda dosimétrica de PSD	51
Figura 3.6. Radiografía de bajo kilovoltage de la sonda PSD con marcador	52
Figura 3.7. Catéter vesical Foley de tres vías	53
Figura 3.8. Prototipo de cilindro vaginal con cavidad para PSD	53
Figura 4.1. Diseño y dimensiones de la fuente microSelectron mHDR-v2r	56
Figura 4.2. Espectro de fluencia de la fuente microSelectron	57
Figura 4.3. Fluencia energética de fotones a diferentes distancias	57
Figura 4.4. Variación de la tasa de dosis con la profundidad en agua	58
Figura 4.5. Orientación habitual para detectores con simetría cilíndrica	60
Figura 4.6. Gradientes según la orientación relativa fuente-PSD	61
Figura 4.7. Medidas de dosis obtenidas modificando la temperatura	64
Figura 4.8. Pulso de señal mostrando relación señal-ruido y relación señal-fondo .	66
Figura 4.9. Linealidad de la respuesta con la dosis	72
Figura 5.1. Configuración experimental para medir en un analizador de haces	77
Figura 5.2. PSD, fibra óptica, cámara de ionización Farmer y agujas	78

II. Lista de tablas

Tabla 1. Descripción de los posibles errores en tratamientos de BQT	34
Tabla 2. Ensayos clínicos de BQT publicados entre 1999 y 2020	35
Tabla 3. Caracterización de sistemas para dosimetría in vivo en BQT	38

III. Lista de acrónimos y abreviaturas utilizadas

AAPM TG43	3 Informe del Grupo de Trabajo nº 43 de la Sociedad Americana de Física Médica				
BQT	Braquiterapia				
CC	Control de calidad				
Co-60	Cobalto-60				
CTV	Volumen blanco clínico				
HDR	Alta tasa de dosis				
Ir-192	Iridio-192				
ISD	Detector de centelleo inorgánico				
IVD	Dosímetro o dosimetría in vivo				
LDR	Baja tasa de dosis				
MOSFET	Transistor de efecto campo metal-óxido semiconductor				
OAR	Órganos de riesgo				
OSL	Luminiscencia por estimulación óptica				
OSLD	Dosímetro de luminiscencia por estimulación óptica				
PMA	Puesta en marcha del aplicador				
PSD	Detector de centelleo plástico				
RAKR	Tasa de kerma de referencia en aire				
RL	Radioluminiscencia				
RPLGD	Dosímetro de vidrio de radiofotoluminiscencia				
RM	Resonancia magnética				
RMS	Desviación cuadrática media				
RT	Radioterapia				
SiPM	Matriz de fotomultiplicadores de silicio				
SNR	Relación señal-ruido				
SP	Sistema de planificación				
T _{1/2}	Periodo de semidesintegración				
ТС	Tomografía computerizada				
TLD	Dosímetro termoluminiscente				
UM	Unidades de monitor				
UT	Unidad de tratamiento o proyector automático de carga diferida				
VB	Volumen blanco				
VPT	Verificación pretratamiento				

Tesis en formato de compendio de publicaciones

La tesis consta de dos objetivos generales, que se desarrollan en dos artículos:

Artículo 1:

Autores: Antonio Herreros, José Perez-Calatayud, Facundo Ballester, Jose Barrera-Gómez, Rosa Abellana, Joana Melo, Luis Moutinho, Luca Tagliaferri, Angeles Rovirosa
Título: In Vivo Verification of Treatment Source Dwell Times in Brachytherapy of Postoperative Endometrial Carcinoma: A Feasibility Study
Nombre de la revista: Journal of Personalized Medicine
Año: 2022
Volumen:12
Páginas: 911 (13 páginas)
Factor de impacto: 3.4
Cuartil (2022): Q2

Artículo 2:

Autores: Antonio Herreros, José Perez-Calatayud, Facundo Ballester, Rosa Abellana, Joana Neves, Joana Melo, Luis Moutinho, Jordi Tarrats-Rosell, Sergi Serrano-Rueda, Luca Tagliaferri, Elisa Placidi, Angeles Rovirosa Título: Characterization of Plastic Scintillator Detector for In Vivo Dosimetry in Gynecologic Brachytherapy Nombre de la revista: Journal of Personalized Medicine Año: 2024 Volumen: 14 Páginas: 321 (15 páginas) Factor de impacto: 3.0 Cuartil (2024): Q2

Resum de la Tesi Doctoral:

"Implementació d'un Sistema de Dosimetria In Vivo Mitjançant Detectors de Centelleig Plàstic en Braquiteràpia"

Introducció

La braquiteràpia (BQT) és una forma de radioteràpia que utilitza fonts radioactives encapsulades per administrar tractaments a curta distància. Aquesta tècnica permet una alta dosi de radiació al volum blanc (VB) mentre minimitza l'exposició als òrgans de risc (OAR). En la BQT d'alta taxa de dosi (HDR), la font més comuna és l'Iridi-192 (Ir-192), que té una alta activitat específica i permet tractaments de curta durada.

La BQT ginecològica és la més freqüent i s'utilitza per tractar càncers com el de coll uterí i el d'endometri. Els aplicadors es col·loquen directament en el tumor o cavitats properes. Els beneficis inclouen un alt gradient de dosi, un nombre reduït de fraccions, possibilitat de tractaments ambulatoris i bons resultats en el control local.

Implementar la IVD és útil per verificar la dosi administrada durant el tractament i detectar errors. Els sistemes de IVD han de ser precisos, amb bona repetibilitat i tenir baixa dependència angular i energètica. Els detectors de centelleig plàstic (PSD) són una opció prometedora degut a les seves reduïdes mides, quasi equivalència a l'aigua, independència energètica i baixa dependència de la temperatura. Però encara no s'ha publicat un procediment àgil i robust de calibració amb un sistema calibrat de forma independent.

Hipòtesi

La hipòtesi d'aquest projecte és que un sistema basat en PSD és vàlid per realitzar IVD en BQT.

Objectius de la Tesi

1. Caracteritzar el PSD:

- Comprovar la linealitat del sistema.
- Mesurar la reproductibilitat a llarg termini.

- Analitzar la relació senyal-soroll.
- Verificar precisió i exactitud en la mesura de temps de permanència.
- Caracteritzar les dependències angular, energètica i amb la temperatura.

2. Desenvolupar un maniquí i obtenir el seu factor de calibració:

- Realitzar simulacions Monte Carlo.
- Validar experimentalment els factors obtinguts.

Metodologia

L'equip utilitzat inclou el sistema de dosimetria in vivo PRO-DOSE, que incorpora un centelleador orgànic BCF-12, una fibra òptica de PMMA i una matriu de fotomultiplicadors de silici. Les mesures en maniquí es van realitzar en un cilindre de PMMA amb orificis per a la inserció de la font Ir-192 i la sonda PSD. Les mesures en pacients es van dur a terme en 20 sessions de tractament, corresponents a 121 posicions de permanència de braquiteràpia postoperatòria per carcinoma endometrial, amb dos tipus de mesures: en un catèter vesical i a la superfície de l'aplicador cilíndric vaginal. Les dades es van processar amb un script de MATLAB per eliminar el soroll de la senyal del SiPM i obtenir la durada en cada posició de permanència, utilitzant funcions de MATLAB per identificar canvis bruscos en el senyal i calcular el temps de permanència. L'estabilitat a llarg termini es va provar durant dos mesos amb mesures consecutives utilitzant el mateix canal del projector de fonts i temps de permanència constants. La linealitat es va mesurar amb diferents taxes de dosi absorbida.

Les simulacions de Monte Carlo es van realitzar amb el codi PENELOPE/PenEasy per calcular la dosi absorbida en aigua, poliestirè i aire en dues geometries: un maniquí cilíndric de PMMA i una esfera d'aigua de 40 cm de radi. Les validacions experimentals es van dur a terme amb una càmara d'ionització en el maniquí de PMMA i en una cuba d'aigua. La dependència energètica del detector es va caracteritzar mesurant el senyal a diferents distàncies radials i transversals de la font Ir-192 en un maniquí específic submergit en aigua. La dependència angular es va caracteritzar mesurant el senyal del detector en funció de l'angle en plans axials i azimutals. La dependència de la temperatura es va caracteritzar irradiant el centelleador a diferents temperatures i

registrant el senyal. Les incerteses es van derivar de la desviació estàndard de les mesures repetides i de les incerteses de calibració dels dispositius.

Resultats

- **Linealitat i repetibilitat:** El detector va mostrar una excel·lent linealitat i repetibilitat, amb desviacions estàndard relatives inferiors a l'1%.
- Estabilitat a llarg termini: La desviació estàndard relativa va ser inferior a l'1.2%.
- Relació senyal-soroll: La sensibilitat del sistema en termes de SNR s'ha caracteritzat en el rang de taxes de dosi d'ús clínic obtenint valors de la senyal amb radiació 25 vegades superiors a la senyal del fons a 4 cm de la font radioactiva.
- Dependència energètica, angular i amb la temperatura: La dependència energètica del PSD obtinguda experimentalment és del (2.3 ± 2.1)%. Es va mesurar una dependència angular baixa, tant azimutal (2.6 ± 3.4)% com axial (1.9 ± 2.4)%, i una dependència de temperatura d'aproximadament -0.19%/°C, amb factors de cobertura unitat.
- Estimació incerteses: s'han obtingut les incerteses corresponents a les simulacions Monte Carlo (1.9 %) i a les validacions experimentals (2.1 %).
- Factor de calibració: s'ha obtingut un factor de calibració $F = 1.10 \pm 2.5\%$ (k = 1).

Conclusions

- 1. Precisió i repetibilitat: El sistema de dosimetria in vivo basat en PSD té un excel·lent comportament en la mesura de temps de permanència.
- 2. Estabilitat a llarg termini: La baixa desviació estàndard relativa en l'estabilitat a llarg termini és comparable a altres sistemes de IVD.
- Relació senyal-soroll i linealitat: La sensibilitat del sistema en termes de SNR és apta per IVD. La seva linealitat és excel·lent per a tot el rang d'activitats de la font radioactiva d'Ir-192.
- 4. Eficiència de detecció: L'eficiència de detecció de posicions de permanència adjacents és superior a la indicada en estudis previs, suggerint que el sistema podria ser útil com a eina de control de qualitat dels tractaments de braquiteràpia.

- 5. Dependència energètica i angular: La baixa dependència energètica i angular del PSD el fa adequat per a IVD en BQT HDR.
- **6. Dependència de temperatura:** La dependència de temperatura del PSD és similar a la reportada en altres estudis.
- 7. Calibració: El procediment de calibració desenvolupat és ràpid i robust, permetent una calibració ràpida abans de cada tractament sense alterar el flux assistencial.

INTRODUCCIÓN

1. La braquiterapia (BQT)

El término "braquiterapia" (BQT) proviene de la palabra griega *brachy*, que significa "corta distancia". La BQT es una forma de radioterapia (RT) en la que se utiliza la radiación emitida por fuentes radiactivas encapsuladas para administrar diferentes tratamientos a corta distancia. Las fuentes se colocan cerca o dentro del tejido del área afectada que se necesita tratar mediante un aplicador o catéter específico para cada caso. Esta técnica permite administrar una dosis alta de radiación al volumen blanco (VB) y, gracias al alto gradiente de dosis alrededor de la fuente, los órganos de riesgo (OAR) adyacentes reciben una dosis mucho menor [1].

Actualmente, la BQT se puede clasificar en función de la tasa de dosis en dos categorías: de baja y de alta tasa de dosis (LDR y HDR). En la BQT LDR, se colocan fuentes radiactivas o semillas de baja actividad en el área a tratar. En la BQT LDR, la permanencia de las fuentes es temporal o permanente. En los implantes LDR temporales, como en los casos de melanoma uveal, las fuentes se retiran una vez alcanzada la dosis requerida y se almacenan en un contenedor blindado específico. En cambio, en los implantes LDR permanentes se insertan semillas con una actividad establecida en el área a tratar, previo cálculo; de manera que la dosis planificada se administre a lo largo del intervalo temporal desde la inserción de las semillas hasta que decaiga completamente su actividad. [1].

Cuando se trata de tratamientos LDR para el cáncer de próstata, el Yodo-125 y el Paladio-103 son los más utilizados. Tienen un periodo de semidesintegración $(T_{1/2})$ de aproximadamente 60 días y 17 días, y emiten fotones con una energía promedio de 28 y 21 keV, respectivamente. Estos fotones, de energía relativamente baja, tienen un alcance corto en el tejido y los atenúa el cuerpo del paciente, por lo que se requiere menos blindaje para proteger al personal y al público [2].

En la BQT HDR, se utilizan fuentes con actividades de en torno a tres órdenes de magnitud más altas para tratar al paciente. La fuente más común utilizada es el Iridio-192 (Ir-192) con un T_{1/2} aproximado de 73.8 días. Este radioisótopo decae por transiciones β^- (95.13 %) y por captura electrónica (4.87 %) [2]. En ambos tipos de desintegración se producen rayos gamma y rayos x de las capas K y L, con una energía promedio de fotones de 380 keV. También se utilizan fuentes de Cobalto-60 (Co-60), que tienen la desventaja de contar con una mayor

energía efectiva (~1257 keV) y, por tanto, mayores requerimientos de blindaje. Sin embargo, al tener un $T_{1/2}$ mucho mayor que el de las fuentes de Ir-192, del orden de 5.27 años, requiere un número mucho menor de cambios de fuente.

La fuente de Ir-192 de HDR está encapsulada en acero inoxidable y soldada a un cable como el que se muestra en la Figura 1.1. Se guarda en un contenedor blindado específico del proyector de carga diferida automática, como el mostrado en la Figura 1.2. El movimiento de la fuente se realiza con un motor que actúa sobre el cable de la fuente directamente, lo que permite un posicionamiento de la fuente muy preciso. Mediante este cable, se mueve desde el equipo de carga diferida a lo largo de un tubo de transferencia hacia un aplicador, que se coloca dentro de cavidades o dentro del área tumoral a tratar [2]. La fuente se detiene en las posiciones de permanencia establecidas previamente en el estudio dosimétrico durante el tiempo planificado para administrar la dosis requerida a la zona a tratar.



Figura 1.1. Longitud y diámetro de la fuente simulada del proyector de carga diferida automática microSelectron v3. Figura original de la persona doctoranda.



Figura 1.2. Componentes del equipo microSelectron v3 Digital para la fuente de HDR microSelectron v2. Figura original de la persona doctoranda.

La implantación de varios catéteres o agujas vectoras permite obtener una mejor cobertura del VB. Se colocan marcadores radiopacos dentro de los catéteres en el caso de utilizar estudios de tomografía computerizada (TC) o marcadores de resonancia magnética (RM) en la planificación mediante RM. Una vez obtenidas las imágenes de los vectores o aplicadores en el interior de paciente mediante un sistema de planificación (SP) se importan los conjuntos de imágenes de TC o RM. Posteriormente, con la ayuda de los marcadores se reconstruye la trayectoria de la fuente en los catéteres.

Después se utiliza el SP para obtener una distribución de dosis adecuada y, como consecuencia, para determinar las posiciones de parada y los tiempos de permanencia de la fuente óptimos en estos catéteres. Los tiempos de permanencia se optimizan para administrar la dosis prescrita en el VB y conseguir unos valores de dosis lo más reducidos posible en los OAR [3].

La BQT se utiliza comúnmente para tratar cánceres localizados, como los de próstata, útero, cuello uterino y mama, pero también puede ser utilizada en otras situaciones dependiendo del tipo y la ubicación del tumor [4]. La ventaja principal de la BQT es que permite que una dosis alta de radiación se absorba localmente, mientras reduce al máximo la irradiación de tejidos sanos adyacentes. La BQT puede ser administrada en combinación con otras formas de tratamiento del cáncer, como la cirugía, la RT externa, la quimioterapia y otras dianas terapéuticas habitualmente de manera adyuvante, dependiendo del caso particular de cada paciente y del tipo y estadio de la enfermedad que se esté tratando [4].

1.1. BQT ginecológica

La BQT ginecológica representa el tratamiento más frecuente de toda la BQT y es un área especializada que se utiliza para tratar cánceres localizados en el sistema reproductor femenino, incluyendo cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de vagina y, en ocasiones, cáncer de vulva. Estas técnicas de BQT implican colocar un aplicador adecuado directamente dentro del tumor o en cavidades próximas al tumor o lecho tumoral a tratar. La longitud y el grosor de los aplicadores ginecológicos son distintos y se pueden cambiar para adaptarse al tumor, a la anatomía de la paciente y a la localización tumoral (cérvix, endometrio posoperatorio, endometrio radical, entre otros) [4].

Los beneficios de la BQT ginecológica mediante HDR incluyen:

- Precisión: a diferencia de la RT externa, en la cual se define el volumen blanco de planificación (PTV) como el volumen que contiene al volumen blanco clínico (CTV) más un margen de seguridad debido a incertidumbres tecnológicas o de movimiento, en BQT esta extensión (PTV) no es necesaria, ya que el implante suele ser solidario al CTV. Los altos gradientes debidos a esta disposición permiten administrar la dosis de radiación de forma localizada al VB, mientras se protegen los OAR adyacentes (vejiga, recto, sigma e intestinos).

- Número de fracciones reducido: comparado con la RT externa, los tratamientos suelen ser más breves en número de sesiones.

-Posibilidad de tratamientos ambulatorios: en los tratamientos de BQT del cáncer de endometrio posoperatorio, la paciente no tiene que quedar ingresada, con la consiguiente optimización de recursos y reducción de costes.

-No aislamiento de la paciente en habitaciones: en los tratamientos de LDR las pacientes de cérvix tenían que quedar ingresadas de dos a tres días en una habitación blindada, aisladas de familiares y acompañantes, ya que el tratamiento se realizaba de forma continua. Solo se interrumpía el tratamiento para administrar medicación o efectuar la higiene de la paciente.

Actualmente, gracias a que los tiempos necesarios para administrar un tratamiento suele ser de pocos minutos, el resto del tiempo la paciente puede permanecer en su habitación acompañada en caso de necesitar ingreso.

- Resultados: la BQT ginecológica ha demostrado ser efectiva en el control local del cáncer, lo que ha mejorado las tasas de supervivencia para ciertos tipos de cáncer ginecológico [5-9].

Es importante mencionar que la elección de la BQT ginecológica como tratamiento dependerá de varios factores clínicos y del estadio del cáncer, y normalmente quien decide es un equipo de especialistas formado por oncólogos radioterapéuticos, ginecólogos oncólogos, oncólogos médicos, anatomopatólogos, radiólogos, especialistas en radiofísica, etc.

1.2. BQT ginecológica en el cáncer de endometrio posoperatorio

La BQT ginecológica del cáncer de endometrio posoperatorio es un tratamiento específico de RT empleado tras una cirugía, como la histerectomía, para pacientes con cáncer de endometrio. Esta BQT se usa como una terapia adyuvante, por lo que su objetivo es inhibir la capacidad proliferativa de las células cancerosas residuales que podrían quedar tras la histerectomía en la vagina [4].

El procedimiento de BQT implica los siguientes pasos [1, 4]:

- Implante en el quirófano: se insertan aplicadores en la vagina. Estos dispositivos pueden ser cilindros, ovoides o anillos, y serán los dispositivos a través de los cuales se proyecte la fuente radiactiva al tejido a irradiar. En el contexto posoperatorio, los aplicadores específicos se colocan en la vagina. Los aplicadores tienen un tubo central con un canal que sirve como guía para la fuente radiactiva, como el que se muestra en la Figura 1.3. Los cilindros pueden ser únicos o tener diferentes piezas y su diámetro puede adaptarse a la anatomía individual de cada paciente para asegurar la máxima eficacia del tratamiento y minimizar la toxicidad. Los cilindros quedan fijados con una barra perineal y estabilizados en la paciente con un sistema externo específico.

- Adquisición de imágenes: se utiliza habitualmente TC, a diferencia de los casos de cérvix, para los que se recomienda la RM, considerándose esta última el Gold Standard. Se obtienen imágenes de TC cada 1-3 mm en función del centro que abarque 2-3 cm por encima y por debajo de los 2 primeros cilindros que incluyan el CTV. El canal central lleva una *dummy* o marcador radiopaco en el momento de efectuar el TC.

- Planificación del tratamiento: mediante el SP y el estudio de TC obtenido, se realiza la reconstrucción de los catéteres con la fuente simulada, la delimitación del CTV vaginal y OAR, la activación de las posiciones de permanencia más adecuadas para cubrir el CTV, la prescripción y normalización, así como la optimización de los diferentes tiempos de permanencia para obtener la distribución de dosis más adecuada del tratamiento.

- Administración de la radiación: el plan de tratamiento calculado en el SP se exporta a la estación de control de la unidad de tratamiento (UT). La UT es un proyector automático de

carga diferida remota de fuentes radiactivas de HDR, como el que se muestra en la Figura 1.3. La UT gestiona y ejecuta los tiempos y posiciones de permanencia de la fuente radiactiva programados en el SP. Para proceder al tratamiento, una sonda de transferencia se conecta al proyector de fuentes con el canal central del aplicador y la fuente radioactiva efectúa el tratamiento según el plan determinado en el SP.

En esta última fase de los tratamientos de BQT sería conveniente disponer de un control dosimétrico en tiempo real para verificar que se está ejecutando el tratamiento tal y como se planificó. Este tipo de control se denomina "dosimetría *in vivo*" (IVD) y se ha realizado hasta la fecha mediante diferentes tipos de detectores [10, 11].



Figura 1.3. Cilindro vaginal compatible con TC y RM, y proyector automático de fuentes microSelectron V3 Digital HDR de la empresa ELEKTA®, con una sonda de transferencia conectada. Figura original de la persona doctoranda.

2. La dosimetría in vivo

A pesar de que la metodología idónea para realizar IVD en RT externa se considera que debería ser mediante el uso de los paneles de adquisición de imágenes presentes en los aceleradores lineales, por su facilidad de uso y capacidad de automatización, en BQT no está aún bien establecida una tecnología que permita realizar IVD [10, 11].

Las técnicas de BQT no están exentas de error en las distintas fases de tratamiento. Los altos gradientes de dosis y los diferentes pasos manuales en los procedimientos de tratamiento de BQT pueden llevar a errores de dosimetría, por lo que se recomienda encarecidamente el uso de IVD para verificar los tratamientos de BQT. Algunas de las causas de las desviaciones entre las dosis planificadas y la IVD están asociadas con variaciones anatómicas en los pacientes y discrepancias técnicas en el equipo de BQT (calibración incorrecta de la fuente, distancias de referencia del aplicador incorrectas, conexiones de agujas intercambiadas, etc). Otras causas de desviaciones corresponden a incertidumbres en la IVD [11].

Muchos de los posibles eventos adversos en BQT pueden ser detectados mediante medidas preventivas prospectivas basadas en algunos accidentes descritos en la literatura [12, 13]. Sin embargo, la IVD en BQT parece ser la solución más práctica porque es capaz de detectar errores que aún no se han descrito en la amplia literatura disponible [14-16]. Estos errores pueden resultar en una diferencia entre la distribución de dosis planificada y la dosis real administrada a la paciente. Para poder detectar la gran mayoría de estas discrepancias es necesario implementar un sistema de IVD. En la Tabla 1 se indican las principales causas, el tipo de error, los métodos de detección previos al tratamiento y la posibilidad de detectarlos mediante IVD [11].

Tabla 1. Descripción de los posibles errores en las fases del tratamiento de braquiterapia, el tipo de error, el método que podría detectarlo y la posibilidad de que lo detecte la IVD. Tabla adaptada de Fonseca y cols. 2020 [11].

Descripción	Tipo de error	Métodos de detección previos al tratamiento	Detección con IVD
Puesta en marcha del proyector de carga diferida y tras cambios de fuente		•	
Tasa de kerma de referencia en aire (certificado de calibración incorrecto)	Sistemático	 Control de calidad (CC) Verificación pretratamiento (VPT) 	Posible
Longitud de referencia (calibración incorrecta en la instalación de la fuente)	Sistemático	1) CC diario 2) VPT	Posible
Tamaño del paso incorrecto	Sistemático	1) CC diario 2) VPT	Posible
Puesta en marcha del aplicador			
Aplicador defectuoso (la fuente se atasca en el lumen del aplicador)	Sistemático	1) CC - puesta en marcha del aplicador (PMA) 2) VPT	Posible
Dimensiones fuera de tolerancia	Sistemático	CC - PMA	Posible
Offset	Sistemático	1) CC - PMA 2) VPT	Posible
Planificación del tratamiento			
Reconstrucción del catéter (offset, longitud de referencia del aplicador incorrecta)	Aleatorio	VPT	Posible
Modelo de fuente incorrecto/parámetros de la fuente del informe AAPM TG43	Sistemático	VPT	Posible
Modelo de aplicador incorrecto	Aleatorio	VPT	Posible
Dosis de prescripción incorrecta	Aleatorio	VPT	No posible
Fraccionamiento incorrecto	Aleatorio	VPT	No posible
Registro de imágenes incorrecto	Aleatorio	VPT	Posible
Administración del tratamiento			
Desplazamiento del aplicador/agujas por transferencia de la paciente entre camillas, por variaciones en el contenido de los OAR o implante inadecuado	Aleatorio	Obtención de imágenes en tiempo real	Posible
Plan incorrecto (de un paciente diferente o con otro fraccionamiento)	Aleatorio	VPT	Posible
Aplicador incorrecto (p.ej., tamaño de cilindro incorrecto) o aplicador roto	Aleatorio	VPT	Posible
Fuente atascada	Aleatorio	Sistemas de alarma	Posible
Posiciones/tiempos de permanencia incorrectos (p.ej., proyector defectuoso, corrección del tiempo de tránsito incorrecta)	Sistemático	1) CC diario 2) VPT	Posible
Conexiones incorrectas de las sondas de transferencia a los catéteres	Aleatorio	VPT	Posible

Acrónimos: AAPM TG43, Grupo de Trabajo Nº43 de la Sociedad Americana de Física Médica; CC, Control de calidad; IVD, Dosimetría *in vivo*; PMA, Puesta en marcha del aplicador; VPT, Verificación pretratamiento.
Las diferentes soluciones para realizar IVD tienen limitaciones que han retrasado su implementación comercial y, por lo tanto, su uso en la práctica clínica [17]. Se ha estimado que solo alrededor del 20-30 % de los hospitales europeos que utilizan BQT realizan IVD [18]. La IVD en BQT se ha implementado en diferentes estudios clínicos utilizando distintos tipos de detectores. En la Tabla 2 se enumeran los autores de los citados estudios realizados entre 1999 y 2020, la localización, el tipo de detector, el número de sesiones en cada caso y la desviación máxima obtenida [11].

Año	Autores	Localización	Detectores	Número de sesiones	Desviación máxima
1999	Alecu y cols. [19]	Ginecológica	Diodos	50	15 %
2000	Brezovich y cols. [20]	Próstata	TLD	28	11.7 %
2003	Anagnostopoulos y cols. [21]	Próstata	TLD	18	9.7 %
2005	Nose y cols. [22]	Cabeza y cuello	RPLGD	61	88 %
2005	Waldhausl y cols. [23]	Ginecológica	Diodos	55	90 %
2005	Perera y cols. [24]	Mama	TLD	37	> 10 %
2006	Tanderup y cols. [25]	Ginecológica	Diodos	32	2.8 mm
2006	Kinhikar y cols. [26]	Mama	MOSFET/ TLD	10	10.4 %
2007	Das y cols. [27]	Próstata	TLD	50	> 40 %
2009	Andersen y cols. [28]	Ginecológica	RL/OSLD	5	$\approx 170 \%$
2009	Toye y cols. [29]	Próstata	TLD	56	101 %
2010	Raffi y cols. [30]	Mama	TLD	59	47 %
2011	Suchowerska y cols. [31]	Próstata	PSD	24	67 %
2012	Allahverdi y cols. [32]	Ginecológica	Diodos	40	39 %
2012	Qi y cols. [33]	Nasofaringe	MOSFET	70	8.5 %
2013	Sharma, R. y cols. [34]	Ginecológica, Mama	OSLD	8	14 %

Tabla 2. Breve resumen de la información proporcionada por ensayos clínicos de BQT publicados entre 1999 y 2020. Tabla adaptada de Fonseca y cols. Supplementary data [11].

Año	Autores	Localización	Detectores	Número de sesiones	Desviación máxima
2016	Manson y cols. [35]	Próstata	MOSFET	40	14.6 %
2016	Carrara y cols. [36]	Próstata	MOSFET	18	< 25 %
2017	Wagner y cols. [37]	Próstata	Alanina/ESR	15	pprox 100 %
2017	Carrara y cols. [38]	Ginecológica	MOSFET	26	< 14 %
2017	Jaselske y cols. [39]	Cabeza y cuello, Mama	TLD	> 6	≈ 22 %
2017	Van Gellekom y cols. [40]	Ginecológica	MOSFET	50	> 14 %
2018	Smith y cols. [41]	Próstata	Panel plano	2	4.9 mm
2018	Johansen y cols. [42]	Próstata	RL/OSLD	20	≈ 16.9 %
2018	Melchert y cols. [43]	Mama, Tórax, Cabeza y cuello	MOSFET	12	≈ 56 %
2018	Belley y cols. [44]	Ginecológica	TLD	30	< 20 %
2019	Jamalludin y cols. [45]	Piel	MOSFET	5	24 % (VB) 32 % (OAR)
2020	Jamalludin y cols. [46]	Ginecológica	MOSFET / Diodos	48	> 37 %

Acrónimos: ESR, resonancia de spin electrónico; MOSFET, Transistor de efecto campo metal-óxido semiconductor; OSLD, Dosímetro luminiscente estimulado ópticamente; PSD, detector de centelleo plástico; RL, radioluminiscencia; RL/OSLD, dosímetro que combina tanto la señal de la radioluminiscencia espontánea producida al irradiarlo como la señal de luminiscencia generada por estimulación óptica; RPLGD, dosímetro de vidrio de radiofotoluminiscencia; TLD, dosímetro termoluminiscente.

2.1. Opciones para la dosimetría in vivo

La dosis alrededor de una fuente de BQT disminuye rápidamente según la ley del inverso del cuadrado de la distancia, la atenuación en los aplicadores y los diferentes tejidos del paciente. El resultado es que permite administrar una dosis alta al CTV y baja a los tejidos adyacentes en función de su distancia a la fuente. Debido a ello, cualquier desplazamiento de los catéteres de la fuente o variación de los OAR entre la adquisición de las imágenes (TC, RM) para la planificación y la administración del tratamiento puede producir cambios considerables en la dosis administrada. Los distintos tipos de dosímetro tienen inconvenientes y limitaciones en su uso como IVD en BQT, destacando las dependencias energética y angular de muchos de estos detectores [14]. Las principales dificultades son los altos gradientes de dosis, los cuales requieren un dosímetro con un volumen pequeño y sensible para minimizar los efectos de promediado de la dosis. Además, es imprescindible que sea compatible con los catéteres intersticiales delgados de las aplicaciones de BQT más comunes (próstata, tratamientos ginecológicos, como cáncer de cuello uterino y cáncer de endometrio) [11].

De las distintas opciones de detector para IVD que se especifican en la Tabla 3 [14], los que no ofrecen una lectura en tiempo real (*online*) quedarían descartados porque no permitirían la posibilidad de interrumpir un tratamiento en caso de superar un cierto umbral de desviación en la dosis administrada. Por ejemplo, los detectores de termoluminiscencia (TLD) de fluoruro de litio, a pesar de haberse utilizado en el pasado para IVD en BQT [47], no proporcionan información en tiempo real. Esto último es debido a que se han de escanear después de la irradiación mediante un lector que recolecta la luz emitida por los TLD (proporcional a la dosis absorbida) tras elevar su temperatura hasta unos 300 °C.

Los dosímetros de alanina también se han probado para IVD en BQT, pero a parte de su limitación en costes económicos, debido a los precios elevados de los lectores correspondientes (espectrómetros de resonancia), tienen el mismo inconveniente que los TLD, puesto que no son dosímetros de lectura directa [37].

Tabla 3. Caracterización de detectores y sistemas de dosimetría para IVD de rutina en BQT. Las propiedades de los distintos detectores se valoraron de la siguiente manera: (++) si representaban una gran ventaja, (+) si eran buenos, (-) si se trataba de un inconveniente. Tabla adaptada de Tanderup y cols. 2013 [14].

	TLD	Diodo	MOSFET	Alanina	RL/OSLD	PSD
Tamaño	+	+/-	+/++	-	++	++
Sensibilidad	+	++	+	-	++	+/++
Dependencia energética	+	-	-	+	-	++
Dependencia angular	++	-	+	+	++	++
Rango dinámico	++	++	++	-	++	++
Calibración, CC, estabilidad, robustez,	+	++	++	-	_/+	+/++
Disponibilidad comercial	++	++	+	++	-	+
Dosimetria en tiempo real	-	++	+	-	++	++
Principales ventajas	Sistema bien estudiado	Precio razonable, sistema bien estudiado	De tamaño reducido, precio razonable	Poca dependencia energética	De tamaño reducido, alta sensibilidad	Tamaño reducido, baja dependencia angular y energética
Principales desventajas	Lectura diferida, calibración tediosa	Elevada dependencias angular y energética	Dependencia energética, poca vida útil	Lectura diferida, calibración tediosa, alto coste económico	No disponible comercial- mente, necesidad de recalibración frecuente, efecto tallo	Efecto tallo

Acrónimos: CC, control de calidad; MOSFET, Transistor de efecto campo metal-óxido semiconductor; PSD, detector de centelleo plástico; RL/OSLD, Dosímetro de radioluminiscencia estimulado ópticamente; TLD, dosímetro termoluminiscente.

En el estudio de Tanderup y cols. de 2013 [14], los detectores químicos de Fricke [48] no se consideraron adecuados porque requieren un sistema de espectrofotometría para medir la conversión de iones ferrosos presentes en la solución en iones férricos, causada por la exposición a radiación ionizante. Por tanto, tampoco pueden utilizarse para IVD en tiempo real. En este mismo trabajo, tampoco se incluyeron los detectores de diamante, porque a pesar de contar con la ventaja de tener un volumen sensible reducido, se construyen con un tallo rígido de grandes dimensiones, que impide su uso para aplicaciones de IVD en BQT [49].

Los detectores basados en cámaras de ionización abiertas al aire se consideran el estándar para dosimetría en RT externa [50]. Su funcionamiento requiere diferencias de potencial entre electrodos, lo que supondría un riesgo para la salud de los pacientes debido a la posibilidad de descarga eléctrica. Por este motivo, se descarta su uso como IVD. Además, para poderlas insertar en los catéteres de BQT deberían tener menos de 1 mm de diámetro, pero la poca masa de aire asociada a ese volumen no sería sensible para medir con precisión la dosis de una fuente de BQT a las distancias habituales de esta técnica de tratamiento.

Una vez descartadas las opciones de dosímetros de lectura indirecta (TLD, alanina, Fricke) y los detectores de diamante y las cámaras de ionización, quedan solo las alternativas que representan los diodos, los detectores basados en transistor de efecto campo metal-óxido semiconductor (MOSFET), los detectores basados en RL/OSL, los detectores de centelleo inorgánicos (ISD) y los detectores de centelleo plástico (PSD) [14].

Los detectores basados en diodos se han utilizado para medir la dosis rectal y vesical en BQT. No obstante, se comprobó que estos tienen dos limitaciones que los descartan para la IVD en BQT. En primer lugar, tienen una gran dependencia angular, debido a su estructura plana como cristal. Fröhlich y cols. determinaron que las desviaciones entre la dosis medida por el detector semiconductor y la dosis planificada mostraban una dependencia angular para las sondas rectales utilizadas tipo 9112 (PTW, Freiburg, Alemania) que alcanzaba valores de hasta un 40 % [51]. En segundo lugar, en el mismo trabajo se indicó una dependencia con la distancia a la fuente que superaba el 80 %, mostrando inviable su uso para la IVD en BQT.

Una de las propiedades más interesantes de los dosímetros basados en MOSFET es que tienen un tamaño menor que los diodos. Por ejemplo, el modelo de microMOSFET TN-502RDM (Best[™] Medical Canada, Ottawa, Canadá) tiene unas dimensiones externas de 1 mm x 1 mm x 3.5 mm. Las propiedades dosimétricas indicadas por los grupos que han utilizado MOSFET, aunque varían mucho en los valores entre diferentes estudios para las dependencias angular y energética, presentan en general mejores resultados que los diodos [40]. Por ejemplo, en el estudio de Ruiz-Arrebola y cols. para este modelo de microMOSFET, la dependencia en energía que resulta del cambio en la sensibilidad con la distancia a la fuente radiactiva se estimó en un 6 % [52]. En el estudio de Van Gellekom y cols. los factores de corrección variaban

alrededor de un 10 % entre 1 cm y 5 cm de distancia a la fuente. Este rango de valores hace ineludible el uso de factores de corrección para su uso clínico [40].

Por otra parte, la dependencia angular de los MOSFET varía en la literatura considerablemente entre los diferentes modelos y casas comerciales; por ejemplo, hay hasta un 15 % de dependencia angular, como es el caso del MOSkinTM, diseñado y desarrollado por el Centro de Física de Radiaciones Médicas (CMRP) de la Universidad de Wollongong en Australia [53].

Los detectores de luminiscencia ópticamente estimulada (OSLD, por sus siglas en inglés) son otra opción que se ha investigado para IVD en BQT [28]. Tras ser irradiados almacenan energía proporcional a la dosis absorbida. Si se estimula con luz, podemos "leer" esa energía almacenada y obtener a través de un factor de calibración la dosis absorbida. Marckmann y cols. utilizaron un cristal de Al₂O₃: C unido a una fibra óptica plástica de polimetilmetacrilato (PMMA) de 500 mm, para obtener medidas simultáneas de RL/OSL [54].

Una fibra óptica unida al dosímetro OSL permite transmitir la luz de un láser de estimulación al OSLD y enviar la señal de RL/OSL de vuelta a un lector remoto para analizar la señal. Los OSLD con fibra óptica combinan con la OSL la radioluminiscencia (RL) para proporcionar una lectura paralela de la dosis y poder suprimir la radiación de Cherenkov [55]. La lectura mediante láser se puede hacer de forma periódica para ir obteniendo la señal OSL en tiempo real [56].

El cristal más utilizado en dosimetría para OSL es el de óxido de aluminio dopado con carbono (Al₂O₃:C) [55]. También se ha usado para IVD en BQT con fuente de Ir-192 [28]. En la Figura 2.1 se pueden apreciar las dimensiones de la sonda utilizada.



Figura 2.1. Una sonda dosimétrica antes de ensamblar. Extraído Andersen y cols. (2009) [28].

Gaza y cols. utilizaron bromuro de potasio dopado con europio (KBr:Eu) para la dosimetría OSL mediante fibras ópticas. Realizando estimulación del KBr:Eu mediante láser cada 20 ms obtuvieron señales en tiempo real, gracias a que el KBr:Eu tiene un tiempo de decaimiento de OSL rápido. También hallaron la cantidad ideal de dopante (Eu) para obtener la mejor respuesta en tasa de dosis [57]. Lamentablemente, los OSLD muestran una reducción en la sensibilidad con la dosis acumulada [56]. Los dosímetros basados en RL/OSL también tienen una fuerte dependencia energética, del orden de un 6 % de diferencia entre distancias de la fuente de 5 mm y 10 mm [28].

Después de haberse utilizado ampliamente en aplicaciones de radiodiagnóstico, los ISD, como el oxisulfuro de gadolinio dopado con terbio (Gd₂O₂S:Tb), el yoduro de cesio dopado con talio (CsI:Tl), y el granate de itrio y aluminio dopado con cerio (Y₃Al₅O₁₂:Ce) se han probado como dosímetros en RT [58].

Los dosímetros basados en ISD no se consideraron en el trabajo de Tanderup y cols. porque no se habían desarrollado todavía para IVD [14]. Se ha llegado a comercializar un equipo de ISD, el modelo DoseWire[™] Series 200 (DoseVue, N. V, Diepenbeek, Bélgica). El detector, óxido de itrio dopado con europio (Y₂O₃:Eu), consiste en una semiesfera de 0.5 mm de radio acoplada a una fibra óptica. El centellador tiene un número atómico efectivo igual a 30.79 [59]. En la Figura 2.2. se muestran algunos ejemplos de detectores de centelleo.



Figura 2.2. Diferentes tipos de detector de centelleo. Extraído de Kertzscher y cols. (2019) [60].

Los ISD tienen un inconveniente debido a su composición atómica. Al no ser equivalentes a agua (en número atómico efectivo) tienen una dependencia con la energía considerable, alcanzando valores del 50 % en las correcciones necesarias al pasar de 20 mm a 40 mm para un cristal ZnSe:O [61].

Los PSD cuentan con bastantes propiedades para ser considerados una buena opción para la IVD en BQT, entre las que destaca que la cantidad de luz que emiten al ser irradiados es proporcional a la energía absorbida tanto para fotones como para electrones y, además, independiente de las energías iniciales de esas partículas (por encima de ~125 keV) [62].

El pequeño tamaño de los PSD, su casi equivalencia a agua, su independencia de la energía, su escasa dependencia con la tasa de dosis, así como su linealidad con la dosis absorbida y su baja dependencia de la temperatura son algunas de las características que hacen atractivo a este detector para la IVD [63, 64].

El uso de PSD para la IVD en BQT de HDR con Ir-192 se ha investigado con buenos resultados [65, 66]. Cuando se compararon los PSD con otros detectores (MOSFET, TLD y

detectores de diamante) para la IVD en BQT de HDR los resultados mostraron su superioridad [67].

Los PSD tienen el inconveniente que hasta la fecha no se había descrito un sistema de calibración ágil y robusto para su calibración con una fuente de HDR de Ir-192. Superar esa dificultad es el objetivo de esta tesis.

3. Conceptos básicos de los centelladores orgánicos

El centelleo es la emisión de luz en ciertos materiales debido al paso de una partícula que deposita energía. Los centelladores se clasifican como inorgánicos u orgánicos según su composición atómica [68].

En el caso de los centelladores orgánicos o plásticos, compuestos por moléculas de hidrocarburo, tienen una característica muy apropiada para dosimetría: su densidad electrónica próxima a la del agua les confiere propiedades de interacción similares. Como consecuencia, su dependencia energética es baja [63].

La mayoría de los centelladores orgánicos disponibles comercialmente son sistemas de dos componentes que consisten en un solvente (por ejemplo, poliestireno para fibras centelladoras de plástico) y un fluoruro orgánico, constituido por una cadena de hidrocarburo aromático unida a uno o más átomos de flúor [68].

Las fibras centelladoras están compuestas por centelladores orgánicos disueltos en un solvente que se polimeriza a posteriori. El solvente, compuesto de monómeros, solidifica al calentarlo y forma un polímero termoplástico sólido. Se comercializan con tamaños que varían de 0.25 mm a 5 mm de sección transversal cuadrada o redonda. La flexibilidad de las fibras les permite adaptarse mejor a las curvaturas de aplicadores o catéteres que otros tipos de detectores más rígidos [68].

Las fibras están compuestas por un núcleo central en el que se genera la luz y una camisa (*cladding* en inglés), habitualmente de PMMA, que permite reflexión total, ya que el índice de refracción del núcleo se elige mayor que el de la camisa. Así, la luz generada se puede transmitir a distancia con poca atenuación. La camisa también es útil para proteger al núcleo de la acumulación de elementos contaminantes que comprometerían la eficiencia del efecto tubería de luz. El espesor típico de la camisa para fibras de sección redonda es de un 3 % del diámetro de la fibra. Los índices de refracción del núcleo y del revestimiento y la sección transversal de la fibra determinan la eficiencia de captura [68].

A nivel molecular, los electrones- π de las moléculas orgánicas con flúor están directamente involucrados en los procesos de excitación que preceden a la luminiscencia. Los

centelladores plásticos producen luz a partir de interacciones con partículas cargadas y un mecanismo de intercambio de energía entre el solvente y las moléculas de fluoruro orgánico llamado transferencia de energía de resonancia de Förster o de fluorescencia. Estas interacciones, si la energía es suficiente, excitan las moléculas aromáticas en el centellador a estados de energía superiores [62].

Una vez excitadas, las moléculas tienen múltiples vías para retornar al estado de equilibrio (ver Figura 3.1.), entre las que se incluyen: 1) fluorescencia, una decaída rápida al estado fundamental a través de la emisión de un fotón. Este proceso se produce en nanosegundos (10^{-9} s) ; 2) decaimiento de fosforescencia a un estado metaestable seguido de decaimientos al estado fundamental singlete (spin = 0) emitiendo un fotón visible al cabo de unos microsegundos (10^{-6} s) ; 3) fluorescencia retardada, un retorno al estado excitado original por activación térmica y luego decaimiento directo al estado fundamental en una escala de tiempo más larga (>10^{-6} s). Dicha transición produce la emisión de un fotón de fluorescencia retarda, que tiene el mismo espectro que la fluorescencia; 4) *quenching* interno, que se produce cuando la energía del primer estado del singlete se disipa no-radiactivamente mediante una transición hasta cualquier estado vibracional del singlete (spin = 1) [62].



Fig. 3.1. Diagrama de Jablonski representando los niveles atómicos de electrones- π en moléculas orgánicas. Extraído de Beddar y cols. (2016) [68].

3.1. Eficiencia de detección

Es bien conocido que la producción de luz en los centelladores es linealmente proporcional a la energía depositada en ellos por fotones y electrones de energías superiores a los 100 keV, e independiente de la energía inicial de la partícula. Para partículas con energías inferiores se produce el fenómeno de *quenching*, que reduce la eficiencia de detección disipando parte de la energía depositada de forma no radiativa [62].

Despreciando el fenómeno de *quenching*, se puede relacionar la energía emitida por fluorescencia por unidad de longitud $\left(\frac{dL}{dx}\right)$ con la pérdida de energía de las partículas incidentes $\left(\frac{dE}{dx}\right)$ mediante la eficiencia de centelleo (ε) [62]:

$$\frac{dL}{dx} = \varepsilon \cdot \frac{dE}{dx} \tag{1}$$

La producción de luz en la fibra centelladora plástica modelo BCF-12 de Saint-Gobain Crystals es de unos 8000 fotones/MeV. Por tanto, se requieren unos 125 eV para generar un fotón de luz. Según especificaciones del fabricante, el BCF-12 tiene el pico de emisión en torno a 435 nm; es decir, que los fotones emitidos tienen una energía alrededor de 2.85 eV. Un cálculo del cociente de la energía de luz emitida y la energía absorbida: $\frac{8000\cdot 2.85 \ eV}{1 \ MeV} \sim 0.023$, indica que la eficiencia es de aproximadamente 2.3 %. Por lo tanto, un elemento crucial en el desarrollo de PSD es la optimización de la cadena óptica de manera que se recoja el máximo número de fotones emitidos. Por ejemplo, puliendo las caras del centelleador y la fibra óptica antes de su unión, y la cara de la fibra óptica al conector, así como la unión de éste al fotomultiplicador [16].

3.2. Equivalencia a agua del PSD

La equivalencia a agua de los centelladores orgánicos es una de las principales motivaciones para su uso. Las partículas cargadas que atraviesan un PSD interactuarán de manera similar a como lo harían con el agua y, por tanto, no es necesario aplicar factores de corrección. El agua suele ser el medio de absorción de dosis elegido en dosimetría porque es relativamente similar al tejido. La equivalencia al agua requiere que los materiales constituyentes de un detector tengan las propiedades de absorción y dispersión del agua en el rango de energías de interés clínico [63]. Los coeficientes de absorción de energía másicos para agua, poliestireno y un centellador plástico se muestran en la Figura 3.2. en el rango de energías de 10 keV a 20 MeV.



Fig. 3.2. Coeficientes másicos de absorción de un PSD comparados con los del agua y del poliestireno en función de la energía. Extraído de Beddar y cols. 1992 [63].

Para energías superiores a 100 keV, hay una buena coincidencia de los coeficientes de absorción de energía másicos de los tres materiales. Dicha similitud implica una excelente equivalencia al agua del centellador plástico en ese rango de energías [63].

3.3. Efecto tallo (stem effect)

Los electrones secundarios generados por los fotones emitidos de una fuente de Ir-192 producen dentro del PSD luminiscencia (fluorescencia y fosforescencia) y radiación de Cherenkov, ya que las energías de algunos de estos electrones superan la energía de umbral para su producción [68]. Desafortunadamente, estos efectos de la radiación también se producen en la fibra óptica que hace de guía de la señal del PSD hasta el lector. A pesar de que la energía lumínica emitida en el PSD por unidad de longitud $\left(\frac{dL}{dx}\right)$ sea lineal respecto de la pérdida de energía de las partículas incidentes $\left(\frac{dE}{dx}\right)$, la irradiación de la fibra produce una señal adicional que perturba dicha linealidad dependiendo del ángulo y la distancia relativa fuente-PSD. Esta señal se denomina efecto tallo (*stem effect*). Se han publicado diferentes métodos de supresión de la señal Cherenkov [68]:

(a) El método basado en dos fibras ópticas utiliza una fibra adicional sin PSD unida a la que tiene centellador para restar el efecto tallo. En este método se deben calibrar las lecturas de ambas fibras para realizar correctamente la sustracción de la señal de la fibra adicional [63, 64].

(b) El método del filtrado óptico consiste en filtrar la parte del espectro correspondiente a la emisión Cherenkov en la región del violeta-azul [69].

(c) En la filtración temporal se selecciona una ventana temporal de lectura posterior a la emisión Cherenkov, ya que esta se produce antes que la luminiscencia [70].

(d) La supresión cromática se realiza irradiando la fibra óptica en dos geometrías que generen diferente cantidad de emisión Cherenkov, pero una misma señal total. De esta manera, se pueden separar las contribuciones de centelleo y Cherenkov por la diferencia en la longitud de onda emitida [71]. Esta metodología ha evolucionado a la supresión mediante múltiples PSD [72].

(e) El uso de fibras huecas para no generar radiación Cherenkov [73].

3.4. Componentes de un sistema de detección de centelleo para BQT

Los sistemas basados en detectores de centelleo constan de cuatro elementos: 1) una sonda compuesta de un centellador unido a su fibra óptica, 2) un fotomultiplicador, para realizar la lectura de la luz de centelleo emitida, 3) la electrónica asociada y 4) un software para recoger las lecturas y realizar las correcciones necesarias.

En la Figura 3.3. se puede observar el sistema de IVD modelo PRO-DOSE (NU-RISE, Ílhavo, Portugal), con una sonda dosimétrica conectada. Esta consta de un centellador orgánico BCF-12 (Sant-Gobain Crystals, Francia) con una longitud de 2 milímetros, conectado a una fibra óptica de PMMA de 1.5 metros de longitud (modelo TC-500, Asahi Kasei, Tokio, Japón).



Figura 3.3. Equipo de IVD modelo PRO-DOSE y sonda, en maniquí de calibración. Figura original de la persona doctoranda.

La tecnología de detección del sistema PRO-DOSE consiste en una matriz de fotomultiplicadores de silicio (SiPM) (Hamamatsu Photonics, Japón) como los que se muestran en la Figura 3.4.



Figura 3.4. Diferentes modelos de SiPM. Figura original de la persona doctoranda.

Una SiPM es un dispositivo contador de fotones que consta de múltiples píxeles o fotodiodos de avalancha (FA) que operan en modo Geiger. Cada píxel de la SiPM emite una señal en forma de pulso cuando detecta un fotón. La señal de salida del SiPM es la suma total de las salidas de todos los píxeles. La caracterización de los SiPM queda fuera de los objetivos de esta tesis, pero se puede hallar una descripción muy completa en la bibliografía [74, 75].

En el equipo PRO-DOSE se usa como centellador el BCF-12 cuyo pico de emisión está en 435 nm, lo cual correspondería a la luz azul. Para transmitir la máxima cantidad de luz generada en la fibra centelladora, el material del que se compone la fibra óptica necesita ser lo más transparente posible a la luz generada. El PMMA es transparente a la luz del espectro visible. Tiene un índice de refracción $n_1 = 1.492$. Para evitar que la luz pueda refractarse fuera de la fibra se la recubre con otro material dieléctrico (*cladding*) con un índice de refracción inferior, como se muestra en la Figura 3.5.



PMMA – Polimetilmetacrilato Punto rojo – centro activo del centellador

Figura 3.5. Esquema de una sonda dosimétrica de PSD. Figura original del grupo de investigación de NU-RISE y de la persona doctoranda.

En el caso de las fibras ópticas utilizadas en el sistema PRO-DOSE el *cladding* tiene un índice de refracción $n_2 = 1.417$. La apertura numérica (*AN*) de la fibra óptica indica su capacidad de recolectar luz y propagarla. En el caso de estas fibras de PMMA la apertura numérica es de aproximadamente 0.467:

$$AN = \sqrt{n_1^2 - n_2^2} \sim 0.467 \tag{2}$$

Es necesario ubicar con precisión el PSD en BQT debido a los altos gradientes de dosis. Debido a su equivalencia al agua, los centelladores de plástico y las fibras ópticas son difíciles de ver en una imagen de TC o de rayos X. Para solucionarlo, se puede colocar un marcador radiopaco cerca del centellador, de manera que este pueda ser ubicado en una imagen de TC o rayos X a partir de la posición del marcador (Figura 3.6.).



Figura 3.6. Radiografía de bajo kilovoltage en la que se puede apreciar el marcador de oro que permite identificar la posición del PSD. El centellador no se distingue de la fibra óptica debido a la similitud de su composición. Figura original de la persona doctoranda.

En la IVD de BQT, el detector de centelleo deberá insertarse en un órgano de riesgo o en el aplicador cerca del volumen a tratar. En el primer caso, se requerirá la inserción en un catéter con una vía específica para la sonda dosimétrica como la que se puede observar en la Figura 3.7.



Figura 3.7. Catéter vesical Foley de tres vías. La vía central es para insertar la sonda dosimétrica. Figura original de la persona doctoranda.

En el segundo caso, se puede introducir la sonda dosimétrica en un aplicador, si este cuenta con catéteres o agujas libres. Los aplicadores comerciales para endometrio posoperatorio de tipo cilindro vaginal no disponen de ninguna vía para la inserción de la sonda dosimétrica, pero en la Figura 3.8. se puede ver un prototipo de NU-RISE con una cavidad para insertar el PSD.



Figura 3.8. Figura de un prototipo diseñado por el doctorando de cilindro vaginal con cavidad para alojar una sonda dosimétrica de 1 mm de diámetro y producido por NU-RISE. Figura original de la persona doctoranda.

4. CARACTERIZACIÓN DE LOS PSD

4.1. Dependencia con la distancia y la energía

El Ir-192 se utiliza desde el 1958 en BQT, siendo el radionúclido más utilizado en aplicaciones de BQT por su bajo coste de producción en reactores nucleares y su alta actividad específica, lo que permite construir fuentes de reducido tamaño y administrar tratamientos de poca duración [2].

Las fuentes radiactivas utilizadas en proyectores de HDR son encapsuladas para evitar contaminación y proteger la fuente como se observa en la Figura 4.1. Tanto las partículas beta como los rayos X característicos son absorbidos en el encapsulamiento de acero. La fuente microSelectron mHDR-v2 es un cilindro de 3.6 mm de largo y 0.6 mm de diámetro de iridio puro con el Ir-192 radiactivo distribuido uniformemente [76]. El núcleo lo envuelve una cápsula de acero inoxidable con un diámetro exterior de 0.9 mm fabricada en acero AISI 316L y soldada a un cable de acero de 0.7 mm de diámetro.



Figura 4.1. Diseño esquemático y dimensiones de la fuente radiactiva modelo microSelectron mHDR-v2r. Las dimensiones están en milímetros. Extraído de Granero y cols. (2011) [76].

El propio núcleo de la fuente de Ir-192 y el material del encapsulamiento producen una atenuación de la fluencia y una modificación del espectro de energías de fotones, de tal forma que el espectro resultante de fotones es en el caso de la fuente microSelectron-HDR el que se puede observar en la Figura 4.2 [77].



Figura 4.2. Espectro de fluencia en *bins* de 5 keV para la fuente microSelectron-HDR. Extraído de Borg y cols. (1999) [77].

El espectro multienergético de una fuente de Ir-192 cambia con la distancia, desplazándose hacia energías más bajas conforme nos separamos de la fuente radiactiva, como se puede apreciar en la Figura 4.3 [65].



Figura 4.3. Fluencia de energía de fotones calculada por Monte Carlo mediante el programa EGS4 a distancias de 10 mm, 50 mm, 100 mm y 200 mm en agua de la fuente de Ir-192. Extraído de Lambert y cols. (2006) [65].

Para poder medir con un detector a diferentes distancias de la fuente sin aplicar factores de corrección, su respuesta no se tiene que ver afectada por el espectro de energías de las partículas que se están midiendo.

Los componentes de un PSD son poliestireno y un flúor orgánico formado por hidrocarburos aromáticos largos. En energías de fotones de megavoltaje como las utilizadas en RT externa, estas moléculas absorben la radiación ionizante de forma similar al agua. Por esta razón, este tipo de centelladores se consideran comúnmente detectores de radiación equivalentes a agua en espectros de alta energía [16]. Beddar y cols. demostraron que el cociente de dosis absorbida medio-agua es prácticamente constante sobre un rango de energías, que incluía el espectro del Ir-192 [63]. Lambert y cols. midieron la dosis en la profundidad de una fuente de Ir-192 en agua con un detector de centelleo [65]. La tasa de dosis medida con los detectores utilizados se encontraba dentro del 3 % de los valores teóricamente predichos por el informe del grupo de trabajo n.º 43 de la Sociedad Americana de Física Médica (AAPM TG43), hasta una distancia de 10 cm (Figura 4.4.) [78].



Figura 4.4. Variación de la tasa de dosis con la profundidad en agua: medida con dos detectores de diferente tamaño (0.5 mm y 1.0 mm), el valor teórico (AAPM TG43) y el obtenido al aplicar la ley del inverso del cuadrado de la distancia. Extraído de Lambert y cols. (2006) [65].

Los fotones emitidos por una fuente de Ir-192, al interaccionar con el centellador, generan electrones producto de la dispersión Compton y del efecto fotoeléctrico en menor medida. La cantidad de luz de centelleo emitida producto de interacciones de electrones de energías superiores a 100 keV con el centellador, es proporcional a la dosis absorbida en este

[62]. Sin embargo, Williamson y cols. informaron que para fotones de energía inferior a 133 keV hay una disminución en la respuesta del centellador plástico (por el fenómeno de *quenching*) [79]. Si analizamos el espectro de energías de una fuente de Ir-192 como el de la Figura 4.2., podemos observar que la proporción de fotones de energía inferior a 133 keV es relativamente baja (< 5 %), y que la fluencia energética (y la dosis absorbida) correspondiente es < 1 % del total. No obstante, a medida que nos alejamos de la fuente radiactiva dicha proporción aumenta, como se ve en la Figura 4.3., y, por tanto, se producirá una desviación de la linealidad entre la dosis absorbida en el centellador y la cantidad de luz emitida por este, como se observa en la Figura 4.4.

4.2. Dependencia angular

La variación en la respuesta de un detector con el ángulo de incidencia de la radiación es conocida como la dependencia angular del dosímetro. En un detector con una simetría cilíndrica, como los PSD para IVD en BQT, se definen dos planos principales para especificar la dependencia angular: el plano axial o transversal, que corta el centellador cilíndrico perpendicular a su eje, y el plano azimutal o longitudinal, que contiene el eje del centellador cilíndrico, como se muestra en la Figura 4.5.



Figura 4.5. Orientación habitual para detectores con simetría cilíndrica. Se muestran los planos principales: axial y transversal, así como la orientación relativa de la fuente radiactiva respecto al eje del PSD. Figura original de la persona doctoranda.

Los detectores de centelleo muestran cierta dependencia angular debido a su relación longitud-diámetro y a imperfecciones en el proceso de manufactura, como la unión (*gluing*) de la fibra óptica con el centellador. En principio, por simetría, en el plano axial la variación de la señal del centellador con el ángulo de incidencia debería ser mínima. Aumentar la longitud del centellador incrementa el volumen activo y, consecuentemente, la señal detectada. Sin embargo, comporta un incremento de promediado de dosis en el detector en las zonas con elevado gradiente de dosis alrededor de la fuente, con la correspondiente pérdida de resolución espacial. Aumentar la longitud del centellador también penaliza con un incremento en la

dependencia angular azimutal por el gradiente de dosis en la longitud del detector, como se muestra en la Figura 4.6 [65]:



Figura 4.6. Distintos gradientes en función de la orientación relativa fuente-PSD. Irradiación perpendicular al eje de simetría del detector (arriba) e irradiación paralela al eje (abajo). Figura original de la persona doctoranda.

Por lo tanto, se debe encontrar un compromiso para la longitud entre la cantidad de señal y la dependencia angular del PSD [68]. No obstante, se asume que los PSD tienen, además, una baja dependencia angular azimutal, si la relación de longitud a diámetro es inferior a 5:1 [65] en comparación con otros tipos de detectores, como ISD [59, 80], MOSFET [52] o diodos [51]. Sin embargo, la alta dispersión de valores para los PSD indicados en la bibliografía tanto en el plano axial (rango de 0.3-5 %) [81-84] como en el plano azimutal (rango de 0.6-97 %) [82, 83, 85] sugiere una caracterización precisa de esta dependencia angular.

4.3. Dependencia de la temperatura

Para cualquier detector, caracterizar su dependencia con la temperatura es importante, pero especialmente cuando se utiliza para IVD. En este caso, en la práctica clínica, el dosímetro alcanzará la temperatura corporal en el interior de la paciente, y su respuesta será diferente a la que se obtendría a temperatura ambiente, a la que se suele calibrar el detector. El motivo por el cual se calibra a temperatura ambiente en lugar de a temperatura corporal es la dificultad que supone mantener un maniquí de grandes dimensiones, necesario para garantizar condiciones de dispersión saturada como las del informe AAPM TG43, a temperatura corporal (~ 37 °C) homogénea y constante. Por esta razón, se necesitará un factor de corrección para extrapolar las lecturas obtenidas en paciente (a temperatura corporal) a los valores que se adquirirían a temperatura ambiente en el proceso de calibración. Dicho factor de corrección por temperatura se suele obtener en agua, pero en una geometría de tamaño reducido para controlar la temperatura del agua con mayor precisión mediante un calefactor [86]. Con dos termómetros (uno por encima y otro por debajo del PSD) se monitoriza el gradiente de temperatura [61].

A pesar de la casi nula dependencia del PSD BC-400 con la temperatura que señalaron Beddar y cols. a principios de los años 90 [64], el mismo autor sugirió más tarde, en 2012, en una carta al editor de la revista *Medical Physics*, que sus resultados posteriores en una investigación de IVD con los detectores BCF-60 sugerían una dependencia no despreciable con la temperatura [87]. Esto le llevó a realizar medidas con los PSD BCF-12 y BCF-60 centradas en analizar las posibles causas de tal efecto [86]. Los valores obtenidos se pueden apreciar en la Figura 4.7. Sus resultados determinaron que la causa más probable de dicha dependencia con la temperatura era debida al cianoacrilato utilizado para unir la fibra centellante y la fibra óptica. También observaron que la distribución espectral medida de la luz emitida por estas fibras centelleantes al ser irradiadas cambiaba con la temperatura [86].



Figura 4.7. Medidas de dosis obtenidas modificando la temperatura. Detectores de centelleo fabricados con fibras centelleantes BCF-12 y BCF-60. Se observó una disminución constante en la dosis medida con el aumento de la temperatura. Cada punto es el promedio de 3 medidas y las barras de error representan 2 desviaciones estándar de esas medidas. Los ajustes lineales muestran que el detector BCF-60 exhibió una dependencia con la temperatura ligeramente no lineal, mientras que el patrón de dependencia de temperatura del BCF-12 fue completamente lineal. Extraído de Wootton y cols. (2013) [86].

Desde entonces, es bien conocido que la señal del PSD en el caso del BCF-12 disminuye linealmente con el aumento de la temperatura y ha sido analizado por diversos grupos [82-84, 88-90]. Del trabajo de Wootton y cols. sabemos que la generación de luz Cherenkov es independiente de la temperatura [86]. Sin embargo, el acoplamiento óptico (pegamento) entre el centellador y la fibra óptica tiene cierta dependencia de la temperatura que debería verificarse para cada modelo de detector [86].

Todos los estudios sobre la dependencia del BCF-12 con la temperatura usaron fuentes de radiación de kilovoltaje, aceleradores de megavoltaje o unidades de Co-60, pero aún no se ha descrito la dependencia de la temperatura del PSD de BCF-12 bajo irradiaciones con una fuente de Ir-192 [82-84, 88-90].

Cuando utilizamos un detector para hacer medidas *in vivo*, su temperatura aumentará respecto a la temperatura ambiente hasta alcanzar la temperatura corporal (los 37 grados centígrados). La dependencia con la temperatura obtenida en estudios *in vitro* debería aplicarse a las lecturas para no introducir una desviación sistemática en la IVD.

4.4. Repetitividad

La prueba de repetitividad o estabilidad a corto plazo de un detector consiste en obtener un cierto número de adquisiciones con los mismos parámetros de irradiación. Su desviación estándar nos da una idea de la incertidumbre en la medida relativa a la capacidad del sistema dosimétrico de obtener un mismo resultado en repeticiones sucesivas idealmente idénticas. Generalmente, se utiliza el cociente de la desviación estándar entre la media para determinar el coeficiente de variación de las medidas. Cuanto menor sea el coeficiente, mejor repetitividad tiene el sistema.

El ruido en los PSD condiciona la repetitividad del sistema de dosimetría. Como se puede observar en la Figura 4.8 el ruido es similar con y sin radiación. Por ello, se considera que su causa principal es el ruido de la electrónica asociada al fotodetector [91].



Figura 4.8. Pulso de señal típico utilizado para cálculos de relación señal-ruido y relación señal-fondo. Los valores indicados son: μ_s , valor medio de la señal; μ_b , valor medio de fondo; σ_s , desviación estándar de la señal; σ_b , desviación estándar del fondo y diferencia entre μ_s y μ_b . Extraído de Linares Rosales y cols. (2019) [91].

Se ha estudiado la repetitividad en distintos PSD y se han obtenido valores excelentes de la desviación estándar porcentual a pesar del reducido tamaño de dichos detectores [64, 81-84]. Beddar y cols. utilizaron un PSD BC-400 en un haz de Co-60 y realizaron 20 adquisiciones consecutivas de 60 segundos obteniendo una desviación estándar porcentual del 0.08 % [64]. Carrasco y cols. irradiaron el PSD Exradin® W1 40 veces en condiciones de referencia para haces de rayos X de 6 y 15 MV. Los mejores resultados los obtuvieron en el modo de lectura automático con valores de desviación estándar porcentual de 0.1 % y 0.25 % correspondientes a los valores de dosis para 100 unidades de monitor (UM) y 20 UM, respectivamente [84]. Dimitriadis y cols. utilizando el mismo PSD Exradin® W1 en un haz de Co-60 obtuvieron que la estabilidad a corto plazo del detector estaba dentro de ± 0.3 % [83]. Jacqmin y cols. midieron la repetitividad del PSD Exradin® W2 en haces de 6 MV y 6 MV FFF en condiciones similares a las de referencia, después de estabilizar el equipo durante 15 minutos. Se realizaron una serie de 20 medidas para cada estudio de repetibilidad utilizando adquisición de datos manual para 20 MU y 100 MU, como en el estudio de Carrasco y cols. Los valores obtenidos en modo automático para 100 MU fueron de 0.12 % irradiando con 6 MV y 0.09 % con 6 MV FFF [82]. Ferrer y cols. irradiaron 10 veces con un haz de 7 MV el centellador Model 10 system (Blue Physics LLC, Lutz, FL, USA) en agua en el isocentro de un acelerador lineal de electrones con resonancia magnética Unity (ELEKTA) con una tasa de dosis de 430 UM/min y 100 UM. Repitieron las mismas medidas con 20 UM para comprobar también el rendimiento del equipo a bajas dosis. Para 100 MU, la desviación estándar de la dosis medida que obtuvieron fue del 0.31 %, y del 0.37 % para 20 UM [81].

4.5. Estabilidad a largo plazo

La estabilidad a largo plazo de un detector nos da el valor de la incertidumbre asociada a la reproducibilidad de las medidas realizadas en las mismas condiciones en tiempos diferentes (desde horas hasta meses). Nos permite establecer un nivel de confianza en la medida que hayamos realizado. Cuanto menor sea dicha incertidumbre, menores desviaciones absolutas respecto a los valores planificados permite diferenciar el detector. Este aspecto es relevante en IVD, ya que el detector se utilizará en varias sesiones de la misma paciente o en diferentes pacientes incluso, si no es fungible.

La reproducibilidad de los PSD viene condicionada por los daños que sufren en su estructura con la dosis acumulada. Después de una larga exposición, se produce una coloración del plástico en ciertos centelladores. Esta coloración corresponde a la creación de radicales libres, electrones atrapados o dobles enlaces conjugados. El deterioro de las moléculas de flúor es el principal efecto causado por la radiación en los PSD [92]. Los daños pueden producirse en la fibra óptica reduciendo su transmisión, en el propio elemento centellador o en la unión de la fibra óptica y el centellador [68]. La suma de estos efectos reduce la eficiencia de centelleo. Los daños debidos a grandes dosis de radiación acumulada ya fueron investigados por Beddar y cols. en 1992 para el detector BC-400 irradiándolo con una fuente de Cesio-137 hasta los 10 kGy y perdiendo menos de un 3 % de respuesta [63]. Carrasco y cols. obtuvieron resultados similares para el PSD comercial Exradin® W1 (Standard Imaging, Inc, Middleton, Wisconsin) [84]. No obstante, Dimitriadis y cols. obtuvieron una pérdida en la sensibilidad de un 9 % con una dosis acumulada de 10 kGy, lo que difiere bastante de los resultados mencionados [83]. En principio, podríamos establecer una tolerancia en la pérdida de respuesta que nos indique cuándo tenemos que recalibrar el detector para contener la incertidumbre asociada a nuestras medidas dentro de un cierto margen. Posteriormente, Beddar investigó la reproducibilidad de otro PSD, el BC-430, irradiándolo durante 14 semanas con una fuente de Co-60. La variación con una dosis acumulada de 10 kGy fue del 7.6 % [93].

Otros aspectos no relacionados con la radiación también afectan a la reproducibilidad del detector. Por ejemplo, el estrés mecánico causado por la curvatura de las fibras ópticas para su almacenamiento y las tensiones en su uso. Estas causas mecánicas también afectan a la unión del centellador con la fibra óptica (*gluing*) y, en consecuencia, a la transmisión de la señal. En general, producen una pérdida de la eficiencia del detector.

4.6. Relación señal-ruido

Toda medición tiene una cierta incertidumbre estadística, resultado de fluctuaciones aleatorias en las señales provenientes de una variedad de fuentes, que se denominan comúnmente ruido, como se puede ver en la Figura 4.8. El ruido se define como la desviación estándar de las fluctuaciones de la señal medida con el PSD. Está causado principalmente por el ruido generado en la optoelectrónica asociada al fotodetector. Se suele utilizar la relación señal-ruido (SNR), para definir el umbral de detección de un sistema de dosimetría y caracterizar el comportamiento global de su optoelectrónica [59, 61, 91, 94-99].

Un detector adecuado para IVD debe mostrar un amplio rango dinámico con una SNR aceptablemente alta y que no se sature en las proximidades de la fuente radiactiva [61]. Una regla general común para la detección de señales es el criterio de Rose, que establece que una señal debe estar cinco desviaciones estándar por encima del ruido de fondo para ser detectable [100]. Según dicho criterio, la detección adecuada de una señal depende en gran medida de la SNR. Aunque la señal puede ser detectada cuando la SNR es inferior al criterio de Rose, la capacidad de diferenciar la señal del ruido de fondo se reduce.

Para aumentar la SNR en un detector de centelleo se debería incrementar la cantidad de luz de centelleo generada y mejorar su transmisión a través de toda la óptica. El fotodetector, habitualmente SiPM, también juega un papel relevante y está bien descrita su optimización [101, 102]. Para aumentar la cantidad de luz de centelleo se puede aumentar el tamaño del centellador, su diámetro o su longitud. El diámetro en aplicaciones de IVD en BQT está condicionado a su uso en agujas de diámetro interno de poco más de 1 mm y, por tanto, no se puede incrementar más allá de ese valor. La longitud es lo que se suele aumentar para tener más señal a expensas de una pérdida de resolución y una mayor dependencia angular azimutal. La solución óptima es encontrar un equilibrio entre cantidad de señal y longitud del centellador. Para mejorar la transmisión, se debería optimizar la apertura numérica de la fibra óptica que maximice la cantidad de luz de centelleo. La solución óptima es una fibra óptica con un diámetro igual al del centellador [96, 103]. Un revestimiento reflectante en el extremo del centellador puede mejorar el acoplamiento de luz en la fibra óptica sin modificar el tamaño de este [104].

4.7. Linealidad

Idealmente, se debería comprobar la linealidad de un sistema de IVD, tanto en su respuesta a cambios en la tasa de dosis absorbida como a cambios en la dosis absorbida total, como se puede ver en la Figura 4.9 [90]. Si el sistema es lineal, nos permitirá realizar una calibración en una única tasa de dosis y para una dosis determinada, y que esta calibración sea válida en otras condiciones de tasa de dosis y dosis total diferente.



Figura 4.9. Linealidad de la respuesta con la dosis (izquierda) y respuesta normalizada con la tasa de dosis (derecha) de Exradin® W2. Extraído de Galavis y cols. (2019) [90].

La linealidad se ha estudiado ampliamente en diferentes sistemas de IVD (PSD, diodos, ISD, MOSFET) [23, 45, 60, 64]. No obstante, en el caso concreto de los PSD, la gran mayoría de estudios de linealidad se han realizado en haces de Co-60, en haces de megavoltaje de electrones o fotones [64, 84, 90, 98], o en haces de BQT electrónica [105]. Idealmente, se debería comprobar la linealidad del PSD en un haz de Ir-192 de HDR, si vamos a utilizarlo clínicamente para verificar tratamientos de HDR. En el trabajo de Ishikawa y cols. se exploró la dependencia con la tasa de dosis del PSD BC490 con una fuente de Ir-192. Como dicho sistema utilizaba un método de conteo de pulsos, podría verse alterada su linealidad con la tasa de dosis. Por tanto, se estudió la linealidad para diferentes tasas de dosis cambiando la distancia entre el detector y la fuente de Ir-192 de 6.3 mm a 240 mm. Se comparó la tasa medida con la calculada mediante el método de Monte Carlo y se obtuvo una discrepancia máxima del 5 % e

inferiores al 3 % a distancias superiores a 11.3 mm [106]. Dicho método de modificar la tasa de dosis cambiando la distancia a la fuente no tuvo en cuenta que el espectro de radiación del haz de Ir-192 se modifica con la distancia a la fuente, y que parte de la desviación respecto a los valores calculados por Monte Carlo era debida a la dependencia energética del detector y no a la linealidad del sistema. Los valores obtenidos por Ishikawa y cols. fueron bastante superiores a los publicados en haces de megavoltaje con otros PSD [64, 81, 84, 90].

Carrasco y cols., utilizando el PSD comercial Exradin® W1 (Standard Imaging, Middleton, EE. UU.), determinaron la linealidad para haces de fotones de 6 y 15 MV para dosis entre 0.15 y 6 Gy con una cámara Farmer para monitorizar el haz de radiación y corregir los valores nominales por las fluctuaciones de este [84]. Los resultados obtenidos de la desviación cuadrática media (RMS) de la linealidad en todo el rango de dosis medida fue del 0.61 % con una incertidumbre de \pm 0.20 %. También evaluaron la linealidad con la tasa de dosis realizando medidas a diferentes distancias obteniendo una desviación RMS del 0.38 % \pm 0.20 % en la respuesta del detector.

Tanto la linealidad en tasa de dosis como la linealidad en dosis total se deberían verificar en sus respectivos rangos utilizados clínicamente. Por ejemplo, la linealidad de la dosis absorbida se debería explorar para todo el rango de tiempos de permanencia utilizados en los tratamientos de BQT de HDR (1-300 segundos).
4.8. Exactitud y precisión de los tiempos de permanencia en tratamientos

La tolerancia en la exactitud de los tiempos de permanencia que se exige a los proyectores de carga diferida automática es de 0.1 segundos [107]. La exactitud y la precisión se ha evaluado utilizando diferentes sistemas de detector basados en: RL [94, 108], diodos [109], múltiples PSD [85], paneles de imagen [110] e ISD [95, 111]. La desviación media entre los tiempos planificados y los medidos con estos detectores es inferior a la tolerancia de 0.1 segundos en el tiempo de permanencia de los proyectores de carga diferida automática en la mayoría de los casos, lo que hace posible detectar desviaciones de este orden de magnitud. Para IVD sería tentador establecer un nivel de alerta para desviaciones en el tiempo de permanencia inferiores a 0.1 s. No obstante, si se fija una cota de error muy restringida, entre las correcciones que realiza automáticamente el proyector de fuentes para tener en cuenta el tiempo de tránsito y las incertidumbres asociadas a las medidas, se podría provocar un alto número de falsos positivos con un impacto clínico cuestionable [110].

Una consideración a tener en cuenta a la hora de medir los tiempos de permanencia de las distintas posiciones de permanencia es la limitación impuesta por la SNR del sistema de IVD. La capacidad para diferenciar posiciones de permanencia adyacentes con tasas de dosis similares estará condicionada por la SNR del equipo de medida. En estos casos, cobra especial relevancia mantener durante el tratamiento las distancias relativas, entre el detector y la fuente radiactiva, planificadas. De lo contrario, los cambios en la señal producidos por la variación de la tasa de dosis podrían condicionar la capacidad para diferenciar posiciones de permanencia adyacentes con tasas de dosis similares, y por ende, la detección correcta de sus correspondientes tiempos de permanencia [85]. Por tanto, una ubicación fija del dosímetro, solidaria con el aplicador, evitaría dicho inconveniente y mejoraría los resultados respecto a la colocación del detector en sondas rectales o vesicales. En estos casos, para poder visualizar el detector en las imágenes de planificación, se utiliza un marcador con un número atómico efectivo superior al del tejido para poderlo identificar fácilmente en las imágenes. No obstante, durante el tratamiento (intrafracción), es inevitable que se produzcan desplazamientos de la sonda rectal o vesical en la que hayamos introducido el detector, que comportarían movimientos relativos detector-fuente.

5. Calibración. Simulaciones Monte Carlo y validación experimental

Se recomienda calibrar el equipo de IVD con el mismo haz de radiación con el que se administrará el tratamiento. En este caso, con la misma fuente de BQT que se utilizará en la práctica clínica. Esto elimina cualquier error al corregir la lectura del dosímetro para diferentes calidades de radiación. La calibración debe realizarse mediante una comparación cruzada con algún detector convenientemente calibrado para el tipo de fuente utilizada [44, 91]. Una opción sería la calibración indirecta de la dosis absorbida en agua a partir del valor de la intensidad del kerma en aire obtenido mediante una cámara de pozo calibrada [112]. Una vez obtenida la tasa de kerma en aire de referencia (RAKR) según la metodología del informe AAPM TG43 [113], utilizando los datos de consenso para la fuente radiactiva utilizada [114], se puede obtener la tasa de dosis absorbida en agua. Otra opción más directa y con menos incertidumbre sería la intercomparación del detector con una cámara de ionización de tipo Farmer calibrada directamente en dosis absorbida en agua.

Sin embargo, este método tiene dos inconvenientes importantes. Primero, no existen laboratorios acreditados que ofrezcan calibración de dosis absorbida en agua para las cámaras de ionización habituales en la calidad de Ir-192, el radioisótopo más utilizado en sistemas de carga diferida remota. Segundo, las condiciones de dispersión de los diferentes factores del informe AAPM TG43 corresponden a una esfera de agua con un radio de 40 cm para garantizar condiciones de dispersión saturada. Se puede asumir equivalente a estas condiciones el uso de una cuba de agua de un analizador de haces de RT para este propósito, como la de la Figura 5.1. Sin embargo, en la práctica clínica, montar esa cuba de grandes dimensiones para verificar el factor de calibración justo antes de cada procedimiento de BQT sería muy poco eficiente.



Figura 5.1. Configuración experimental para medir en un analizador de haces. (1) Equipo de carga diferida MicroSelectron HDR; (2) Catéter; (3) Controlador de posición; (4) Placa electrónica IBATM para control remoto; (5) Accesorio posicionador (traslación en los tres ejes). Imagen extraída de Debnath y cols. 2021 [97].

Para resolver ambas dificultades, sería conveniente el uso de un maniquí plástico de pequeñas dimensiones, como el que se muestra en la Figura 5.2, para calibrar un PSD de manera rápida y robusta en BQT de HDR por intercomparación con una cámara de ionización tipo Farmer.



Figura 5.2. Esquema de la calibración de un PSD por intercomparación con la lectura de una cámara Farmer. La fuente radiactiva se posiciona en las agujas metálicas a la altura de los puntos efectivos de ambos detectores. Figura original de la persona doctoranda.

Esta metodología requiere obtener previamente los factores de corrección por calidad del haz mediante simulaciones de Monte Carlo para convertir la ionización producida por una fuente de Ir-192 medida en la geometría de un pequeño maniquí plástico con una cámara de ionización Farmer calibrada en un haz de Co-60 (como es habitual), en valores de dosis absorbida en agua en una geometría de dispersión completa, como es la considerada en el informe AAPM TG43 [113].

Una vez obtenidos estos factores de corrección se deben verificar experimentalmente. En este paso, se ha de registrar el valor de la temperatura del PSD y de la cámara Farmer para aplicar las correcciones correspondientes. Las lecturas obtenidas con cámara Farmer se corregirán por presión y temperatura para obtener la ionización corregida. Las lecturas obtenidas con el PSD se corregirán mediante la función lineal de dependencia con la temperatura del detector. Para realizar la corrección de Cerenkov, la calibración del PSD se puede hacer exponiendo el dosímetro a una dosis o a una tasa de dosis conocida, y repetir la misma irradiación con una sonda "*dummy*", es decir: una fibra óptica idéntica a la del PSD, pero sin centellador. La sustracción de la señal obtenida con la "*dummy*" a la señal medida con la sonda con centellador será proporcional a la tasa de dosis absorbida, y la constante de proporcionalidad será el factor de calibración.

La incertidumbre en el posicionamiento de la fuente y del detector, así como las incertidumbres correspondientes a las simulaciones Monte Carlo en las distintas geometrías, nos permitirán expresar la incertidumbre de la calibración.

6. Justificación e interés del presente tema de tesis

Los PSD aúnan muchas características deseables para la IVD en BQT. No obstante, aún quedan aspectos importantes por resolver e investigar en profundidad sus principales incertidumbres. Por ejemplo, la dependencia con la energía de los PSD se considera lo suficientemente pequeña como para que no haya un cambio notable en la sensibilidad del detector con la distancia a la fuente de BQT, a diferencia de lo que sucede con la mayoría de los equipos de IVD basados en otros tipos de dosímetro (diodos, MOSFET, ISD) [51, 52, 61]. Aunque está muy extendida esta suposición, la dependencia energética de los PSD debe verificarse en un espectro variable con la distancia, como es el espectro del Ir-192, que puede provocar un cambio en la respuesta del detector. Las tablas consensuadas de la tasa de dosis en agua en los ejes radial y longitudinal para un determinado modelo de fuente radiactiva, denominadas tablas away-along [114], son la herramienta más apropiada para contrastar dicha dependencia, aunque no se hayan utilizado hasta la fecha en los estudios relativos a la dependencia energética [61, 65, 85, 115, 116]. Para cuantificar la dependencia energética de un PSD en el espectro de una fuente de HDR en agua, se debería medir la señal del detector en un conjunto de posiciones de la tabla de tasa de dosis *away-along* y compararla con los valores publicados de la tabla de consenso de dicha fuente radiactiva [114]. Dicha comparación no se ha publicado para un PSD hasta la fecha.

Por otra parte, sería conveniente explorar el comportamiento del equipo de IVD en un haz de Ir-192 y utilizar tiempos reducidos de hasta 1 segundo, como son los tiempos de permanencia que pueden aparecer en planes con agujas en BQT. Esta caracterización de la repetitividad en un haz de Ir-192 no se ha realizado todavía, ya que los estudios realizados hasta la fecha de la repetitividad y de la reproducibilidad con PSD se han llevado a cabo en haces de Co-60 o de aceleradores lineales [64, 81-84].

El PSD puede diseñarse, modificando su relación diámetro-longitud, para optimizar el nivel de señal y reducir su dependencia angular [65]. No obstante, la alta dispersión de valores descritos en la bibliografía de dependencia angular para los PSD, tanto en el plano axial (rango de 0.3-5 %) [81-84] como en el plano azimutal (rango de 0.6-97 %) [82, 83, 85], hace imprescindible una caracterización precisa de esta dependencia angular para corregir la señal medida por el PSD.

Aunque es bien conocido que la dependencia con la temperatura de un PSD es pequeña, todos los estudios sobre la dependencia del BCF-12 con la temperatura usaron fuentes de radiación de kilovoltaje, megavoltaje o Co-60 [82-84, 86, 88-90], pero aún no se ha descrito la dependencia de la temperatura del PSD de BCF-12 en irradiaciones con una fuente de Ir-192. Por el estudio de Wootton y cols. [86] sabemos que la generación de luz Cerenkov es independiente de la temperatura. Sin embargo, el acoplamiento óptico (*gluing*) entre el centellador y la fibra óptica tiene cierta dependencia de la temperatura, que debe verificarse en cada nuevo conjunto de estos tres elementos.

Por último, pero lo más relevante respecto a las consideraciones prácticas, sabemos que hasta la fecha no se ha descrito un sistema de calibración ágil y robusto para la calibración de los detectores PSD para IVD en BQT. Un procedimiento que permita rápidamente verificar el factor de calibración del detector antes de cada tratamiento. La práctica común es asignar un factor de calibración, para pasar de señal medida a dosis absorbida, a partir de la dosis obtenida mediante el formalismo AAPM TG43 [40, 61] o mediante el planificador [85]. Esta simplificación, aparte de reducir la exactitud de las medidas, inhabilita al sistema de IVD de detectar errores del propio planificador, como, por ejemplo, la introducción de una actividad de la fuente radiactiva errónea, que afectaría a una gran cantidad de pacientes.

Superar esta dificultad previamente mencionada es el objetivo más relevante de esta tesis. Para resolver el problema de la calibración sería conveniente el uso de un maniquí plástico de pequeñas dimensiones para calibrar el PSD a partir de las lecturas de ionización obtenidas con una cámara de ionización de uso común en los servicios de radioterapia, como es la cámara Farmer. Esta metodología requiere obtener previamente los factores de corrección por calidad del haz mediante simulaciones de Monte Carlo para convertir la ionización producida por una fuente de Ir-192 medida en la geometría de un pequeño maniquí plástico con una cámara de ionización Farmer calibrada con Co-60, en valores de dosis absorbida en agua en una geometría de dispersión completa.

Tras todo lo previamente mencionado la presente tesis pretende demostrar que un PSD permite efectuar dosimetrías *in vivo* en la técnica de cilindros vaginales, en pacientes con cáncer de endometrio o cérvix posoperatorio, cuando hay indicación clínica de tratamiento.

HIPÓTESIS

La hipótesis de este proyecto es que:

un sistema basado en PSD es válido para realizar IVD en BQT.

<u>Válido</u>, en el contexto de IVD, equivale a demostrar que el detector tiene propiedades físicas y técnicas que permiten contener las incertidumbres asociadas a la medida realizada con el detector. Estas propiedades son: linealidad con la dosis, poca dependencia con la temperatura, escasa dependencia angular tanto polar como azimutal, poca dependencia con la energía, resistencia a la radiación, buena repetitividad, estabilidad a largo plazo, poca dependencia con la tasa de dosis, una buena relación señal-ruido y una buena precisión en la medida de los tiempos de permanencia de la fuente radiactiva.

Por otra parte, para que el detector sea <u>válido</u>, también debe cumplir una <u>consideración práctica importante</u>: que su calibración en la práctica clínica sea sencilla, ágil y robusta.

OBJETIVOS

Para conseguir demostrar la hipótesis de este proyecto, que la dosimetría *in vivo* en tratamientos de braquiterapia es factible mediante detectores de centelleo plástico, se tendrán que cumplir los siguientes dos objetivos principales y los correspondientes subobjetivos definidos a continuación:

1. CARACTERIZAR EL DETECTOR DE CENTELLEO PLÁSTICO

- 1.1. Comprobar la linealidad del sistema.
- 1.2. Medir la reproducibilidad de la respuesta a corto y a largo plazo.
- 1.3. Analizar la relación señal-ruido del detector.
- 1.4. Verificar precisión y exactitud midiendo los tiempos de permanencia.
- 1.5. Caracterizar la dependencia angular del detector.
- 1.6. Determinar la dependencia con la distancia a la fuente.
- 1.7. Analizar la dependencia con la temperatura de detector.

2. DESARROLLAR UN MANIQUÍ Y OBTENER MEDIANTE SIMULACIONES MONTE CARLO UN FACTOR PARA UNA CALIBRACIÓN ROBUSTA Y ÁGIL DE LOS DETECTORES

2.1. Realizar simulaciones Monte Carlo para obtener un factor que permita convertir la ionización medida en un maniquí compacto a dosis absorbida en condiciones de dispersión saturada.

2.2. Validar experimentalmente los cocientes de dosis absorbida en aire obtenidos mediante Monte Carlo en ambas geometrías.

2.3. Comparar las medidas experimentales con los resultados obtenidos por Monte Carlo de los cocientes de dosis absorbida en poliestireno en ambas geometrías.

2.4. Evaluar la incertidumbre de la calibración.

ASPECTOS ÉTICOS

El apartado de este estudio correspondiente a las medidas en pacientes ha sido aprobado antes de su inicio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona:

(HCB/2018/0203) el 25 de julio de 2019, correspondiente a la solicitud para medir en sonda vesical dosimétrica.

(HCB/2018/0203) el 26 de marzo de 2021, correspondiente a la enmienda para medir en un orificio del cilindro vaginal. En los anexos se adjunta el dictamen favorable.

MATERIAL Y MÉTODOS

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Los estudios realizados para desarrollar los dos objetivos principales han generado dos artículos, ambos publicados en una revista internacional del segundo cuartil del área de medicina.

ESTUDIO 1

Objetivo principal 1 - (Subobjetivos 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4.)

Herreros A, Pérez-Calatayud J, Ballester F, Barrera-Gómez J, Abellana R, Melo J, y cols. In Vivo Verification of Treatment Source Dwell Times in Brachytherapy of Postoperative Endometrial Carcinoma: A Feasibility Study. J Pers Med. 2022;12(6). doi: 10.3390/jpm12060911 Segundo cuartil del área de medicina, Factor de impacto (2022): 3.4

ESTUDIO 2

Objetivo principal 1 - (Subobjetivos 1.5,1.6 y 1.7.) Objetivo principal 2

Herreros A, Pérez-Calatayud J, Ballester F, Abellana R, Neves J, Melo J, y cols. Characterization of Plastic Scintillator Detector for In Vivo Dosimetry in Gynecologic Brachytherapy. J Pers Med. 2024;14(3). doi: 10.3390/jpm14030321 Segundo cuartil del área de medicina, Factor de impacto (2024): 3.0

ESTUDIO 1

Breve resumen estructurado del primer artículo:

(1) Introducción: en BQT todavía existen muchos procedimientos manuales que pueden causar eventos adversos y que podrían detectarse con sistemas de IVD. Los dosímetros de centelleo de plástico (PSD) tienen propiedades interesantes para lograr este objetivo, como lectura en tiempo real, linealidad, repetibilidad y tamaño pequeño para poderlos introducir dentro de los delgados catéteres intersticiales de BQT.

(2) Objetivos: el propósito de este estudio fue evaluar el PSD en términos de precisión del tiempo de permanencia de la fuente, repetitividad del sistema, estabilidad a largo plazo, relación señal-ruido y linealidad del equipo tanto con la dosis como con la tasa de dosis.

(3) Resultados: la prueba de repetibilidad mostró una desviación estándar relativa inferior al 1 % para los tiempos de permanencia medidos. La desviación estándar relativa de la sensibilidad del PSD con la dosis absorbida acumulada fue inferior al 1.2 %. La media (y la desviación estándar) de las diferencias absolutas entre los tiempos de permanencia planificados y medidos en los tratamientos de los pacientes fue de 0.0 (0.2) segundos. Los análisis de regresión lineal del número de cuentas total medido con el PSD con la dosis absorbida, así como de la tasa de cuentas con la tasa de dosis, muestran una excelente correlación ($R^2 = 1.00$) y desviaciones inferiores al 2% respecto a las correspondientes predicciones.

(4) **Discusión:** Johansen y cols. consideran que una precisión de 0.2 segundos es suficiente para detectar desviaciones en el tiempo de permanencia con un impacto clínico. La desviación promedio del tiempo de permanencia entre el valor nominal y el medido con PSD fue inferior a 0.04 s. Jorgensen y cols. obtuvieron una desviación porcentual de alrededor del 3 % en la linealidad de la dosis absorbida para su ISD utilizado en BQT HDR. La desviación porcentual con nuestro detector PSD fue inferior al 2 %. La precisión promedio señalada por Debnath y cols. fue del 0.09 %, mientras que la desviación de tiempos de permanencia medidos en este trabajo fue inferior al 0.01 %.

(5) Conclusiones: el sistema PSD es útil como herramienta de control de calidad de los tratamientos de BQT.



Article



In Vivo Verification of Treatment Source Dwell Times in Brachytherapy of Postoperative Endometrial Carcinoma: A Feasibility Study

Antonio Herreros ^{1,2,*}, José Pérez-Calatayud ^{3,4}, Facundo Ballester ⁵, Jose Barrera-Gómez ⁶, Rosa Abellana ¹, Joana Melo ⁷, Luis Moutinho ⁷, Luca Tagliaferri ⁸ and Ángeles Rovirosa ^{1,2,9}

- ¹ Fonaments Clínics Department, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; rabellana@ub.edu (R.A.); rovirosa@ub.edu (Å.R.)
- ² Radiation Oncology Department, Hospital Clínic Universitari, 08036 Barcelona, Spain
- ³ Radiation Oncology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, 46026 Valencia, Spain;
- perez_jos@gva.es
- ⁴ Radiation Oncology Department, Hospital Clinica Benidorm, 03501 Alicante, Spain
- ⁵ IRIMED, IIS-La Fe-Universitat de Valencia (UV), 46100 Burjassot, Spain; facundo.ballester@uv.es
- Mathematics Department, Autonomous University of Barcelona, 08193 Bellatera, Spain; jbarrera@mat.uab.cat
 NU-RISE LDA, PCI-Creative Science Park, 3830-352 Ilhavo, Portugal; joanasmelo@nu-rise.pt (J.M.); moutinho@nu-rise.pt (L.M.)
- ⁸ U.O.C. Radioterapia Oncologica, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Radioterapia Oncologica ed Ematologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy;
- luca.tagliaferri@policlinicogemelli.it
- ⁹ Gynecologic Cancer Unit, Hospital Clínic Universitari, 08036 Barcelona, Spain
- * Correspondence: herreros@ub.edu; Tel.: +34-93-2275542

Abstract: (1) Background: In brachytherapy, there are still many manual procedures that can cause adverse events which can be detected with in vivo dosimetry systems. Plastic scintillator dosimeters (PSD) have interesting properties to achieve this objective such as real-time reading, linearity, repeatability, and small size to fit inside brachytherapy catheters. The purpose of this study was to evaluate the performance of a PSD in postoperative endometrial brachytherapy in terms of source dwell time accuracy. (2) Methods: Measurements were carried out in a PMMA phantom to characterise the PSD. Patient measurements in 121 dwell positions were analysed to obtain the differences between planned and measured dwell times. (3) Results: The repeatability test showed a relative standard deviation below 1% for the measured dwell times. The relative standard deviation of the PSD sensitivity with accumulated absorbed dose was lower than 1.2%. The equipment operated linearly in total counts with respect to absorbed dose and also in count rate versus absorbed dose rate. The mean (standard deviation) of the absolute differences between planned and measured dwell times in patient treatments was 0.0 (0.2) seconds. (4) Conclusions: The PSD system is useful as a quality assurance tool for brachytherapy treatments.

Keywords: brachytherapy; endometrial carcinoma; treatment verification; in vivo dosimetry; plastic scintillator dosimeter

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPL Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/ 4.0/).

1. Introduction

The different solutions for performing in vivo dosimetry have limitations that have slowed down their commercial implementation, and thus, their use in clinical practice [1]. It has been estimated that only around 20–30% of European hospitals using brachytherapy perform in vivo dosimetry [2]. Moreover, afterloader timer errors and patient misidentification can be detected in vaginal-cuff brachytherapy (VCBT) with in vivo dosimetry. In addition, the use of the "read and verify systems" in brachytherapy, a very useful tool for correct patient identification, is very limited, unlike in external radiotherapy [3]. Many of the possible adverse events in brachytherapy can be detected by prospective prevention

J. Pers. Med. 2022, 12, 911. https://doi.org/10.3390/jpm12060911

https://www.mdpi.com/journal/jpm



Pérez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Barrera-Gómez, J.; Abellana, R.; Melo, J.; Moutinho, L.; Tagliaferri, L.; Rovirosa, Á. In Vivo Verification of Ireatment Source Dwell Times in Brachytherapy of Postoperative Endometrial Carcinoma: A Feasibility Study. J. Pers. Med. 2022, 12, 911. https://doi.org/10.3390/jpm12060911

Academic Editor: Eleanor E. R. Harris

Received: 30 March 2022 Accepted: 28 May 2022 Published: 31 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations. measures based on some accidents reported in the literature [4]. However, in vivo dosimetry in brachytherapy seems to be the most practical solution because it is able to detect errors not yet reported in the wide literature available [5–7].

One of the problems associated with internal in vivo dosimetry in brachytherapy, which is characterised by a high dose gradient, is the size of the detector. It must be: (1) of small size to minimise the effects of dose averaging detection on a volume as much as possible, and (2) compatible with the thin interstitial catheters of the most common brachytherapy applications including prostate [8,9], vaginal-cuff brachytherapy (VCBT), and other gynaecological sites such as cervical cancer [10–12]. The use of different in vivo dosimetry systems such as inorganic scintillator detectors, plastic scintillator detectors (PSD), and microMOSFET among others, has been extensively described [9,11–13]. PSDs have ideal properties: good spatial resolution, real-time reading, flexibility, linearity with absorbed dose, water equivalence, low temperature, angular and energy dependence, radiation resistance, and repeatability and can be manufactured with sizes smaller than 1 mm [14–17].

The purpose of this work was to test the ability of a PSD system to measure treatment source dwell times in VCBT of postoperative endometrial carcinoma to increase the quality of brachytherapy treatments in terms of dwell time verification. Great effort has been carried out in this field with plastic and inorganic scintillators inside needles, but to our knowledge. no study on PSD inside bladder catheters or vaginal cylinders has been published [18]. To verify the hypothesis of the present work, five factors that condition dwell time measurement were characterised: (a) repeatability, (b) long-term stability, (c) signal-to-noise ratio, (d) linearity with absorbed dose, and (e) linearity with absorbed dose rate. The results obtained in dwell measurements in treated patients were analysed to verify the ability of the PSD detector in a clinical setting.

2. Materials and Methods

The equipment used in this work was the PRO-DOSE (NU-RISE, Ilhavo, Portugal) in vivo dosimetry system that incorporates an organic scintillator BCF-12 (Saint Gobain Crystals, France) with a length of 2 mm attached to a 1.5 m long polymethyl methacry-late (PMMA) optical fibre (TC-500, Asahi Kasei, Tokyo, Japan) with a core diameter of 0.5 mm [19]. The detection technology of the PRO-DOSE system consists of a silicon photomultiplier (SiPM) matrix (Hamamatsu, Japan). The equipment works with an automatic temperature correction and an active cooling system based on a Peltier cell and fans.

The phantom measurements were carried out in a 10 cm \times 10 cm cylindric PMMA phantom. The phantom has 4 holes located in the phantom periphery for Ir-192 source insertion through needles of 1.22 mm internal diameter at 4 cm from the phantom axis and one central accessory to insert the PSD probe.

The patient measurements were carried out in 20 sessions of 17 patients undergoing postoperative endometrial carcinoma brachytherapy with an afterloader microSelectron v3 Digital (Elekta, Amsterdam, The Netherlands). The treatment plans were calculated using Oncentra Brachy TPS v.4.5.3 (Elekta, Amsterdam, The Netherlands) after importing the 0.6 mm spaced axial images from a Siemens Somatom go.Open Pro CT (Siemens Healthhneers, Erlangen, Germany). Two different types of measurements were carried out with the PSD inserted in: (a) a bladder catheter and (b) at the vaginal cylinder applicator surface.

In the bladder measurements, the PSD probe was modified with the insertion of a gold marker in the tip to visualise the position of the detector in the CT images. In this case, the PSD probe was inserted in a three-way bladder Foley catheter especially designed for dosimetry (Rüsch-Teleflex, Athlone, Ireland) before applicator insertion in the operating room.

For the measurements in VCBT, a cavity was drilled in the vaginal cylinder for the insertion of the PSD probe. Measuring inside an applicator instead of in organs at risk (OAR) offers the main and important advantage of greatly reducing the uncertainty of the PSD probe position because the movement of OAR does not affect the PSD signal measurement. The cylinder was inserted in the vagina in the operating room and secured

with elastic bands as reported elsewhere by our group [20,21]. The CT images provide confirmation of good contact of the applicator with the vaginal-cuff and are also the image set for 3D treatment planning with the criteria of vaginal toxicity [21–24]. All the patients were treated with one of the following two schemes: (a) one session of 7 Gy after external brachytherapy or (b) two fractions of 7.5 Gy in exclusive brachytherapy. The prescription and optimisation points were located at 5 mm of the vaginal mucosa. After evaluation of the EQD2 ($\alpha/\beta = 3$) to the most exposed 2 cm³ of vagina, a constraint of 68 Gy was established. The position of the PSD was identified in the CT images to obtain the contribution of each dwell position of the surface of the vaginal cylinder, its position was known to be geometrically relative to the applicator. When the special dosimetry bladder catheters were selected for detector probe insertion, the PSD probes used included a gold marker at a known distance from the detector for visual reconstruction in the CT images. After treatment administration, the dwell times for each active source position obtained by the TPS were compared with those measured by the PSD.

2.1. Data Analysis

Although the PSD signal can be visualised in real-time, the raw measurements were processed with a MATLAB R2018b (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) script to remove the SiPM dark noise and to obtain the duration in each dwell position for comparison with the planned values.

In the SiPM operation, the pulses are produced not only by photon-generated carriers but also by thermally generated carriers. The number of dark pulses observed is referred to as dark or background noise. As the noise is produced by thermally-generated carriers, the dark count rate varies with the room temperature. For each measurement, the dark count rate was identified, and a Matlab curve fitting function was applied to interpolate a model to fit the data. The returned model was applied in the raw data to remove the dark noise.

When the afterloader moves the source from one dwell position to another, the measured count rate changes, and it is constant when the source is stopped. The analysis procedure consists of finding abrupt changes through the Matlab function findchangepts (dataset, N) in the signal and identifying the set of data where the source is stopped through the consecutive changes in the absorbed dose rate (transit of the source). The number N of abrupt changes found are predefined and consist of identifying the N points at which the root-mean-square level of the signal changes most significantly.

The integration of each dwell position was calculated using the Matlab function trapz (Y), which calculates the area under the set of discrete data (Y) by breaking the region into trapezoids. The function then adds the area of each trapezoid to compute the total area. The mean of the count rate of the dosimeter response was calculated using the function mean (Y), and each dwell time was calculated by subtracting the two consecutive times in which changes in the absorbed dose rate occur, previously identified by the function findchangepts (dataset, N).

2.2. Repeatability

The PRO-DOSE repeatability was tested using an acquisition frequency of 10 Hz with 10 consecutive irradiations of the PSD with the same afterloader channel, different dwell times, and at 4 cm source-to-detector radial distance. The Ir-192 source reference air kerma rate (RAKR) was $23.45 \text{ mGy} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ (corresponding to an apparent activity of 215.0 GBq). The air kerma rate constant used for the calculation of apparent activity was 0.1091 mGym²h⁻¹GBq⁻¹ = 4.0367 mGym²h⁻¹Ci⁻¹. The percent absolute deviation from the mean, standard and average deviation, and coefficient of variation were used for the three variables measured: PSD count rate, PSD total counts, and dwell time measurements. The recommendations for a repeatability test, if the measuring device behaviour is approximately linear, is to choose a low and a high value within the range of the measured parameter. In our case, the range of dwell times in postoperative endometrial cancer treat-

ments was around 100 s considering the different Ir-192 source activities, cylinder diameters and prescribed doses. Rarely are source dwell times smaller than 20 s or bigger than 200 s. Therefore, we decided to measure repeatability with 10 s, 30 s, and 300 s dwell times to include all the possible clinical dwell times. Finally, we also tested the system repeatability with a 20 Hz acquisition frequency to verify the capability of the PRO-DOSE with short dwell times up to 1 s for future use of the detector in interstitial cervix brachytherapy, in which low dwell times in the active positions of the needles are usual.

2.3. Long-Term Stability

The long-term stability was tested in a range of Ir-192 source reference air kerma rate (RAKR) between 41.19 mGy·m²·h⁻¹ and 23.65 mGy·m²·h⁻¹ over a period of two months from 1 November to 31 December 2021 with three consecutive irradiations of the PSD using the same afterloader channels (#1–#4), dwell time (20 s), and source position (at 4 cm from the PSD). The measurements were not corrected by source decay because it takes less than 20 min to complete the test, which represents less than a 0.01% decrease in RAKR.

2.4. Signal-to-Noise Ratio

When analysing the data obtained in the long-term stability measurements, the signalto-noise ratio was calculated as the source activity decreased. The signal amplitude is the signal magnitude (mean count rate) of the high-state level under a fixed irradiation time. The noise is defined as the standard deviation of the data fluctuations. The signal-to-noise ratio (SNR) was analysed considering: (a) the noise measured in the low state level, without radiation, and (b) the noise measured in the high state level, with radiation.

2.5. Linearity of PSD Total Counts with Dwell Time (Absorbed Dose)

The PRO-DOSE linearity was tested with a series of increasing dwell times in consecutive irradiations of the PSD ranging from 0.1 s to 204.8 s, which completely covers the clinical dwell times of brachytherapy treatments. The same afterloader channel was used in each case, with a PRO-DOSE acquisition frequency of 10 Hz, and at 4 cm source-to-detector radial distance. The Ir-192 source reference air kerma rate (RAKR) was 27.72 mGy·m²·h⁻¹.

2.6. Linearity of PSD Count Rate with Absorbed Dose Rate

When analysing the data obtained in the long-term stability measurements, the PSD count rate linearity with absorbed dose was tested. The setup and source activities were the same as indicated in the long-term stability section.

2.7. Precision of Dwell Time Measurements in Patient Treatments

In the 20 measurements corresponding to 17 women, treated from February 2020 to September 2021, 13 corresponded to bladder Foley catheter measurements, and 4 were measurements in the drilled cylinder. In these 20 fractions, a total of 121 dwell time positions were planned. All the treatment plans had 6 active dwell positions, but one had 7. Two PSD probes were used for these measurements.

2.8. Statistical Analysis

For the statistical analysis, the continuous variables were described by their mean, standard deviation, relative deviation, relative standard deviation, and interquartile ranges. The linearity was studied using a linear model. The Lin's concordance coefficient was used to study the concordance between planned and measured dwell times; the type I error was set to 5%. Analysis was performed using R software for Windows version 4.0.3 (R project for statistical computing; Vienna, Austria).

3. Results

In all the measurements described in the following subsections, a short waiting time of 3 min was used to achieve temperature equilibrium of the electronics by the stabilisation Peltier system.

3.1. Repeatability

Table 1 summarises the results of the different combinations. See Tables S1–S6 in the supplementary material section. For the 10 Hz acquisition frequency, the maximum time deviation from the nominal dwell time was -0.2 s for the different dwell times measured (10 s, 30 s, and 300 s). The coefficient of variation of the 10 signals is less than 0.5% for the average count rate, 1.4% for the total counts, and 0.8% for the time measured, demonstrating the high repeatability of the PRO-DOSE equipment.

AND IS IN CHILLING I CITAL CONTROL OF STREET CONTROL STREET	Table 1.	Summarv	of the results	of the re	epeatability te	est
---	----------	---------	----------------	-----------	-----------------	-----

Detector Acquisition Frequency [Hz]	Nominal Dwell Time [s]	Time Average Deviation [s]	Maximum Time Deviation [s]	RSD ¹ Count Rate [%]	RSD ¹ Total Counts [%]	RSD ¹ Measured Dwell Time [%]
10	300	-0.04	-0.10	0.27	1.17	0.02
	30	-0.02	-0.10	0.22	0.29	0.14
	10	-0.02	-0.20	0.50	1.38	0.79
20	10	0.00	-0.10	0.32	5.59	0.58
	3	0.06	0.15	0.43	2.45	1.89
	1	0.04	0.10	1.03	9.22	4.19

¹ RSD: relative standard deviation.

3.2. Long-Term Stability

The relative standard deviation of the mean PSD sensitivity with count rate varied less than 1%, demonstrating the high stability of the PRO-DOSE with cumulative absorbed dose and its low absorbed dose rate dependence. Figure 1 shows the sensitivity percent deviation as a function of the absorbed dose rate. The PSD long-term stability as a function of the absorbed dose rate shows mean deviations below 1.5%. A possible explanation for the large standard deviation in the sensitivity measurement corresponding to 0.54 cG/s was that the transfer tube was too close to the PSD probe. This produced a spike in the last dwell position that is typical of these situations. The relative standard deviation of the PSD sensitivity with total counts during the period of long-term stability measurements was lower than 1.2%. See Tables S7 and S8 in the supplementary material section.

3.3. Signal-to-Noise Ratio (SNR)

The noise was measured in the background (without radiation) and in the signal (with radiation) (Figure 2). As the results in both cases were very similar regardless of the absorbed dose rate, only the noise in the background was used in the analysis.

In Figure 3, the SNR shows an excellent linear relation with the absorbed dose rate. See Table S9 in the supplementary material section which summarises the signal-tonoise ratio results obtained during the period of long-term stability analysis.

3.4. Linearity of PSD Total Counts with Absorbed Dose

The linear regression analysis showed an excellent correlation of PSD total counts with the absorbed dose rate. See Figure S1 in the supplementary material section. The regression analysis predicted number of counts showed that for nominal absorbed doses above 3 cGy (~6.5 s dwell time with the RAKR used in this test) the predicted total number of counts deviated less than 2% from the measured counts, demonstrating the good total count linearity of the PRO-DOSE equipment with respect to the absorbed dose. See Table S10 in

the supplementary material section. At an absorbed dose rate of 0.47 cGy/s, the slope is 1.05×10^7 photons/Gy.



Figure 1. Absorbed dose rate sensitivity percent deviation as a function of absorbed dose rate. Sensitivity is the quotient between PSD count rate and the absorbed dose rate. The black dots indicate the mean value of three consecutive measurements. The error bars are based on standard deviation.



Figure 2. Illustration of the noise in the background and noise in the signal.

Signal to noise ratio (SNR) with absorbed dose rate



Figure 3. SNR (signal-to-noise ratio); SNR has no units because signal and noise units are the same.

3.5. Linearity of PSD Count Rate with Absorbed Dose Rate

Figure 4 shows the graphical data of the results obtained. The linear regression analysis showed an excellent correlation between the PSD count rate and the absorbed dose rate. The predicted count rate deviated less than 2% from the measured count rate in the whole absorbed dose rate interval, demonstrating the excellent count rate linearity of the PRO-DOSE equipment with respect to the absorbed dose rate. See Table S11 in the supplementary material section.







3.6. Precision of Dwell Time Measurements in Patient Treatments

The absolute values of the deviations between planned and measured dwell times (Δt) are shown in the histogram in Figure 5. The mean and standard deviation of these differences were 0.0 \pm 0.2 s.





Figure 5. Histogram of the absolute deviations between planned and measured dwell times. The binning is 0.1 s based on the PRO-DOSE acquisition frequency used.

From 121 dwell positions, 108 were identified and 13 undetectable by the PRO-DOSE system. The detection efficiency was higher than 89%.

The unidentified dwell positions corresponded to two adjacent dwell positions in which the signal difference was below the detection limit and could not be reliably differentiated by the Matlab script (Figure 6).



Figure 6. (a) An example of six dwell position signals clearly differentiated; (b) an example with two dwell positions signals undistinguished due to their similar count rate.

These cases were also included in a comparison between planned and measured total treatment times. The mean and standard deviation of these differences were 0.2 ± 0.4 s (k = 1). The measured total treatment time deviation in the 20 treatments was always below 0.3%.

The behaviour of the PRO-DOSE system in the whole range of treatment dwell times showed good linear agreement between planned and measured dwell times, see Figure S2 in the supplementary material section. To better visualise the small discrepancies between planned and measured dwell times, their quotient was calculated, showing deviations below 1%, except in one case. Nevertheless, in this case the deviation was below 1.5%, see Figure S3 in the supplementary material section.

Most of the VCBT treatments in our institution use an active length of 2.5 cm with a step size of 0.25 cm. The active loading pattern is one active followed by one inactive dwell position. The active length of 2.5 cm is composed of six active dwell positions. The reason behind this loading pattern is to better quantify the number of dwell positions in the autoradiography performed before each treatment. In Figure 7, the absolute dwell time difference between the planned and the measured value is represented in a box plot for each of these six dwell positions. It can be clearly seen that the median of measured dwell times in the more distal position (#1) is around 0.1 s higher than the planned values.



Figure 7. Box plot of the dwell time absolute deviations in each dwell position; #1 is the most distal dwell position, near the tip of the applicator. The step size used in all patients was 2.5 mm, with an inactive source position between active dwell positions: 1-3-5-7-9-11. As only 1 treatment plan used 7 dwell positions (1-3-5-7-9-11-13), the corresponding position number 13 was not included in this

box plot. The 6 black dots are outliers: values outside 1.5 times the interquartile range above the upper quartile and below the lower quartile. The average values in each of the 6 dwell positions are represented by the crosses and are from left-to-right: 0.070 s, -0.100 s, -0.003 s, 0.020 s, 0.005 s, and 0.012 s, and the corresponding medians are: 0.100 s, -0.035 s, 0.000 s, 0.000 s, 0.000 s, and 0.060 s.

4. Discussion

4.1. Repeatability

Precision is a term that describes the repeatability of measurements. Johansen et al. consider a precision of 0.2 s sufficient for detecting dwell time deviations with a clinical impact [25]. The transit doses are not taken into account in the treatment planning system (TPS). During treatment, as the source moves with finite velocity, the transit dose has to be compensated by the afterloader reducing the dwell position doses (by decreasing their corresponding dwell times) to achieve the planned dwell position doses. A high dose rate (HDR) VCBT in endometrial postoperative treatments uses relatively high dwell times, and the effect of time measurement precision is not so critical because transit dose between dwell positions is negligible compared to the dwell position contribution. The excellent repeatability behaviour of the PRO-DOSE will be an advantage in future in vivo measurements in intracavitary (IC)-interstitial (IS) cervical cancer treatments because considerably smaller dwell times are used in the active positions of needles, and the transit and interdwell contributions are considerable [26]. Debnath et al. reported results for the repeatability test using their inorganic scintillator detector with a variation lower than 0.35% in all measurements, with a maximum deviation of 0.54% [27]. The detector response reported by Jorgensen et al. across 11 irradiations conducted for the short-term stability test was 0.6% [28]. The values obtained in their work are very similar to the present results regardless of whether we consider the PSD average count rate, the PSD total counts, or the relative standard deviation of measured dwell time. On the other hand, with an acquisition frequency of 10 Hz, the time average deviation between the nominal and measured PSD dwell time is negative in the whole dwell time range (10 s–300 s). The amount of this mean deviation is between 0.02 s and 0.04 s, coinciding with the reported values [29-32]. In the irradiation conditions of this work, the present study with 20 Hz acquisition frequency indicates that the PRO-DOSE equipment can reliably measure dwell times as low as 1 s. For lower dwell times that can be generated in IC–IS treatment planning of cervix brachytherapy, the transit time of the source between adjacent dwell positions represents a significant part of the total dwell time and would increase the uncertainty in the absorbed dose distribution; therefore, it would be convenient to avoid such low dwell times [25]. For such short dwell times (1 s), the PRO-DOSE relative standard deviation of the measured dwell times is 4%, which suggests that the best alternative is to set an acquisition frequency above 20 Hz.

4.2. Long-Term Stability

A significant decrease in sensitivity with accumulated absorbed dose was observed in a study by Jørgensen et al. with inorganic scintillation detectors (ISD) for pulsed dose rate (PDR) but not for HDR brachytherapy [28]. They reported a standard deviation of the residuals from the linear fit of 1.9% for the probe used in HDR treatments. In our study, the relative standard uncertainty of the residuals was 0.8% for the PSD count rate and 1.1% for the PSD total count stability with accumulated absorbed dose. It is not feasible to separate the sensitivity stability from the linearity with the absorbed dose and the absorbed dose rate of the detector unless a set of sources with different activities is available. Otherwise, measurements should be performed at shorter distances (to maintain the same dose rate) with source decay, introducing a higher positioning uncertainty in the test. From the good stability results obtained, we can infer that the linearity with the absorbed dose and with the absorbed dose rate of the PRO-DOSE system is also around 1%.

4.3. Signal-to-Noise Ratio (SNR)

The SNR is an important aspect in signal detection because it compromises the differentiation between adjacent dwell positions. As source activity decays, the signal-to-noise ratio is reduced, as is the capability to differentiate consecutive dwell positions with similar absorbed dose rates. An option in these cases would be to use two detectors as proposed by Guiral et al. [33]. However, the sensitivity of the PRO-DOSE system in terms of the SNR is excellent at the measurement distance (4 cm) from the source for all the range of RAKR. This calibration distance is larger than the separation of the detector from the source in the patient measurements, ensuring that the SNR in these cases is much higher than the values reported in the SNR section. Although Debnath et al. reported a higher SNR for their inorganic scintillator detector, the energy dependence of this type of detector is an important disadvantage in comparison with the PSD in the present study [27].

While the noise in the signal is an important parameter to differentiate consecutive dwell positions, noise in the background would be also relevant in needles with only one active position far away from the PSD. As the signal fluctuations of the PSD measured at the high-state level (signal) and at the low-state level (noise) were constant for all ranges of RAKR (variation of 1.8%), the signal noise of our detector is in practice independent of the source activity or absorbed dose rate in the geometry presented, and it is not affected by the irradiation. This result suggests that the SNR of the PRO-DOSE can be applied to distinguish either consecutive dwell positions or only one active position.

4.4. Linearity of PSD Total Counts with Absorbed Dose

Although the linearity of total counts with the absorbed dose does not directly affect dwell time measurements, it is important to keep in mind that in some applications low dwell times can be used. For example, in interstitial cervix brachytherapy applications (in which dwell times well below 10 s are common in the active needle positions) these measurements are conditioned by the acquisition frequency used. For dwell times lower than 6.4 s, to maintain a total count deviation below 2%, a higher acquisition frequency would be necessary to avoid the limitation for the sampling frequency established by the Nyquist theorem. However, as endometrial postoperative HDR treatments with vaginal cylinders use relatively high dwell times (>>6.4 s) compared to the active needle position dwell times in IC-IS cervix applications, the limitation in the linearity of PSD total counts with absorbed dose is not relevant.

4.5. Linearity of PSD Count Rate with Absorbed Dose Rate

Jorgensen et al. obtained a percent deviation of around 3% in absorbed dose linearity for their high-Z inorganic scintillator used in HDR brachytherapy [28]. The percent deviation of count rate from the predicted of our PSD detector was below 2% for all the range of source activities reported (similar to the source activity range reported by Jorgensen et al. [28]).

4.6. Precision of Dwell Time Measurements in Patient Treatments

The mean of the absolute differences between planned and measured dwell times reported by Johansen et al. was -0.02 s, while a mean of -0.003 s was obtained in the present study. According to our measurements, the standard deviation is 0.21 s, while they reported a value of only 0.06 s. Their higher acquisition frequency is probably the reason for this difference in standard deviation [25].

The dwell times measured with bigger differences (0.55 s) with respect to the planned times may be related to adjacent dwell positions with a small change in terms of count rate, which could cause a bad differentiation between dwell times. Despite these differences of the individual dwell positions, it is important to note that the maximum total treatment time difference was below 0.3% in all the patients measured. The average accuracy reported by Debnath et al. was 0.09%, while the percent deviation of all the measured dwell times in this work was below 0.01% [27].

One of the limitations of this study was the detection efficiency. From the 121 dwell positions measured in 13 cases (10%), the Ir-192 source produced an absorbed dose rate in the PSD, so similar to that in an adjacent dwell position that they could not be differentiated. The stem signal conditions the SNR, and the latter affects the differentiation between adjacent dwell positions. However, we are developing a phantom to characterise the stem signal in terms of angular and distance response to improve the results reported. Although the detection efficiency of the PSD system was only 89%, it is higher than that reported in previous studies [25].

The median dwell time differences between measured and planned dwell times in the first and last dwell position were 0.1 s and 0.060 s in our study, which coincide with results of Fonseca et al. in a recent study [34]. They described differences less than 0.05 s for all dwell positions except for the first and the last position. In the first dwell position, they observed a maximum difference of 0.150 s. This finding suggests that the remoteafterloading brachytherapy system is not correctly considering the compensation of transit time in the more distal dwell position.

The excellent linearity in count rate and total counts with dwell time of the PRO-DOSE system was replicated in the patient measurements supporting the reliability of the use of PSD equipment in clinical settings. The PRO-DOSE system could be useful as a quality assurance tool in terms of dwell time verification for brachytherapy treatments.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https: //www.mdpi.com/article/10.3390/jpm12060911/s1, Tables S1–S6: Repeatability, Tables S7–S8: Longterm Stability, Table S9: Signal-to-Noise Ratio, Table S10: Linearity of PSD total counts with absorbed dose, Table S11: Linearity of PSD count rate with absorbed dose rate, Figure S1: Linearity of PSD total counts with absorbed dose, Figure S2: Linearity of planned and measured dwell times, Figure S3: Quotient between measured and planned dwell times.

Author Contributions: Conceptualization, A.H.; methodology, A.H.; software, A.H.; validation, A.H.; formal analysis, A.H.; investigation, A.H.; resources, A.H., J.M. and L.M.; data curation, A.H.; writing—original draft preparation, A.H.; writing—review and editing, F.B., J.P.-C., L.T. and Á.R.; visualisation, A.H., F.B., J.B.-G. and R.A. supervision, Á.R. and J.P.-C.; project administration, Á.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) of Hospital Clínic of Barcelona (protocol code HCB/2018/0203).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: Joana Melo and Luis Moutinho are founders of NU-RISE and their contribution is only related to the technical support and supply of the PRO-DOSE system. None of the other authors have any conflict of interests to declare.

References

- Tanderup, K.; Kirisits, C.; Damato, A.L. Treatment delivery verification in brachytherapy: Prospects of technology innovation. Brachytherapy 2018, 17, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
- Guedea, F.; Venselaar, J.; Hoskin, P.; Hellebust, T.P.; Peiffert, D.; Londres, B.; Ventura, M.; Mazeron, J.-J.; Van Limbergen, E.; Pötter, R.; et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: Updated results. *Radiother. Oncol.* 2010, 97, 514–520. [CrossRef] [PubMed]
 SAFRON. A Newsletter on Patient Safety in Radiotherapy; IAEA: Vienna, Austria, 2017; Volume 3, pp. 1–4.
- Valentin, J. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. ICRP Publication 97. Ann ICRP 2005, 35, 1–51. [CrossRef] [PubMed]
- Tanderup, K.; Beddar, S.; Andersen, C.E.; Kertzscher, G.; Cygler, J.E. In vivo dosimetry in brachytherapy. Med. Phys. 2013, 40, 070902. [CrossRef] [PubMed]
- Kertzscher, G.; Rosenfeld, A.; Beddar, S.; Tanderup, K.; Cygler, J.E. In vivo dosimetry: Trends and prospects for brachytherapy. Br. J. Radiol. 2014, 87, 1–16. [CrossRef]

- Beaulieu, L.; Beddar, S. Review of plastic and liquid scintillation dosimetry for photon, electron, and proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, R305–R343. [CrossRef]
- Carrara, M.; Cutajar, D.; Alnaghy, S.; Espinoza, A.; Romanyukha, A.; Presilla, S.; Tenconi, C.; Cerrotta, A.; Fallai, C.; Safavi-Naeini, M.; et al. Semiconductor real-time quality assurance dosimetry in brachytherapy. *Brachytherapy* 2018, 17, 133–145. [CrossRef]
- Therriault-Proulx, F.; Briere, T.M.; Mourtada, F.; Aubin, S.; Beddar, S.; Beaulieu, L. A phantom study of an in vivo dosimetry system using plastic scintillation detectors for real-time verification of 192 Ir HDR brachytherapy. *Med. Phys.* 2011, 38, 2542–2551.
 [CrossRef]
- Bergau, P.F.L.; Schirmer, M.A.; Leha, A.; Leu, M.; Emons, G.; Hess, C.F.; Hille, A. The impact of rectal/bladder filling and applicator positioning on in vivo rectal dosimetry in vaginal cuff brachytherapy using an enhanced therapy setting. *Brachytherapy* 2019, 19, 168–175. [CrossRef]
- Belley, M.D.; Craciunescu, O.; Chang, Z.; Langloss, B.W.; Stanton, I.N.; Yoshizumi, T.T.; Therien, M.J.; Chino, J.P. Real-time dose-rate monitoring with gynecologic brachytherapy: Results of an initial clinical trial. *Brachytherapy* 2018, 17, 1023–1029. [CrossRef]
- 12. Van Gellekom, M.P.R.; Canters, R.A.M.; Dankers, F.J.W.M.; Loopstra, A.; van der Steen-Banasik, E.M.; Haverkort, M.A.D. In vivo dosimetry in gynecological applications—A feasibility study. *Brachytherapy* **2018**, *17*, 146–153. [CrossRef] [PubMed]
- Johansen, J.G.; Rylander, S.; Buus, S.; Bentzen, L.; Hokland, S.B.; Søndergaard, C.S.; With, A.K.M.; Kertzscher, G.; Tanderup, K. Time-resolved in vivo dosimetry for source tracking in brachytherapy. *Brachytherapy* 2018, 17, 122–132. [CrossRef] [PubMed]
- Beddar, A.S.; Law, S. Physics in Medicine & Biology Related content Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: II. Properties and measurements energy beam dosimetry: I. Phys. Med. Biol. 1992, 37, 1901–1913. [PubMed]
- Wootton, L.; Beddar, S. Temperature dependence of BCF plastic scintillation detectors. *Phys. Med. Biol.* 2013, 58, 2955–2967. [CrossRef] [PubMed]
- 16. Dimitriadis, A.; Patallo, I.S.; Billas, I.; Duane, S.; Nisbet, A.; Clark, C.H. Characterisation of a plastic scintillation detector to be used in a multicentre stereotactic radiosurgery dosimetry audit. *Radiat. Phys. Chem.* **2017**, *140*, 373–378. [CrossRef]
- Beddar, A.S.; Briere, T.M.; Mourtada, F.A.; Vassiliev, O.N.; Liu, H.H.; Mohan, R. Monte Carlo calculations of the absorbed dose and energy dependence of plastic scintillators. *Med. Phys.* 2005, 32, 1265–1269. [CrossRef]
- Fonseca, G.P.; Johansen, J.G.; Smith, R.L.; Beaulieu, L.; Beddar, S.; Kertzscher, G.; Verhaegen, F.; Tanderup, K. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys. Imaging Radiat. Oncol.* 2020, *16*, 1–11. [CrossRef]
- Moutinho, L.M.; Castro, I.F.C.; Peralta, L.; Abreu, M.C.; Veloso, J.F.C.A. Brachytherapy dosimeter with silicon photomultipliers. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers Detect. Assoc. Equip. 2015, 787, 358–360. [CrossRef]
- Rovirosa, A.; Ascaso, C.; Sánchez-Reyes, A.; Herreros, A.; Abellana, R.; Pahisa, J.; Lejarcegui, J.A.; Biete, A. Three or four fractions of 4–5 Gy per week in postoperative high-dose-rate brachytherapy for endometrial carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011, 81, 418–423. [CrossRef]
- Zhang, Y.; Fornes, B.; Gómez, G.; Bentoldrà, I.; Carmona, C.; Herreros, A.; Sabater, S.; Nicolás, I.; Li, Y.; Sánchez, J.; et al. Eqd2 analyses of vaginal complications in exclusive brachytherapy for postoperative endometrial carcinoma. *Cancers* 2020, 12, 3059. [CrossRef]
- Zhang, Y.; Ascaso, C.; Herreros, A.; Sánchez, J.; Sabater, S.; del Pino, M.; Li, Y.; Gómez, G.; Torné, A.; Biete, A.; et al. Postoperative endometrial carcinoma treated with external beam irradiation plus vaginal-cuff brachytherapy. Is there a dose relationship with G2 vaginal complications? *Rep. Pr. Oncol. Radiother.* 2020, 25, 227–232. [CrossRef]
- 23. Del Valle Aguilera, M.; Rovirosa, Á.; Ascaso, C.; Herreros, A.; Sánchez, J.; Garcia-Migue, J.; Cortes, S.; Agusti, E.; Camacho, C.; Zhang, Y.; et al. Late G2 vagina toxicity in post-operative endometrial carcinoma is associated with a 68 Gy dose equivalent to 2 Gy per fraction(α/β = 3 Gy) at 2cm³ of vagina. *J. Contemp. Brachyther.* **2018**, *10*, 40–46. [CrossRef] [PubMed]
- Zhang, Y.; Gomez, G.; Ascaso, C.; Herreros, A.; Fornes, B.; Mases, J.; Rochera, J.; Tagliaferri, L.; Sabater, S.; Torne, A.; et al. Preliminary results of a vaginal constraint for reducing G2 late vaginal complications after postoperative brachytherapy in endometrial cancer: A prospective analysis. *Clin. Transl. Oncol.* 2021, 24, 875–881. [CrossRef] [PubMed]
- Johansen, J.; Kertzscher, G.; Jørgensen, E.; Rylander, S.; Bentzen, L.; Hokland, S.; Søndergaard, C.; With, A.; Buus, S.; Tanderup, K. Dwell time verification in brachytherapy based on time resolved in vivo dosimetry. *Phys. Med.* 2019, 60, 156–161. [CrossRef]
- Fonseca, G.P.; Landry, G.; Reniers, B.; Hoffmann, A.; A Rubo, R.; Antunes, P.C.G.; Yoriyaz, H.; Verhaegen, F. The contribution from transit dose for 192Ir HDR brachytherapy treatments. *Phys. Med. Biol.* 2014, 59, 1831–1844. [CrossRef] [PubMed]
- Debnath, S.B.C.; Ferre, M.; Tonneau, D.; Fauquet, C.; Tallet, A.; Goncalves, A.; Darreon, J. High resolution small-scale inorganic scintillator detector: HDR brachytherapy application. *Med. Phys.* 2021, 48, 1485–1496. [CrossRef]
- Jørgensen, E.B.; Johansen, J.G.; Overgaard, J.; Piché-Meunier, D.; Tho, D.; Rosales, H.M.L.; Tanderup, K.; Beaulieu, L.; Kertzscher, G.; Beddar, S. A high-Z inorganic scintillator–based detector for time-resolved in vivo dosimetry during brachytherapy. *Med. Phys.* 2021, 48, 7382–7398. [CrossRef]
- Sahoo, N. Measurement of transit time of a remote after-loading high dose rate brachytherapy source. Med. Phys. 2001, 28, 1786–1790. [CrossRef]
- Rickey, D.W.; Sasaki, D.; Bews, J. A quality assurance tool for high-dose-rate brachytherapy. Med. Phys. 2010, 37, 2525–2532. [CrossRef]

- Menon, G.V.; Carlone, M.C.; Sloboda, R.S. Transit dose contributions to intracavitary and interstitial PDR brachytherapy treatments. *Phys. Med. Biol.* 2008, 53, 3447–3462. [CrossRef]
- Wong, T.P.Y.; Fernando, W.; Johnston, P.N.; Bubb, I.F. Transit dose of an Ir-192 high dose rate brachytherapy stepping source. *Phys. Med. Biol.* 2001, 46, 323–331. [CrossRef] [PubMed]
 Guiral, P.; Ribouton, J.; Jalade, P.; Wang, R.; Galvan, J.-M.; Lu, G.-N.; Pittet, P.; Rivoire, A.; Gindraux, L. Design and testing of a function of the statement of the
- Guiral, P.; Ribouton, J.; Jalade, P.; Wang, R.; Galvan, J.-M.; Lu, G.-N.; Pittet, P.; Rivoire, A.; Gindraux, L. Design and testing of a phantom and instrumented gynaecological applicator based on GaN dosimeter for use in high dose rate brachytherapy quality assurance. *Med. Phys.* 2016, 43, 5240–5251. [CrossRef] [PubMed]
- 34. Fonseca, G.P.; Voncken, R.; Hermans, J.; Verhaegen, F. Time-resolved QA and brachytherapy applicator commissioning: Towards the clinical implementation. *Brachytherapy* 2021, *21*, 128–137. [CrossRef] [PubMed]

ESTUDIO 2

Breve resumen estructurado del segundo artículo:

(1) Introducción: para utilizar un PSD en la práctica clínica es necesario caracterizar previamente su dependencia con la energía, la temperatura y el ángulo, así como establecer un procedimiento de calibración rápido y robusto de las sondas para IVD.

(2) Objetivos:

2.1. Desarrollar un nuevo procedimiento para obtener un factor de calibración que permita una calibración rápida y robusta de las sondas del PSD para la geometría de un maniquí compacto utilizando simulaciones de Monte Carlo.

2.2. Caracterizar la dependencia angular, con la energía y con la temperatura de un PSD.

(3) **Resultados:** el factor de calibración obtenido con una incertidumbre de ± 2.5 % permite una determinación de la dosis absorbida en agua en condiciones de dispersión total a partir de la ionización medida en un mini maniquí de PMMA. La dependencia energética del PSD obtenida fue de (2.3 ± 2.1) %. La dependencia angular azimutal medida fue (2.6 ± 3.4) %. La respuesta del PSD disminuyó en (0.19 ± 0.02) %/°C al aumentar la temperatura de la sonda del detector.

(4) Discusión: debido a la geometría cilíndrica del centelleador, era de esperar una menor dependencia angular para las medidas obtenidas en el plano axial que en el plano azimutal. Esta hipótesis se demostró con los valores medidos en ambas geometrías. Otros PSD que utilizan BCF-12 irradiados con diferentes fuentes de radiación también han mostrado dependencias negativas con la temperatura. El valor promedio de todos estos trabajos es de alrededor de -0.2 %/°C, lo cual coincide con el valor obtenido en el presente estudio.

(5) Conclusiones: la dependencia energética, angular y de temperatura del PSD son compatibles con la IVD en BQT. El procedimiento completo de calibración mediante el método presentado dura menos de 10 minutos y se puede realizar antes de cada tratamiento de BQT.



Article



Characterization of Plastic Scintillator Detector for In Vivo Dosimetry in Gynecologic Brachytherapy

Antonio Herreros ^{1,2,*}, José Pérez-Calatayud ^{3,4}, Facundo Ballester ⁵, Rosa Abellana ¹, Joana Neves ⁶, Joana Melo ⁶, Luis Moutinho ⁶, Jordi Tarrats-Rosell ², Sergi Serrano-Rueda ², Luca Tagliaferri ⁷, Elisa Placidi ^{7,†} and Angeles Rovirosa ^{1,2,8,†}

- ¹ Fonaments Clínics Department, University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; rabellana@ub.edu (R.A.); rovirosa@ub.edu or rovirosa@clinic.cat (A.R.)
- ² Radiation Oncology Department, Hospital Clínic Universitari, 08036 Barcelona, Spain; tarrats@clinic.cat (J.T.-R.); sserranor@clinic.cat (S.S.-R.)
- ³ Radiation Oncology Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, 46026 Valencia, Spain; perez_jos@gva.es
- Radiation Oncology Department, Hospital Clinica Benidorm, 3501 Alicante, Spain
- IRIMED, IIS-La Fe-Universitat de Valencia (UV), 46100 Burjassot, Spain; facundo.ballester@uv.es
- ⁶ NU-RISE S.A., PCI Creative Science Park, 3830-352 Ilhavo, Portugal; info@nu-rise.pt (J.N.); joanasmelo@nu-rise.pt (J.M.); moutinho@nu-rise.pt (L.M.)
- ⁷ Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, 00168 Rome, Italy; luca.tagliaferri@policlinicogemelli.it (L.T.); elisa.placidi@policlinicogemelli.it (E.P.)
- ⁸ Gynecologic Cancer Unit, Hospital Clínic Universitari, 08036 Barcelona, Spain
- Correspondence: herreros@ub.edu; Tel.: +34-93-2275542
- ⁺ These authors contributed equally to this work.

Abstract: (1) Background: High dose gradients and manual steps in brachytherapy treatment procedures can lead to dose errors which make the use of in vivo dosimetry (IVD) highly recommended for verifying brachytherapy treatments. A new procedure was presented to obtain a calibration factor which allows fast and robust calibration of plastic scintillation detector (PSD) probes for the geometry of a compact phantom using Monte Carlo simulations. Additionally, characterization of PSD energy, angular, and temperature dependences was performed. (2) Methods: PENELOPE/PenEasy code was used to obtain the calibration factor. To characterize the energy dependence of the PSD, the signal was measured at different radial and transversal distances. The sensitivity to the angular position was characterized in axial and azimuthal planes. (3) Results: The calibration factor obtained allows for an absorbed dose to water determination in full scatter conditions from ionization measured in a mini polymethylmethacrylate (PMMA) phantom. The energy dependence of the PSD along the radial distances obtained was $(2.3 \pm 2.1)\%$ (k = 1). The PSD response decreased by $(0.19 \pm 0.02)\%$ /°C with increasing detector probe temperature. (4) Conclusions: The energy, angular, and temperature dependence of a PSD is compatible with IVD.

Keywords: brachytherapy; in vivo dosimetry; plastic scintillator dosimeter

Citation: Herreros, A.;

Pérez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Abellana, R.; Neves, J.; Melo, J.; Moutinho, L.; Tarrats-Rosell, J.; Serrano-Rueda, S.; Tagliaferri, L.; et al. Characterization of Plastic Scintillator Detector for In Vivo Dosimetry in Gynecologic Brachytherapy. J. Pers. Med. **2024**, *14*, x. https://doi.org/10.3390/xxxxx

Academic Editor(s): Alba Fiorentino

Received: 14 February 2024 Revised: 15 March 2024 Accepted: 16 March 2024 Published: date



1. Introduction

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/license s/by/4.0/). The high dose gradients and the different manual steps in brachytherapy (also known as interventional radiotherapy) treatment procedures can lead to dosimetry errors, making the use of in vivo dosimetry (IVD) highly recommended for verifying brachytherapy treatments. Some of the causes of deviations between the planned doses and IVD are associated with anatomical variations in patients and technical brachytherapy equipment discrepancies (wrong source calibration, incorrect applicator reference distances,

J. Pers. Med. 2024, 14, x. https://doi.org/10.3390/xxxxx

www.mdpi.com/journal/jpm

swapped needle connections). Other causes of deviations correspond to uncertainties in IVD [1]. Some detector uncertainties, such as repeatability, signal-to-noise ratio, linearity, and precision of dwell time measurements in patient treatments, were reported in relation to a plastic scintillator detector (PSD) for brachytherapy IVD in a previous study [2]. There are also other important issues, such as detector calibration and its energy, temperature, and angular dependence, that need to be characterized for use in routine clinical practice.

Calibration of an IVD should be performed by cross-comparison with some conveniently calibrated detector for the type of source used [3,4]. One option would be indirect calibration of the absorbed dose in water from the air kerma strength value obtained by a calibrated well chamber or by an in-air-calibrated Farmer ionization chamber [5]. Once the reference air kerma rate (RAKR) is obtained according to the AAPM Task Group n° 43 (TG43) methodology [6], using the consensus data [7], the absorbed dose rate in water can be obtained.

Another more direct option with less uncertainty would be intercomparison of the detector with an ionization chamber calibrated directly in an absorbed dose to water. However, this method has two important drawbacks. First, there are no accredited laboratories that offer absorbed dose to water calibration of the usual ionization chambers in the quality of Ir-192, the most widespread radioisotope worldwide in remote afterloading systems. Second, although the scattering conditions of the different factors of the AAPM TG43 correspond to a water sphere with a radius of 40 cm, the use of a large water scanning phantom for this purpose in routine clinical practice is not always practical, for example if a check of the calibration factor just before each brachytherapy procedure is needed. To solve both difficulties, a small polymethylmethacrylate (PMMA) phantom was designed and manufactured to calibrate an in vivo detector quickly and robustly in high dose rate (HDR) brachytherapy with a Farmer ionization chamber. To this end, it was necessary to obtain the corresponding factors in AAPM TG-43 using Monte Carlo simulations and to convert the ionization, produced by an Ir-192 source measured in the designed PMMA mini-phantom geometries with a cobalt-calibrated Farmer ionization chamber, into water-absorbed dose values in full scatter geometry.

The present study is innovative because a quality factor for Ir-192 HDR brachytherapy in non-reference AAPM TG43 conditions was obtained in the geometry of a compact PMMA cylindrical phantom (10 cm × 10 cm).

Polystyrene and an organic fluor made of long aromatic hydrocarbons are the constituents of a PSD. At megavoltage photon energies, these molecules absorb ionizing radiation in a similar way to water. For this reason, these types of scintillators are commonly considered to be tissue-equivalent ionizing radiation detectors in high-energy spectra [8]. However, this assumption must be verified in a spatial varying spectrum, such as that of Ir-192, which can lead to variations in detector response relative to water, defined as the energy dependence of the detector. To test the energy dependence of a PSD, an awayalong dose rate table measured with the detector was acquired and compared to the goldstandard absorbed dose rate table from AAPM report 229 [7]. The present study includes this comparison, which to the best of our knowledge has not yet been published for a PSD.

The variation in the response of a detector with the radiation incidence angle is known as the angular dependence of the dosimeter. Scintillation detectors exhibit some angular dependence due to their length–diameter ratio and manufacturing imperfections, such as optical fiber–scintillator gluing. Increasing the length of the scintillator increases the active volume and, consequently, the signal detected, but it penalizes the angular dependence. Thus, a compromise for the length of the scintillator must be found between the collected signal and the angular dependence of the PSD [9]. In a detector with a cylindrical symmetry, such as the PSD of the present study, two principal planes were defined for specifying the angular dependence – the axial plane, which cuts the cylindrical scintillator perpendicular to its axis, and the azimuthal plane, which contains the axis of the cylindrical scintillator. PSDs are assumed to have low axial and azimuthal angular dependence if the ratio of length to diameter is below 5:1 [9] in comparison with other types

of detectors, such as inorganic scintillators [10,11], MOSFET [12], or diodes [13]. However, the high dispersion of values for PSDs reported in the bibliography both in the axial plane (range 0.3–5%) [14–17] and the azimuthal plane (range 0.6–97%) [9,15,16,18] suggests that precise characterization of this angular dependence is recommended for clinical dosimetry.

Despite the low temperature dependence of PSDs [9], it is known that the PSD signal in the case of BCF-12 decreases linearly with increasing temperature [15–17,19–22]. All these studies used kilovoltage, megavoltage, or Co-60 sources of radiation, but BCF-12 PSD temperature dependence has not yet been reported under Ir-192 HDR source irradiations. From the work of Wootton et al. [20] we know that the generation of Cerenkov light is temperature independent. However, optical coupling (gluing) between the PSD and the optical fiber has some temperature dependence that should be verified in each new detector. In the present study, we investigated the temperature dependence of a BCF-12 PSD coupled to a 1.5 m optical fiber probe with Ir-192 HDR irradiation.

The purpose of this study was to obtain a fast and robust calibration procedure of PSD probes for brachytherapy IVD, and correction factors for the angular, energy, and temperature dependences of the detector.

2. Materials and Methods

2.1. Equipment

The equipment used in this work was the prototype PRO-DOSE version 2020 (NU-RISE, Ilhavo, Portugal) IVD system that incorporates an organic scintillator, BCF-12 (Saint Gobain Crystals, Paris, France), with a length of 2 mm attached to a 1.5 m long PMMA optical fiber with a core diameter of 0.5 mm. The core of the PSD is synthesized with polystyrene and fluorescent dopants, and the cladding is made of PMMA. Signal processing and analysis was described in a previous work [2]. The phantom measurements were carried out in a 10 cm × 10 cm cylindric PMMA phantom. The phantom has 4 holes located in the phantom periphery for Ir-192 source insertion using needles with an internal diameter of 1.22 mm at 4 cm from the phantom axis and one central accessory to insert the PSD probe or the PMMA Farmer ionization chamber model 30013 (PTW, Freiburg, Germany).

2.2. Monte Carlo Simulations and Experimental Validation

The computer code used for the Monte Carlo simulations is the PENELOPE/PenEasy [23]. Absorbed dose to water, polystyrene, and air (i.e., Dw, Dpol, and Dair, respectively) were computed using an Ir-192 source model [24] in two geometries: the 10 cm imes 10 cm cylindrical PMMA phantom and a water sphere with a radius of 40 cm [6,25] (full scatter conditions) to obtain the kow quality factor through International Atomic Energy Agency Technical Report Series (IAEA TRS)-398 formalism [26]. The obtained factor allows for absorbed dose to water determination in full scatter conditions from the ionization measured in the PMMA phantom. Dair simulations were performed with a model [27] of the PTW PMMA Farmer ionization chamber from the data provided by the manufacturer, averaging the absorbed dose in the air cavity (Figure 1a). To obtain Dar, a dry air density of 1.205 mg/cm³ was used for the standard temperature of 20 °C and an atmospheric pressure of 101.325 kPa, as recommended in Supplement 2 of the 2004 update of the AAPM TG No. 43 Report [6]. The composition as a percentage of dry air mass recommended is 75.527% N, 23.178% O, 1.283% Ar, and 0.012% C, although it differs slightly from what is recommended in report International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 90 [28]. Dw values were obtained by substitution of the Farmer chamber by using a small water volume as the detector material, with a volume with the same geometry as the PSD (Figure 1b). The density of degassed liquid water used was 0.998 g/cm3 at 20 °C. There is no difference in density compared to the corresponding 22 °C value [7]. The Ir-192 spectrum was obtained from the National Nuclear Data Center [29]. The variance reduction technique used was "interaction forcing" (IF = 200), which allows for a
considerable reduction in the calculation time. This technique generates forced interactions along the particle path. To compensate for this excess probability of interaction, the average free path is proportionally reduced, and an appropriate statistical weight is assigned to any secondary particle or energy loss resulting from those interactions.

The cut-off energy was 1 keV for electrons in the detector volume and 10 keV in the rest of the phantom. For the transport of photons, the cut-off energy was 1 keV in all volumes. To optimize the simulations, an additional 8.4 cm³ ellipsoid external to the detector was generated. The size of this ellipsoid was selected so that the secondary electrons generated outside the volume did not reach the detector. Only particles of that volume were used for the transport of radiation in the detector (Table 1).

Topic	Item	Data	
Software	Code, version/	PENELOPE/PenEasy [23]	
	release date	25 March 2020	
Hardware	CPU model	Intel Core i7-7700	
	CPU time	8.7×10^6 s for $D_{pol}^{full scatter}$	
		4.3×10^6 s for $D_{pol}^{PMMA phantom}$	
		$6.6 \times 10^6 \text{ s for } D_w^{full scatter}$	
		3.8×10^6 s for $D_w^{PMMA phantom}$	
		5.1×10^6 s for $D_{sin}^{full scatter}$	
		2.7×10^{7} s for $D_{air}^{PMMA phantom}$	
Geometry	Geometry 1	10 cm × 10 cm cylindrical PMMA phantom	
·	Geometry 2	Water sphere of radius 40 cm [25]	
	PSD	0.5 mm diameter, 2 mm length	
	Farmer chamber	Data provided by the manufacturer [27]	
Materials	Air composition 1	75.527% N, 23.178% O, 1.283% Ar, 0.012% C	
	Air density ²	1.205 mg/cm³ was used for the standard temperature of 20 °C	
		and an atmospheric pressure of 101.325 kPa	
	Water density ³	Degassed liquid water $\rho = 0.998$ g/cm ³ at 20 °C	
	Farmer chamber	Data provided by the manufacturer [27]	
Source	Ir-192 source	Model used and parameter values [24]	
	Ir-192 spectrum	National Nuclear Data Center (NNDC) [29]	
Physics and transport	Electrons' cut-off	1 keV in the detector volume	
	energy	and 10 keV in the rest of the phantom.	
	Photons' cut-off	1 keV in all volumes	
	energy		
	Optimization ⁴	8.4 cm ³ ellipsoid external to the detector	
	Variance reduction tech-	Interaction forcing $IF = 200$	
	nique ⁵		
Scoring	Scored quantities	Energy deposited per history in the detector (eV/history)	
	Number of histories 6	$\sim 3 \cdot \times 10^{11}$ s histories	
	¹ It differs slightly from th for the 2004 update of the compared to the correspon- ellipsoid external to the d ondary electrons generate updatume ware used for the	e recommended in report ICRU 90 [28]. ² Recommended in supplement 2 AAPM Task Group No. 43 Report [6]. ³ There is no difference in density nding 22 °C value [7]. ⁴ To optimize the simulations, an additional 8.4 cm ³ etector was generated. The size of the same was selected so that the sec- ed outside the volume did not reach the detector. Only particles in that transport of radiation in the detector. ⁵ It allows to us radice the volume	
	tion time work document to be an apport of radiation in the detector. The above to us feddle the takular		

Table 1. This table is a summary of the Monte Carlo methods used.

tion time considerably. This technique generates forced interactions along the particle path. To compensate for this excess probability of interaction, the average free path is proportionally reduced, and an appropriate statistical weight is assigned to any secondary particle or energy loss resulting from those interactions. 6 The number of histories was the minimum number necessary to achieve an uncertainty under 1%.

Experimental validations of the Monte Carlo Dair ratios obtained were performed with a PMMA ionization chamber in the PMMA phantom and under saturated scattering conditions in an RFA 300 water scanning phantom model (Scanditronix, Uppsala, Sweden) with a positioning accessory replicating the geometry of the mentioned PMMA phantom. For a radial distance of 4 cm from the radioactive source, the scattering differences between a water scanning phantom and the 40 cm radius sphere are negligible [25]. Stainless steel metal needles (AISI 316) 5F (ELEKTA, Veenendaal, The Netherlands) with an internal diameter of (1.22 ± 0.03) mm were used in the PMMA phantom. For the measurements in the water scanning phantom, 4F ProGuide needles with an internal diameter of 1.1 mm were used. The Farmer ionization chamber, connected to a PTW UNIDOS E electrometer, was used for the ionization measurements from irradiations performed with the Ir-192 microSelectron HDR v2 source installed in afterloader microSelectron v3 Digital (ELEKTA, Veenendaal, The Netherlands).

Additional absorbed dose Monte Carlo simulations were conducted in a polystyrene cylinder with the same dimensions as the PSD of the present work (0.5 mm diameter by 2 mm length) in order to compare the experimental measurements in both types of phantoms.





2.3. Away-Along Table

The spatial sensitivity of the detector around the brachytherapy Ir-192 source is conditioned by the energy dependence of the PSD, because the spectrum varies at different distances from the source and at varying angular positions relative to source axis due to anisotropy. To characterize this, the signal of the detector was measured at different radial and transversal distances from the effective point of measurement of the PSD to the center of the Ir-192 source using a PMMA phantom submerged in a water scanning phantom. The PMMA phantom has two identical circular plates with holes drilled each centimeter from its central axis to a distance of r = 6 cm. The drilled holes allow the vertical insertion of 294 mm plastic 4F Proguide needles (ELEKTA, Veenendaal, The Netherlands) to project the Ir-192 source at different vertical positions ranging between z = -7 cm and z = +7 cm.

Although metallic needles are more robust than plastic catheters, they have two major drawbacks. First, they are supplied with shorter lengths, which limits the level of water above the needle to achieve full scatter. Second, they are not optimal to characterize the away-along table, because the attenuation produced depends on the obliquity of the irradiation, and its theoretical correction in the Ir-192 spectrum is complicated.

An additional plastic needle parallel to the afterloader connected needles was positioned in the axis of the phantom to insert the PSD probe or a dummy probe (a probe without a scintillator). The Ir-192 source reference distance and its central dwell position were calculated to coincide with the height of the effective point of the scintillator, defined as z = 0. The dummy probe measurements are needed to correct the signal from the stem effect, caused by the emission of Cherenkov radiation and the fluorescence light generated in the PMMA optical fiber, because irradiations at different radial and vertical distances generate distinct stem effect signals.

2.4. Angular Dependence

The sensitivity of the detector to the angular position of a brachytherapy source at 6 cm from the center of the PSD was characterized in the axial and azimuthal planes measuring the signal of the detector as a function of the angle from 30° to 330° in 20° steps in the axial and the azimuthal planes using a PMMA phantom submerged in a water scanning phantom. The PMMA phantom has two identical circular plates with holes drilled at 6 cm from its central axis every 20° to vertically insert 294 mm plastic 4F Proguide needles (ELEKTA, Veenendaal, The Netherlands) to project the Ir-192 source. For the axial dependence measurements, another plastic needle parallel to the peripherical needles was positioned in the axis of the phantom to insert the PSD probe. For the azimuthal dependence measurements, an additional disc plate was drilled to insert a horizontal needle for the PSD probe or a dummy probe. The needles inserted in each of the channels are perpendicular to this plate. The reason for repeating the measurements in the azimuthal setup using a dummy probe is to correct the signal from the stem effect, because irradiations at different angles generate distinct stem signals, unlike in the axial set-up. The Ir-192 source reference distance and its dwell position were calculated to coincide with the height of the effective point of the scintillator in both cases.

2.5. Temperature Dependence

All the irradiations to characterize the temperature dependence of the PSD were carried out at a controlled room temperature of (25 ± 1) °C. During the complete interval of irradiations (2 h) the RAKR of the source varied less than 0.1%. The measurements were performed by irradiating the scintillator and probe at a practically constant dose rate while varying the temperature in the range from 15 °C to 40 °C and registering the signal of the PSD with the associated software of the PRO-DOSE equipment.

To control the heating of the water, a hotplate (model LKTC-B1-T; Vevor, Rancho Cucamonga, CA, USA) with a temperature sensor was used. This hotplate includes a magnetic stirring device to homogenize the temperature of the water. Water temperature was measured with two calibrated thermometers (reader: model HD 2107.1, sensor: TP472 LO, Delta OHM, Italy) at two heights in the beaker: one (T_{sup}) with a sensor 1 cm above the effective point of the PSD and another (T_{inf}) at 1 cm below to obtain the most accurate assessment of the PSD temperature. The thermometers were calibrated in a secondary standard laboratory in the range 15–40 °C, in 5 °C steps, and the maximum deviation obtained was 0.04 °C, with an expanded uncertainty (k = 2) of 0.09 °C.

Sets of five irradiations were carried out for each temperature at 5 °C steps within the interval [15 °C, 40 °C]. First, the hotplate setting was adjusted to bring the water to the desired temperature. Before each irradiation set, the water temperature was kept constant for an additional 10 min after stabilization, enabling the PSD to reach thermal equilibrium with the water. After that, the PSD probe was irradiated. The temperature was measured with both thermometers immediately before and after each set of five irradiations. The values were averaged to obtain $T_{initial}$ and T_{final} , respectively. Finally, for each set of irradiations the temperature was considered as the mean of $T_{initial}$ and T_{final} .

Assuming a linear variation with temperature in the PSD signal, S(T), the measured values can be adjusted to a simple linear equation, as follows:

$$\frac{S(T)}{S(T_0)} = 1 + a \cdot (T - T_0) \tag{1}$$

where T_0 corresponds to a temperature of 25 °C (the usual room temperature), and S_0 is the mean signal obtained at this temperature value.

The estimated slope "*a*" and its uncertainty can be expressed as follows: $(a \pm u_T)\%/^{\circ}C$, where u_T is the combined total uncertainty of Type A and Type B uncertainties (k = 1).

2.6. Uncertainties

We derived Type A uncertainties from the standard deviation of a set of measurements. Each measurement was repeated at least three times. Type B uncertainties include electrometer uncertainties stated in a device's calibration certificate. In specific tests, such as the study of the temperature, we accounted for additional Type B uncertainties, including the uncertainty in the temperature measurement. The uncertainty in the temperature measurements was calculated according to international recommendations [30] as the quadratic sum of Type A and Type B uncertainties. Type B uncertainty includes (a) the thermometer calibration uncertainty and (b) the fact that temperature was measured only before and after irradiations: $T_{initial}$ and T_{final} , respectively. Assuming a uniform probability density function, the uncertainty is the interval amplitude divided by $\sqrt{12}$:

$$u_T = \frac{T_{initial} - T_{final}}{\sqrt{12}} \tag{2}$$

2.6.1. Monte Carlo Uncertainties

In all simulations, a sufficient number of histories were used to obtain a statistical uncertainty value in the detector material of below 1%. Table 2 summarizes the estimated uncertainties of the Monte Carlo simulations.

Table 2. Estimated uncertainties (k = 1) of the Monte Carlo PENELOPE/PenEasy simulations.

	Relative Propagated Uncertainty	
Uncertainty Component	Type A [%]	Type B [%]
$(s_{w,air} \cdot p \cdot W_{air})_{Co-60}$	-	0.8
Clinic Monte Carlo ²	-	1.6
Phantom composition, density ³	-	0.6
Materials' cross-sections ⁴	-	0.1
Total combined uncertainty	19%	

¹ From IAEA report TRS-398 [26].² From Granero D et al. 2011, Medical Physics [31].³ From Reed J-L et al. 2014 Brachytherapy [32].⁴ From Andreo P et al. 2012 Phys Med Biol [33].

2.6.2. Experimental Uncertainties

Experimental uncertainties of the Farmer chamber ionization measurements have been detailed in Table 3.

Relative Propagated Uncertainty	
Type A [%]	Type B [%]
-	0.6
	0.1
0.5	-
-	0.2
	1.6
-	1.0
2.1%	
	Relative Prop Type A [%] - - 0.5 - - - -

¹ Obtained from PTW calibration certificates.

3. Results

3.1. Monte Carlo Simulations and Experimental Validation

IAEA TRS 398 formalism [26] gives the following expression for the factor k_{Q,Q_0} :

$$k_{Q,Q_0} = \frac{(s_{w,air})_Q \cdot (W_{air})_Q \cdot p_Q}{(s_{w,air})_{Q_0} \cdot (W_{air})_{Q_0} \cdot p_{Q_0}}$$
(3)

The mean energy expended in air per ion pair formed (W_{air}) can be considered similar in both qualities [28] (p. 40). Assuming that the Bragg–Gray principle is valid, the absorbed dose in water (D_{w,Q_0}) is related to the mean absorbed dose in the air of the chamber cavity (D_{air,Q_0}^{mean}) :

$$D_{w,Q_0} = D^{mean}_{air,Q_0} \cdot (s_{w,air})_{Q_0} \cdot p_{Q_0}$$
(4)

And the same holds for any other quality *Q*:

$$D_{w,Q} = D^{mean}_{air,Q} \cdot (s_{w,air})_Q \cdot p_Q \tag{5}$$

Substituting both equations in Equation (3) yields the following:

$$k_{Q,Q_0} = \frac{D_{w,Q/D}mean_{air,Q}}{D_{w,Q_0/D}mean_{air,Q_0}} \tag{6}$$

Following IAEA TRS 398 formalism [26], the absorbed dose to water in the PMMA phantom using an Ir-192 source can be obtained from the following Equation (7):

$$D_{w,lr-192}^{PMMA \ phantom} = N_{D,w,Co-60} \cdot M^{PMMA \ phantom} \cdot k_{lr-192}^{PMMMA \ phantom}$$
(7)

where $N_{D,w,Co-60}$ is the Farmer chamber Co-60 calibration factor, $M^{PMMA \ phantom}$ is the temperature and pressure corrected ionization measured in the PMMA phantom, and the $k_{Pr-192}^{PMMMA \ phantom}$ factor can be estimated by the Monte Carlo (Equation (6)) from the following:

$$k_{Ir-192}^{PMMA \, phantom} = \frac{\left(D_w/D^{mean}_{air}\right)_{Ir-192}^{PMMA \, phantom}}{\left(D_w/D^{mean}_{air}\right)_{Co-60}^{IAEA \, TRS 398 \, geometry}}$$
(8)

To compare IVD measurements with treatment planning system (TPS)-calculated values following AAPM TG-43, the quantity of interest is not $D_{w,lr-192}^{PMMAphantom}$, but $D_{w,lr-192}^{fullscatter}$, because we want to measure ionization in the PMMA mini-phantom, but we want the absorbed dose in the full scatter geometry of AAPM TG-43. Using a new factor *F*:

$$D_{w,lr-192}^{full \ scatter} = N_{D,w,Co-60} \cdot M^{PMMA \ phantom} \cdot F \tag{9}$$

F can be solved from Equations (7)–(9), as follows:

$$F = \frac{\left(D_w^{full \, scatter} / D^{mean}_{air} \right)_{Ir-192}}{\left(D_w / D^{mean}_{air}\right)_{Co-60}}$$
(10)

In this work, the denominator ratio $(D_w/D_{air})_{Co-60}^{IAEA\,TRS\,398\,geometry}$ has not been simulated; it was obtained directly from IAEA TRS 398 [26] for the PTW PMMA Farmer ionization chamber, as follows: $[s_{w,air}]_{Q_0} \cdot p_{Q_0} = 1.112$.

The Monte Carlo obtained factor was $F = 1.103 \pm 2.5\%$ (k = 1). PENELOPE/PenEasy physics (Clinic Monte Carlo) dominates the Monte Carlo component uncertainty, while the contribution of the source positioning inside the needles is the highest uncertainty in the experimental measurements with the PTW Farmer chamber, as indicated in Tables 2 and 3.

As shown in Table 4, the assumed statement that polystyrene can be considered as water equivalent (in the sense that its absorption and scattering properties are similar) is an approximation with a difference of around 2% in Ir-192 spectra at 4 cm for both ratios.

Table 4. Monte Carlo simulation ratios in both geometries and their experimental validation with coverage factor k = 1.

Ratio	Monte Carlo Result ¹	Experimental Validation
$D_{pol}^{full scatter} / D_{pol}^{PMMA phantom}$	$1.075 \pm 2.4\%$	$1.084 \pm 2.1\%$ ²
$D_w^{full scatter} / D_w^{PMMA phantom}$	$1.096 \pm 2.4\%$ ³	-
$D_{air}^{full scatter} / D_{air}^{PMMA phantom}$	$1.086 \pm 2.4\%$ ⁴	$1.106 \pm 2.9\%$ ⁵
and here a second	14 N 1997	The second of the second

¹ The uncertainty was obtained from Table 2 components excluding $(s_{w,atr} \cdot p \cdot W_{atr})_{Co-60}$. For the three ratios, the uncertainties corresponding to the phantom composition, density, and materials' cross-sections are considered the same. ² Only the Type A uncertainty component was considered based on 10 consecutive acquisitions. ³ This result was obtained in the same conditions as the polystyrene ratio except for the detector material: water instead polystyrene. ⁴ This Monte Carlo ratio was obtained from the mean absorbed dose in the sensitive volume of air of the Farmer model in both phantoms. ⁵ This experimental ratio was obtained from a series of ten measurements in the water scanning phantom and in the PMMA phantom.

The discrepancies between the measured ionization ratio and Monte Carlo D_{air} ratios from Table 4 in both geometries are within their experimental and Monte Carlo uncertainties. Monte Carlo uncertainties include material composition, mass–energy absorption coefficients, and tally statistics. The Farmer measurement uncertainties considered are phantom hole drilling accuracy, source positioning, measurement reproducibility, and $N_{D,w,Co-60}$ calibration by the standard laboratory.

3.2. Away-Along Table

After processing the detected signals, including subtraction of the stem effect and RAKR correction, the values were compared with the consensus away-along absorbed dose rate table of the microSelectron HDR v2 source of AAPM report 229 and plotted in Figure 2. The PSD count rate detected was normalized to the value of the AAPM report at 4 cm. The steep gradient of the absorbed dose rate near the source is associated with a higher uncertainty in the signal of the detector. The error bars include the uncertainty in (a) longitudinal source dwell positioning, (b) lateral displacement of the source inside the 4F catheter, and (c) noise-to-signal variation with distance. The latter is the dominating contribution to uncertainty at larger distances, while the longitudinal positioning of the source is the most relevant factor close to the source. The measured values obtained deviate from the expected absorbed dose rate by $(2.7 \pm 2.5)\%$ (k = 1) across the published absorbed dose rate table [7]. In the z-axis profiles, the maximum percentage difference corresponded to short radial distances and was below 6.5%. Along the radial distances, in the z-origin (z = 0), the mean and standard deviation of the percentage difference was $(2.3 \pm 2.1)\%$ (k = 1).



Figure 2. Comparison of the signals detected with the consensus away-along absorbed dose rate table of the microSelectron HDR v2 source of the AAPM report 229 [7]. The crosses represent the mentioned published data and the circles the measured data. Error bars represent the uncertainty. Magnifications of some parts of the comparisons are included to better visualize the data. (A) shows the comparison in the perpendicular axis of the source (z = 0). (B–D) show the comparison at different radial distances from the source in the z-axis.

3.3. Angular Dependence

A radar diagram of the azimuthal angular dependence is shown in Figure 3. It is evident that at angles near the PSD or dummy probes, the stem effect is considerable. To remove this contribution, the subtraction of both signals has also been represented. Taking this correction into account, the mean percent response variation for angles from 30° up to 330° was (2.6 ± 3.4)% (k = 1). Signal acquisitions were repeated three times for each angle. The RAKR of the Ir-192 source ($38.3 \text{ mGym}^2h^{-1}$) varied less than 0.2% during the measurements, and, thus, no decay correction was applied to the signals obtained.

The response of the dosimeter in the axial plane for angles from 30° up to 330° was $(1.9 \pm 2.4)\%$ (k = 1). The RAKR of the Ir-192 source corresponding to the measurements in the axial set-up was 42.0 mGym²h⁻¹. The source could be positioned to an accuracy of 1.0 mm. An uncertainty of 1.0 mm in source positioning would result in less than a 0.1% change in signal at the distance of 60 mm used in the axial angular dependence study.



Figure 3. Radar diagram showing the azimuthal angular dependence of the detector. PSD and dummy probe signal are expressed in count rate per 100 ms. The subtraction of the stem effect is also shown.

3.4. Temperature Dependence

The PSD response decreased with increasing detector probe temperature, as shown in Figure 4. A (0.19 \pm 0.02)%/°C (a = -0.0019 \pm 0.0002) decrease was observed when the water temperature was increased from 15 °C to 40 °C.



PSD Temperature dependence

Figure 4. Temperature dependence of the BCF-12 PSD. The points represent the response of the detector normalized to 25 $^{\circ}$ C. The data show an excellent linear behavior. The correlation coefficient,

13 of 16

the intercept, and the slope of the fit are shown at the top right in the graph. The error bars in both axes indicate the uncertainty with a coverage factor of k = 1.

The detector temperature response shows a decrease of $(-2.28 \pm 0.24)\%$ between measurements at room temperature (25 °C) and body temperature (37 °C).

4. Discussion

4.1. Monte Carlo Simulations and Experimental Validation

Instead of using an indirect calibration using air kerma strength, S_k , to determine the absorbed dose to water, D_w , transference through AAPM TG43 formalism, a faster, more robust, and direct D_w determination procedure was developed for PSD calibration. This is a new method, which to the best of our knowledge has not yet been described previously for in vivo detector calibration. The main advantage of this small PMMA phantom procedure is that PSD calibration can be performed without using the water scanning phantom, optimizing time resources. The full procedure takes less than 10 min and can be performed before each brachytherapy treatment.

4.2. Away-Along Table

Based on the away-along table comparison, the use of the PSD for IVD requires low energy-dependent correction factors. The obtained differences $(2.3 \pm 2.1)\%$ (k = 1) in this study are much lower than the deviations reported with an inorganic scintillator detector by another group [34] in Ir-192, which obtained deviations of $(5.2 \pm 4.7)\%$ (k = 1). The percentage differences (8.6%) obtained with microMOSFET detectors by Ruiz-Arrebola et al. [12] are also much higher than the values obtained with PSD in this work. The energydependence corrections needed for a ZnSe:O crystal reported by Jørgensen et al. [35], in which the energy dependence changed by 50% from 20 to 40 mm, are also much higher than the values obtained in the present study. These results corroborate the idea that the energy dependence behavior of the PSD is compatible with IVD for HDR brachytherapy.

4.3. Angular Dependence

A smaller angular dependence was expected for measurements obtained by irradiations around the PSD in the axial plane rather than in the azimuthal plane, due to the cylindrical geometry of the scintillator. This hypothesis was demonstrated with the values measured in both set-ups. The small axial angular dependence is related to the assembly of the PSD, because it is a complex task to achieve perfect alignment of the scintillator and the optical fiber in the gluing process. The angular dependence of the PSD probe in the azimuthal plane showed an increasing signal when irradiated at angles near the optical fiber probe (10° and 350° angles, and to a lesser extent 30° and 330° angles) due to a higher stem effect. On the other hand, the signal of the PSD was similar for irradiations coming from the distal tip of the scintillator (170° and 190° angles) to measurements at angles from 50° to 310°.

The azimuthal angular dependence of the PSD could be reduced by shortening the length of the scintillator at the expense of a reduction in the signal. The characterization with an Ir-192 source of the azimuthal angular dependence of the BCF-12 scintillator used in this study showed values very similar to the results obtained by other authors [15,18] considering the measurement uncertainties. The axial angular dependence obtained with our detector was also similar to the recent values reported by another group [14]. This is the first time that angular dependence deviations were reported for both axial and azimuthal set-ups with Ir-192 source irradiations.

4.4. Temperature Dependence

This study shows that the PSD shows a temperature dependence of (–0.19 \pm 0.02)%/°C, making the application of a correcting factor necessary for IVD. PSDs are

usually calibrated at room temperature (25 °C) and then used for IVD at 37 °C. The detector will have a signal (2.28 \pm 0.24)% lower than the planned one if not corrected for temperature dependence. As stated by Wootton et al., with measurements with pairs of PSDs, the temperature dependence for PSDs built with similar scintillating fibers is nearly identical [20]. Therefore, we can assume that the temperature dependence of one BCF-12 PSD is a good estimate of a set of PSDs if a uniform procedure of PSD manufacturing is respected [10].

Other PSDs using BCF-12 irradiated with different sources of radiation have also shown negative temperature dependencies of -0.15%/°C (50 kVp) [19], -0.09%/°C (Co-60) [20], -0.225%/°C (6 MV, 15 MV) [17], -0.263%/°C (50–150 kVp) [21], -0.25%/°C (6 MV, 10 MV, 15 MV, Co-60) [16], -0.18%/°C (6 MV) [22], and -0.18%/°C (6 MV FFF) [15]. The mean value of all these works is around -0.2%/°C, which coincides with the value obtained in the present work considering the associated uncertainty. An alternative to PSD, high-Z inorganic detectors, show a much higher temperature dependence of -1.4%/°C [35].

Manual correction for the difference between calibration and patient temperatures for IVD is straightforward using the data from Figure 4 with which a correction factor can be determined and applied to the calibration coefficient of the detector. Once the corrected calibration factor is applied, if the patient of the in vivo measurement has a slightly different temperature from normothermia, the low temperature dependence of BCF-12 PSD assures a negligible modification of the correction factor. For example, a variation of 1 °C in the patient temperature would result in a variation of $\pm 0.2\%$, which is perfectly assumable. The strength of the method used for temperature dependence measurements in this study was that two temperature sensors were used, one above the PSD and one below, to better characterize the temperature of the PSD.

For in vivo gynecologic brachytherapy applications, a single correction factor or calibration for normothermia of ~37 °C should be sufficient [36]. Rectal temperature can be considered similar to that of the vagina. The rectal temperature of a healthy adult woman has a standard deviation (SD) of 0.36 °C. Considering two SDs, we could assume that the vaginal temperature of any patient is ~37 °C with a 0.7 °C uncertainty (k=2). Based on our results, for PSD temperature dependence, this uncertainty would translate into an uncertainty of <0.2% in signal for BCF-12. This value is considerably smaller than other uncertainties that might be encountered in IVD (for example, uncertainty in the detector location due to the difficulty of reproducibly, placement, or calibration factor uncertainties).

One limitation of the present study is the high experimental positioning uncertainty of the source in the catheter at short distances between the detector probe and the Ir-192 source in the tests of energy and angular dependence. The source could be positioned at an accuracy of 1.0 mm by the afterloader. However, we have to assume another ± 1 mm uncertainty in catheter connection to the transfer tube. In the case of the energy dependence measurements, at short distances this uncertainty translates into large absorbed dose rate uncertainties, as can be observed in Figure 2.

5. Conclusions

The present PSD was evaluated in various set-ups to characterize its performance. The results show promising results as compared with the published data, and the dependencies to all parameters investigated were reported. This study demonstrates that when used with robust calibration and corrected for the energy, angular, and temperature dependence factors, the PSD constitutes an excellent dosimeter compatible with IVD in brachytherapy.

Author Contributions: Conceptualization, A.H.; methodology, A.H.; software, A.H., J.M., J.T.-R., J.N., and L.M.; validation, A.H., S.S.-R., and J.T.-R.; formal analysis, A.H. and J.T.-R.; investigation, A.H.; resources, A.H., L.M., and J.N.; data curation, A.H. and J.T.-R.; writing—original draft preparation, A.H.; writing—review and editing, A.H., J.P.-C., F.B., L.T., E.P., and Á.R.; visualization, A.H.

and R.A.; supervision, Á.R. and J.P.-C.; project administration, Á.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available upon request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: Joana Melo and Luis Moutinho are founders of NU-RISE, and their contribution is only related to the technical support and supply of the PRO-DOSE system. None of the other authors have any conflicts of interests to declare.

References

- Fonseca, G.P.; Johansen, J.G.; Smith, R.L.; Beaulieu, L.; Beddar, S.; Kertzscher, G.; Verhaegen, F.; Tanderup, K. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. *Phys. Imaging Radiat.* Oncol. 2020, 16, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.phro.2020.09.002.
- Herreros, A.; Pérez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Barrera-Gómez, J.; Abellana, R.; Melo, J.; Moutinho, L.; Tagliaferri, L.; Rovirosa, . In Vivo Verification of Treatment Source Dwell Times in Brachytherapy of Postoperative Endometrial Carcinoma: A Feasibility Study. J. Pers. Med. 2022, 12, 911. https://doi.org/10.3390/jpm12060911.
- Belley, M.D.; Craciunescu, O.; Chang, Z.; Langloss, B.W.; Stanton, I.N.; Yoshizumi, T.T.; Therien, M.J.; Chino, J.P. Real-time dose-rate monitoring with gynecologic brachytherapy: Results of an initial clinical trial. *Brachytherapy* 2018, 17, 1023–1029. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2018.07.014.
- Rosales, H.M.L.; Duguay-Drouin, P.; Archambault, L.; Beddar, S.; Beaulieu, L. Optimization of a multipoint plastic scintillator dosimeter for high dose rate brachytherapy. *Med. Phys.* 2019, 46, 2412–2421. https://doi.org/10.1002/mp.13498.
- Perez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Tedgren, Å.C.; DeWerd, L.A.; Papagiannis, P.; Rivard, M.J.; Siebert, F.-A.; Vijande, J. GEC-ESTRO ACROP recommendations on calibration and traceability of HE HDR-PDR photon-emitting brachytherapy sources at the hospital level. *Radiother. Oncol.* 2022, 176, 108–117. https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.09.012.
- Rivard, M.J.; Ballester, F.; Butler, W.M.; DeWerd, L.A.; Ibbott, G.S.; Meigooni, A.S.; Melhus, C.S.; Mitch, M.G.; Nath, R.; Papagiannis, P. Supplement 2 for the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report: Joint recommendations by the AAPM and GEC-ESTRO: Joint. *Med. Phys.* 2017, 44, e297–e338. https://doi.org/10.1002/mp.12430.
- Perez-Calatayud, J.; Ballester, F.; Das, R.K.; DeWerd, L.A.; Ibbott, G.S.; Meigooni, A.S.; Ouhib, Z.; Rivard, M.J.; Sloboda, R.S.; Williamson, J.F. Dose calculation for photon-emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV: Report of the AAPM and ESTRO. *Med. Phys.* 2012, *39*, 2904–2929. https://doi.org/10.1118/1.3703892.
- Beaulieu, L.; Beddar, S. Review of plastic and liquid scintillation dosimetry for photon, electron, and proton therapy. *Phys. Med. Biol.* 2016, 61, R305–R343. https://doi.org/10.1088/0031-9155/61/20/r305.
- 9. Beddar, S.; Beaulieu, L. Scintillation Dosimetry; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2016. https://doi.org/10.1201/9781315372655.
- Alharbi, M.; Gillespie, S.; Woulfe, P.; Mccavana, P.; O'Keeffe, S.; Foley, M. Dosimetric Characterization of an Inorganic Optical Fiber Sensor for External Beam Radiation Therapy. *IEEE Sensors J.* 2019, 19, 2140–2147. https://doi.org/10.1109/jsen.2018.2885409.
- Cusumano, D.; Placidi, L.; D'Agostino, E.; Boldrini, L.; Menna, S.; Valentini, V.; De Spirito, M.; Azario, L. Characterization of an inorganic scintillator for small-field dosimetry in MR-guided radiotherapy. J. Appl. Clin. Med. Phys. 2020, 21, 244–251. https://doi.org/10.1002/acm2.13012.
- Ruiz-Arrebola, S.; Fabregat-Borrás, R.; Rodríguez, E.; Fernández-Montes, M.; Pérez-Macho, M.; Ferri, M.; García, A.; Cardenal, J.; Pacheco, M.T.; Anchuelo, J.; et al. Characterization of microMOSFET detectors for in vivo dosimetry in high-dose-rate brachytherapy with ¹⁹²Ir. *Med. Phys.* 2020, 47, 2242–2253. https://doi.org/10.1002/mp.14080.
- Fröhlich, G.; Kovács, K.D.; Major, T.; Polgár, C. In vivo dosimetry of the rectum in image-guided adaptive interstitial-intracavitary brachytherapy of cervix cancer—A feasibility study. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 2019, 24, 158–164. https://doi.org/10.1016/j.rpor.2019.01.004.
- 14. Ferrer, C.; Huertas, C.; García, D.; Sáez, M. Dosimetric characterization of a novel commercial plastic scintillation detector with an MR-Linac. *Med. Phys.* 2023, 50, 2525–2539. https://doi.org/10.1002/mp.16204.
- Jacqmin, D.J.; Miller, J.R.; Barraclough, B.A.; Labby, Z.E. Commissioning an Exradin W2 plastic scintillation detector for clinical use in small radiation fields. J. Appl. Clin. Med. Phys. 2022, 23, e13728. https://doi.org/10.1002/acm2.13728.
- Dimitriadis, A.; Patallo, I.S.; Billas, I.; Duane, S.; Nisbet, A.; Clark, C. Characterisation of a plastic scintillation detector to be used in a multicentre stereotactic radiosurgery dosimetry audit. *Radiat. Phys. Chem.* 2017, 140, 373–378. https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2017.02.023.
- 17. Carrasco, P.; Jornet, N.; Jordi, O.; Lizondo, M.; Latorre-Musoll, A.; Eudaldo, T.; Ruiz, A.; Ribas, M. Characterization of the Exradin W1 scintillator for use in radiotherapy. *Med. Phys.* **2015**, *42*, 297–304. https://doi.org/10.1118/1.4903757.

- Rosales, H.M.L.; Archambault, L.; Beddar, S.; Beaulieu, L. Dosimetric performance of a multipoint plastic scintillator dosimeter as a tool for real-time source tracking in high dose rate ¹⁹²Ir brachytherapy. *Med. Phys.* 2020, 47, 4477–4490. https://doi.org/10.1002/mp.14246.
- Buranurak, S.; Andersen, C.E.; Beierholm, A.R.; Lindvold, L.R. Temperature variations as a source of uncertainty in medical fiber-coupled organic plastic scintillator dosimetry. *Radiat. Meas.* 2013, 56, 307–311. https://doi.org/10.1016/j.radmeas.2013.01.049.
- Wootton, L.; Beddar, S. Temperature dependence of BCF plastic scintillation detectors. *Phys. Med. Biol.* 2013, 58, 2955–2967. https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/9/2955.
- Lee, B.; Shin, S.H.; Jang, K.W.; Yoo, W.J. Effects of temperature and X-rays on plastic scintillating fiber and infrared optical fiber. Sensors 2015, 15, 11012–11026. https://doi.org/10.3390/s150511012.
- Galavis, P.E.; Hu, L.; Holmes, S.; Das, I.J. Characterization of the plastic scintillation detector Exradin W2 for small field dosimetry. *Med. Phys.* 2019, 46, 2468–2476. https://doi.org/10.1002/mp.13501.
- 23. Sempau, J.; Badal, A.; Brualla, L. A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries Application to far-from-axis fields. *Med. Phys.* 2011, *38*, 5887–5895. https://doi.org/10.1118/1.3643029.
- Ballester, F.; Tedgren, Å.C.; Granero, D.; Haworth, A.; Mourtada, F.; Fonseca, G.P.; Zourari, K.; Papagiannis, P.; Rivard, M.J.; Siebert, F.-A.; et al. A generic high-dose rate ¹⁹²Ir brachytherapy source for evaluation of model-based dose calculations beyond the TG-43 formalism. *Med. Phys.* 2015, 42, 3048–3062. https://doi.org/10.1118/1.4921020.
- Pérez-Calatayud, J.; Granero, D.; Ballester, F. Phantom size in brachytherapy source dosimetric studies. Med. Phys. 2004, 31, 2075–2081. https://doi.org/10.1118/1.1759826.
- International Atomic Energy Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy, Technical Reports Series No. 398 (Rev. 1); IAEA: Vienna, Austria, 2024. https://doi.org/10.61092/iaea.ve7q-y94k.
- Gomà, C.; Sterpin, E. Monte Carlo calculation of beam quality correction factors in proton beams using PENH. *Phys. Med. Biol.* 2019, 64, 185009. https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab3b94.
- 28. ICRU. Report 90. J. Int. Comm. Radiat. Units Meas. 2016, 14(1). https://doi.org/10.1093/jicru/ndw043.
- NUDAT 2.6. National Nuclear Data Center, Brookhaven National Laboratory. 2015. Available online: http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/ (accessed on 1 January 2016).
- JCGM 2008:100. Evaluation of measurement data—Guide to the expression of uncertainty in measurement. Int Organ Stand Geneva ISBN. 2008; (September): 134. Available online: http://www.bipm.org/en/publications/guides/gum.html (accessed on 18 February 2024).
- Granero, D.; Vijande, J.; Ballester, F.; Rivard, M.J. Dosimetry revisited for the HDR ¹⁹²Ir brachytherapy source model. Med. Phys. 2011, 2011, 487–494. https://doi.org/10.1118/1.3531973.
- Reed, J.L.; Rivard, M.J.; Micka, J.A.; Culberson, W.S.; DeWerd, L.A. Experimental and Monte Carlo dosimetric characterization of a 1 cm 103Pd brachytherapy source. *Brachytherapy* 2014, 13, 657–667. https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.04.001.
- Andreo, P.; Burns, D.T.; Salvat, F. On the uncertainties of photon mass energy-absorption coefficients and their ratios for radiation dosimetry. *Phys. Med. Biol.* 2012, 57, 2117–2136. https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/8/2117.
- Gonod, M.; Suarez, M.A.; Avila, C.C.; Karakhanyan, V.; Eustache, C.; Crouzilles, J.; Laskri, S.; Vinchant, J.-F.; Aubignac, L.; Grosjean, T. Characterization of a miniaturized scintillator detector for time-resolved treatment monitoring in HDR-brachytherapy. *Phys. Med. Biol.* 2022, 67, 245016. https://doi.org/10.1088/1361-6560/ac9a9b.
- Jørgensen, E.B.; Johansen, J.G.; Overgaard, J.; Piché-Meunier, D.; Tho, D.; Rosales, H.M.L.; Tanderup, K.; Beaulieu, L.; Kertzscher, G.; Beddar, S. A high-Z inorganic scintillator-based detector for time-resolved in vivo dosimetry during brachytherapy. *Med. Phys.* 2021, 48, 7382–7398. https://doi.org/10.1002/mp.15257.
- Geneva, I.I.; Cuzzo, B.; Fazili, T.; Javaid, W. Normal body temperature: A systematic review. Open Forum Infect. Dis. 2019, 6, ofz032. https://doi.org/10.1093/ofid/ofz032.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

DISCUSIÓN

Una condición indispensable de un sistema de IVD para BQT es disponer de una buena precisión en la medida de los tiempos de permanencia de la fuente radiactiva. La precisión es un término que se describe con la repetibilidad de las medidas. Johansen y cols. consideran una precisión de 0.2 segundos suficiente para detectar las desviaciones del tiempo de permanencia que tendrán un impacto clínico [108].

Hemos de tener presente que el tránsito de la fuente no se tiene en cuenta en el SP. [117-121]. El tránsito de la fuente corresponde a: (a) el desplazamiento de la fuente desde el contenedor blindado del proyector a la primera posición de permanencia, (b) el desplazamiento entre posiciones consecutivas de permanencia hasta la más distal y (c) el retorno desde dicha posición hasta el contenedor blindado. Durante el tratamiento, a medida que la fuente se mueve con velocidad finita, el tiempo de tránsito debe ser compensado por la estación de control del proyector de carga diferida automática reduciendo los tiempos en las posiciones activas de permanencia para intentar producir una distribución dosimétrica lo más similar posible a la planificada. En los tratamientos posoperatorios endometriales con BQT de HDR se utilizan tiempos de permanencia relativamente altos y el efecto de la precisión en la medición del tiempo de tránsito no es tan crítico, ya que la dosis de tránsito entre posiciones de permanencia es insignificante en comparación con la contribución de la posición de permanencia. Una buena precisión será una ventaja en medidas in vivo en tratamientos de cáncer de cérvix con catéteres intracavitarios e intersticiales. Esto es debido a que se utilizan tiempos de permanencia considerablemente más cortos en las posiciones activas de las agujas y las contribuciones de tránsito y de desplazamiento entre posiciones de permanencia son considerables [120]. Debnath y cols. indicaron resultados para la prueba de repetibilidad utilizando su ISD con una variación inferior al 0.35 % en todas las medidas, con una desviación máxima del 0.54 % [97]. La respuesta del detector descrita por Jorgensen y cols. en irradiaciones realizadas para la prueba de estabilidad a corto plazo fue del 0.6 % [61]. Los valores obtenidos en su estudio son muy similares a los resultados en esta investigación, independientemente de si consideramos la tasa de cuentas promedio del PSD, las cuentas totales del PSD o la desviación estándar relativa del tiempo de permanencia medido. Por otro lado, con una frecuencia de adquisición de 10 Hz, la desviación promedio entre el tiempo de permanencia nominal y el medido por el

PSD es negativa en todo el rango de tiempos de permanencia (10 segundos–300 segundos). La desviación promedio es inferior a 0.04 segundos, coincidiendo con los valores señalados en la literatura [117, 118, 122, 123]. En las condiciones de irradiación de este estudio, con una frecuencia de adquisición de 20 Hz, se constata que el equipo PRO-DOSE puede medir con una desviación inferior al 5 % tiempos de permanencia de tan solo 1 segundo. Para tiempos de permanencia más bajos (< 1 segundo), como los que pueden generarse en las agujas en la planificación de un tratamiento híbrido (con componentes intracavitaria e intersticial) en el caso de la BQT de cérvix, el tiempo de tránsito de la fuente entre posiciones de permanencia adyacentes representa una parte significativa del tiempo de permanencia total en las agujas y, por ende, aumentaría la incertidumbre en la distribución de la dosis absorbida. Por lo tanto, sería conveniente evitar tiempos de permanencia tan bajos [108]. Para estos tiempos de permanencia medidos por el PRO-DOSE es del 4 %, lo que sugiere que la mejor alternativa en estas situaciones es establecer una frecuencia de adquisición superior a 20 Hz.

En cuanto a la estabilidad a largo plazo, en un estudio realizado por Jørgensen y cols. con ISD se observó una disminución significativa en la sensibilidad con la dosis absorbida acumulada en un estudio realizado para la tasa de dosis pulsada, pero no para la BQT de HDR [61]. Describieron una desviación estándar de los residuos del ajuste lineal del 1.9 % para la sonda utilizada en tratamientos de HDR. En nuestro estudio, la desviación estándar relativa fue del 0.8 % para la estabilidad en la sensibilidad de la tasa de cuentas de la señal medida con el PSD y del 1.1 % para la estabilidad en la sensibilidad del número de cuentas totales medidas en todo el intervalo temporal correspondiente a una misma fuente radiactiva desde que se instala hasta su substitución (4 meses). No es factible separar la estabilidad a largo plazo del detector de su linealidad. Cada vez que se efectúa un conjunto de medidas de estabilidad a largo plazo, la actividad de la fuente ha decaído. Como la tasa de dosis va disminuyendo conforme decae la actividad de la fuente, la linealidad del sistema de IVD respecto a la tasa de dosis repercute en la medida de estabilidad a largo plazo. Estas medidas de estabilidad se podrían haber realizado con diferentes fuentes radiactivas, según se fueran sustituyendo cada cuatro meses, cuando tuvieran la misma actividad. No se optó por este planteamiento para no extender la realización de estas medidas mucho en el tiempo. Otra opción hubiera sido realizar las medidas a distancias más cortas conforme decaía la actividad de la fuente (para mantener la misma tasa de dosis), pero se habría introducido una mayor incertidumbre debido a la

correspondiente al posicionamiento radial de la fuente radiactiva y a la dependencia de la energía del PSD.

La SNR es un aspecto importante en la detección de señales porque compromete la diferenciación entre posiciones de permanencia adyacentes. A medida que la actividad de la fuente decae, la SNR se reduce, al igual que la capacidad para diferenciar posiciones de permanencia consecutivas con tasas de dosis absorbida similares. Una opción en estos casos sería usar varios detectores, como propone Guiral y cols. [94]. En su estudio comprobaron que la SNR aumenta si se tienen en cuenta de forma conjunta las señales de varios detectores. Sin embargo, la sensibilidad del sistema PRO-DOSE en términos de la SNR es excelente con la distancia de referencia utilizada en las medidas (separación del PSD de 4 cm respecto a la posición de la fuente) para todo el rango de RAKR investigado. Esta distancia de calibración es mayor que la separación entre el detector y la fuente radiactiva en las medidas en pacientes, lo que garantiza que la SNR en estos casos clínicos sea mucho mayor que los valores indicados en la sección de SNR. Aunque Debnath y cols. indicaron una SNR más alta para su ISD, la dependencia energética de este tipo de detector es una desventaja importante en comparación con el PSD en el presente estudio [97]. Mientras que el ruido en la señal es un parámetro importante para diferenciar posiciones de permanencia consecutivas, el ruido del fondo es relevante para diferenciar del fondo una posición activa lejos del PSD. Las fluctuaciones de la señal del PSD medidas tanto con la fuente en posición de irradiación (ruido de la señal) como con la fuente retraída en el contenedor (ruido del fondo) fueron constantes para todo el rango de RAKR utilizado en la práctica clínica. El ruido de la señal de nuestro detector es, en la práctica, independiente de la actividad de la fuente o de la tasa de dosis absorbida.

En algunos tratamientos de BQT se pueden utilizar tiempos de permanencia considerablemente bajos. Por ejemplo, en aplicaciones de BQT intersticial del cuello uterino, en las que los tiempos de permanencia por debajo de 10 segundos son comunes en las posiciones activas dentro de los catéteres intersticiales. Estas medidas están condicionadas por la frecuencia de adquisición utilizada. Esta última, se puede modificar en un rango de frecuencias, pero se ha de tener en cuenta que al incrementar la frecuencia de adquisición se aumenta el ruido. La configuración habitual para medidas en pacientes era con 10 Hz (una adquisición cada 100 milisegundos), pero se puede aumentar a 20 Hz (una cada 50

milisegundos). Para tiempos de permanencia inferiores a 6.4 segundos, para mantener una desviación de las cuentas totales por debajo del 2 %, sería necesaria una frecuencia de adquisición más alta para evitar la limitación de la frecuencia de muestreo establecida por el teorema de Nyquist [124]. Sin embargo, como los tratamientos HDR posoperatorios endometriales con cilindros vaginales utilizan tiempos de permanencia relativamente altos (muy superiores a 6.4 segundos) en comparación con los tiempos de permanencia de las posiciones activas de las agujas en las aplicaciones híbridas (aplicaciones con componentes intersticial e intracavitaria) del cuello uterino, la limitación en la linealidad del número de cuentas totales con la dosis absorbida no es tan relevante.

Es importante poder verificar los tiempos de permanencia en las diferentes tasas de dosis absorbida que encontramos en los tratamientos de BQT. El inicio y el final de cada tiempo de permanencia se calculan restando los dos tiempos consecutivos en los que ocurren cambios bruscos en la tasa de dosis absorbida. Por tanto, la linealidad de la tasa de cuentas con la tasa de dosis absorbida afecta directamente a las medidas del tiempo de permanencia. En el estudio de Jorgensen y cols. se obtuvo una desviación porcentual de alrededor del 3 % en la linealidad de la dosis absorbida para su ISD de alto Z utilizado en BQT HDR [61]. Ishikawa y cols. utilizaron un método diferente para modificar la tasa de dosis, mediante la variación de la distancia del detector a la fuente [106]. Este método no es válido, ya que el espectro de radiación del haz de Ir-192 se modifica con la distancia a la fuente y parte de la desviación obtenida era debida a la dependencia energética del detector y no a la linealidad del sistema. La desviación porcentual de la tasa de cuentas obtenida mediante el detector PSD utilizado en el presente estudio fue inferior (2 %) para todo el rango de actividades de la fuente indicado (similar al rango de actividades de la fuente indicado por Jorgensen y cols. [61]).

La media de las diferencias absolutas entre los tiempos de permanencia planificados y medidos indicados por Johansen y cols. fue de -0.02 segundos, mientras que en el presente estudio se obtuvo una media menor de -0.003 segundos. La desviación estándar de las medidas efectuadas con el sistema PRO-DOSE es de 0.21 segundos, mientras que estos autores informaron de un valor de solo 0.06 segundos. Su frecuencia de adquisición más alta probablemente sea la razón de esta diferencia en la desviación estándar [108]. Los tiempos de permanencia medidos con mayores diferencias (0.55 segundos) respecto a los tiempos

planificados pueden estar relacionados con posiciones de permanencia adyacentes con una tasa de cuentas (tasa de dosis) similar, lo que podría causar una mala diferenciación de ambas posiciones y, en consecuencia, de sus correspondientes tiempos de permanencia. No obstante, es importante señalar que la máxima diferencia en el tiempo total de tratamiento fue inferior al 0.3 % en todos los pacientes medidos. La precisión promedio indicada por Debnath y cols. fue del 0.09 %, mientras que **la desviación porcentual de todos los tiempos de permanencia medidos en este estudio fue inferior al 0.01 %** [97].

Una de las limitaciones del presente estudio fue la eficiencia de detección. De las 121 posiciones de permanencia medidas en 13 casos (10 %), la fuente de Ir-192 produjo una tasa de dosis absorbida en el PSD muy similar en algunas posiciones de permanencia adyacentes y, por tanto, no pudieron ser diferenciadas. La señal de tallo (stem effect) condiciona la SNR y esta última afecta la diferenciación entre posiciones de permanencia adyacentes. Estamos desarrollando un procedimiento para caracterizar la señal de tallo en términos de respuesta angular y de distancia para mejorar los resultados indicados. Aunque la eficiencia de detección del sistema PRO-DOSE fue solo del 89 %, es mayor que la indicada en estudios previos [108]. La mediana de las diferencias de tiempo de permanencia entre los tiempos medidos y planificados en la primera y última posición de permanencia fueron de 0.1 y 0.06 segundos en nuestro estudio, lo que coincide con los resultados de Fonseca y cols. en un estudio reciente [110]. Estos autores describieron diferencias inferiores a 0.05 segundos para todas las posiciones de permanencia, excepto para la primera y la última posición. En la primera posición de permanencia, observaron una diferencia máxima de 0.15 segundos. Este hallazgo sugiere que el sistema de BQT de carga remota no está considerando correctamente la compensación del tiempo de tránsito en la posición de permanencia más distal. La excelente linealidad en la tasa de cuentas y en las cuentas totales con el tiempo de permanencia del sistema PRO-DOSE se replicó en las medidas con pacientes, apoyando la fiabilidad del uso del equipo PSD en entornos clínicos. Este aspecto sugiere como nueva hipótesis que el sistema PRO-DOSE podría ser útil como herramienta de CC en términos de verificación del tiempo de permanencia para tratamientos de BQT.

Por otro lado, se ha de tener en cuenta que según el REAL DECRETO 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en RT, es obligatorio realizar una verificación de los tiempos de tratamiento calculados por el planificador [125]. Dicha verificación se puede realizar mediante el sistema PRO-DOSE de una forma más fiable que mediante un cálculo secundario, ya que para realizar estos cálculos es necesario presuponer un determinado valor de RAKR (que podría no ser la real, por diferentes fuentes de error).

En el proceso de calibración del PSD, en lugar de utilizar una calibración indirecta utilizando la intensidad de kerma en aire para determinar la dosis absorbida en agua, mediante la transferencia a través del formalismo AAPM TG43 [95, 99], se desarrolló en uno de los artículos de la presente tesis un procedimiento más rápido, robusto y directo para la determinación de la dosis absorbida. Este es un nuevo método que, según nuestro conocimiento, no ha sido descrito anteriormente para la calibración de IVD. La principal ventaja de este procedimiento, mediante un maniquí de PMMA de reducidas dimensiones, es que la calibración del PSD puede realizarse sin utilizar las cubas de agua de grandes dimensiones (50 cm x 50 cm x 50 cm) que utilizamos en los servicios de RT para analizar haces de radiación en agua en las tres dimensiones. De esta forma, optimizamos el tiempo dedicado a la calibración previa a cada tratamiento, ya que el montaje de dicho equipamiento puede durar alrededor de una media hora. Todo el procedimiento descrito para la calibración mediante el mini maniquí de PMMA presentado en esta tesis requiere menos de 10 minutos y puede realizarse antes de cada tratamiento de BQT sin alterar apenas el flujo asistencial.

Según la comparación de la tabla de dosis absorbida en agua (tabla *away-along*) para la fuente de HDR de Ir-192, el uso del PSD para IVD requiere unos factores de corrección por dependencia energética mucho menores que los de otros detectores [52, 61, 95]. Las diferencias obtenidas (2.3 ± 2.1) % (k = 1) en este estudio son mucho menores que las desviaciones indicadas con un ISD por otro grupo en Ir-192, que obtuvo desviaciones de (5.2 ± 4.7) % (k = 1) [95]. Las diferencias porcentuales (8.6 %) obtenidas con detectores microMOSFET por Ruiz-Arrebola y cols. también son mucho más altas que los valores obtenidos con PSD en este estudio [52]. Las correcciones de dependencia energética necesarias para un cristal de ZnSe:O indicadas por Jørgensen y cols., en las que la dependencia energética cambió en un 50 % de 20 a 40 mm, también son mucho más elevadas que los valores obtenidos en el presente estudio. Estos resultados corroboran la baja dependencia energética del PSD respecto a los ISD y los microMOSFET, haciéndolo compatible con IVD para BQT HDR [61].

Debido a la simetría cilíndrica del centellador, es razonable esperar una menor dependencia angular para las medidas obtenidas por irradiaciones alrededor del PSD en el plano axial en comparación con el plano azimutal. Esta hipótesis queda demostrada con los valores medidos en ambas configuraciones (axial y azimutal). La pequeña dependencia angular axial está relacionada con el ensamblaje del PSD, porque es una tarea compleja lograr una alineación perfecta del centellador y la fibra óptica en el proceso de pegado (gluing). La dependencia angular del PSD en el plano azimutal mostró una señal creciente cuando se irradiaba en ángulos cercanos a la sonda de fibra óptica (ángulos de 10° y 350° y, en menor medida, ángulos de 30° y 330°) debido a un mayor efecto tallo, haciendo ineludible aplicar una corrección para esos ángulos. Por otro lado, la señal del PSD fue similar para las irradiaciones provenientes de la punta distal del centellador (ángulos de 170° y 190°) a las medidas en ángulos de 50° a 310°. Aunque desde los trabajos de Lambert y cols. se conoce que la dependencia angular azimutal del PSD puede reducirse acortando la longitud del centellador a expensas de una reducción en la señal, lo que no se había publicado hasta la fecha es que para ángulos próximos a la sonda el efecto tallo condiciona la dependencia angular [65]. La caracterización con una fuente de Ir-192 de la dependencia angular azimutal del centellador BCF-12 utilizado en este estudio mostró valores muy similares a los resultados obtenidos por otros autores, considerando las incertidumbres de las medidas correspondientes [82, 85]. La dependencia angular axial obtenida con nuestro detector también fue similar a los valores recientes indicados por el grupo de Ferrer y cols. [81]. Esta es la primera vez que se observaron desviaciones de dependencia angular de un PSD para configuraciones tanto axiales como azimutales con irradiaciones efectuadas mediante una fuente de Ir-192.

Los PSD generalmente se calibran a temperatura ambiente (en nuestro caso, el búnker de BQT tiene una temperatura bastante estable de alrededor de 25 °C) y luego se utilizan para IVD a aproximadamente 37 °C. La calibración se realiza a temperatura ambiente debido a los inconvenientes prácticos de mantener un maniquí de grandes dimensiones a temperatura corporal. En uno de los artículos de la presente tesis se muestra que el sistema PRO-DOSE presenta una dependencia con la temperatura de (-0.19 ± 0.02) %/°C.

Si se realizan medidas en una paciente (a una temperatura próxima a los 37 °C), el detector tendrá una señal un (2.28 ± 0.24) % más baja que la obtenida a la temperatura de

calibración. Por tanto, sería conveniente aplicar dicho factor de corrección para corregir la lectura por la dependencia con la temperatura del PSD. Una alternativa a los PSD, los ISD de elevado número atómico, muestran una dependencia con la temperatura mucho mayor, del orden de -1.4 %/°C en el estudio de Jørgensen y cols. [61].

Como se indica en la investigación de Wootton y cols., las medidas con pares de PSD muestran que la dependencia de la temperatura para estos detectores construidos con fibras centelleantes similares es casi idéntica [86]. Por lo tanto, podemos asumir que la dependencia de la temperatura de un PSD BCF-12 es una buena estimación para un conjunto de detectores si se respeta un procedimiento uniforme de fabricación de PSD [80].

Otros PSD de BCF-12 irradiados con diferentes fuentes de radiación también han mostrado dependencias de temperatura negativas de -0.15 %/°C (50 kVp) [88], -0.09 %/°C (Co-60) [86], -0.225 %/°C (6 MV, 15 MV) [84], -0.263 %/°C (50–150 kVp) [89], -0.25 %/°C (6 MV, 10 MV, 15 MV, Co-60) [83], -0.18 %/°C (6 MV) [90], y -0.18 %/°C (6 MV FFF) [82]. El valor promedio de todos estos trabajos es alrededor de -0.2 %/°C, que coincide con el valor obtenido en el presente trabajo considerando la incertidumbre asociada.

La corrección manual de la diferencia entre las temperaturas de calibración y de las pacientes para IVD es sencilla utilizando los resultados obtenidos, con los que se puede determinar y aplicar un factor de corrección al coeficiente de calibración del detector. Una vez aplicado el factor de calibración corregido, si el paciente de la medición *in vivo* tiene una temperatura ligeramente diferente de la normotermia, la baja dependencia de temperatura del PSD BCF-12 asegura una modificación insignificante del factor de corrección. Por ejemplo, una variación de 1 °C en la temperatura del paciente resultaría en una variación de ± 0.2 %, que es perfectamente asumible.

La fortaleza del método utilizado para las medidas de dependencia de temperatura en este estudio fue el uso de dos sensores de temperatura, uno por encima del PSD y otro por debajo, para caracterizar mejor la temperatura del PSD.

Para aplicaciones de BQT ginecológica *in vivo*, un único factor de corrección o calibración para la normotermia de ~37 °C debería ser suficiente. La temperatura rectal puede considerarse similar a la vaginal. La temperatura rectal de una mujer adulta sana tiene una

desviación estándar de 0.36 °C [126]. Considerando dos desviaciones estándar, podríamos asumir que la temperatura vaginal de cualquier paciente es de aproximadamente 37 °C con una incertidumbre de 0.7 °C (k = 2). Según nuestros resultados, para la dependencia de temperatura del PSD, esta incertidumbre se traduciría en una incertidumbre inferior a 0.2 % en la señal para BCF-12. Este valor es menor que otras incertidumbres de IVD (por ejemplo, incertidumbre en la ubicación del detector por la dificultad de una colocación reproducible, incertidumbres en la dependencia angular o en el factor de calibración).

Una limitación del presente estudio es la alta incertidumbre del posicionamiento experimental de la fuente en el catéter a distancias cortas entre la sonda del detector y la fuente de Ir-192 en las pruebas de dependencia energética y angular. La fuente podría posicionarse en la dirección del catéter con una precisión de 1 milímetro por el proyector de fuentes de carga diferida automática. Sin embargo, debemos asumir otra incertidumbre debida a la conexión del catéter al tubo de transferencia, ya que, por construcción, los catéteres plásticos utilizados tienen cierto margen en su conexión con las sondas de transferencia. En el caso de las medidas realizadas para caracterizar la dependencia energética, a distancias cortas esta incertidumbre en el posicionamiento de un milímetro, considerando una separación de la fuente radiactiva de 1 centímetro respecto al PSD, daría lugar a un ± 20 % de desviación en la tasa de dosis aplicando la ley del inverso del cuadrado de la distancia.

Para mejorar los resultados experimentales sería conveniente que los principales proveedores de proyectores de carga diferida automática (Eckert&Ziegler, Varian y Elekta) diseñen catéteres específicos para realizar medidas de investigación en condiciones del informe AAPM TG43, con una longitud total suficiente para garantizar dispersión total, rígidos para evitar oscilaciones al avanzar la fuente (que producirían variaciones de la distancia relativa fuente-PSD), y de un lumen interno suficientemente delgado para minimizar la incertidumbre en el posicionamiento radial de las medidas. Con el material de uso clínico disponible, como son las agujas plásticas 4F de 294 mm de longitud, no se pueden conseguir unas condiciones de dispersión total. Además, aunque estas agujas tienen un diámetro interno reducido, no son rígidas y no podemos evitar cierta flexibilidad lateral, por mucha tensión que apliquemos en los extremos.

Esta investigación debería proseguir con la generación de software del fabricante del prototipo que realice automáticamente los siguientes pasos:

Primero, la capacidad para importar el plan de tratamiento del planificador y obtener de este los diferentes tiempos de permanencia por posición activa de cada canal y la contribución en tasa de dosis en el punto efectivo del PSD debida a cada posición de permanencia de la fuente radiactiva.

Segundo, generar a partir de las posiciones relativas PSD-fuente (distancia y ángulo relativos) de cada posición de permanencia los factores de corrección correspondientes para aplicar a cada señal medida. Dichos factores deberían incluir la dependencia con la temperatura, la dependencia angular azimutal, la dependencia con la energía obtenida a partir de la comparación de las tablas *away-along* y el factor de calibración de la sonda utilizada.

Tercero, desarrollar unos niveles de alerta y de acción en función de las incertidumbres asociadas a los factores anteriores.

Por último, se debería desarrollar por parte de la casa comercial de los proyectores de carga diferida la posibilidad de interactuar con los equipos de BQT, de modo que, ante la superación de los niveles de acción por discrepancia entre la señal medida y la planificada, se interrumpa el tratamiento para verificar qué provoca esa diferencia.

Los tres primeros puntos dependen solo de la *start-up* proveedora del prototipo utilizado en la presente tesis y, aunque requerirá una cantidad de recursos considerable, parece factible. El último punto, relativo a interactuar con los proyectores de carga diferida mediante el programa de IVD, depende de los fabricantes de proyectores de carga diferida automática para BQT.

Las posibilidades de colocación de las sondas de IVD en la paciente son escasas y se reducen a catéteres y agujas comerciales que no se utilicen para el tratamiento. Si se usa un aplicador multicanal para irradiar el CTV de recidivas vaginales, solo podremos usar los catéteres que no se vayan a utilizar para irradiar el CTV. Lo mismo sucede en los tratamientos de cérvix con aplicadores tipo Fletcher o anillo, en los que se deberían utilizar catéteres que no se vayan a utilizar para la fuente radiactiva para insertar el detector de centelleo.

En aplicadores del tipo cilindro vaginal los fabricantes no han habilitado un canal para colocar una sonda PSD. Por esta razón, en el presente trabajo se han perforado los cilindros vaginales para alojar el dosímetro PSD. No obstante, sería recomendable que los principales proveedores de aplicadores de BQT dispusieran opciones en este sentido, para facilitar la implantación de la IVD puntual. Esta posibilidad no es muy compleja de implementar, ya que la mayoría de los dosímetros puntuales que se han desarrollado en trabajos de investigación se han diseñado para poderse introducir en agujas o catéteres delgados 6F y, por tanto, tienen diámetros externos inferiores a 1 mm en su mayoría. Los fabricantes de equipamiento para BQT, teniendo en cuenta estas dimensiones, podrían ofrecer una gama de aplicadores que incorporen cavidades para realizar IVD.

A lo largo de los últimos años, se ha comprobado que introducir la sonda PSD en catéteres rectales o vesicales (producidos con una vía adicional para el dosímetro) no proporciona buenos resultados debido a la incertidumbre en el posicionamiento del detector, ya que, aunque dotemos a dichas sondas de marcadores radiopacos para obtener la posición del PSD en el momento de la adquisición de las imágenes de TC, no podremos controlar su posición intrafracción a posteriori [19, 20, 23, 31, 32, 36, 38, 53].

El impacto clínico del uso del sistema PSD en la práctica diaria de la BQT representaría la solución a la obligación de realizar una verificación de los tiempos de tratamiento calculados por el planificador, como se indica en el REAL DECRETO 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en RT [125]. Las pacientes se beneficiarían de tratamientos de BQT más seguros al implementar este sistema de monitorización de los tiempos de tratamiento. Basta con revisar la literatura relativa a los errores y accidentes que se han producido en BQT para comprobar que el uso de IVD habría evitado un gran número de estas incidencias [12].

La viabilidad, en términos de coste-beneficio, de implementar un sistema de IVD como el presentado en el entorno clínico es clara. Los costes asociados con la adopción de esta tecnología son una pequeña inversión inicial para adquirir el equipo lector, y las sondas con PSD, como elemento fungible, pueden tener un precio muy asequible, puesto que son materiales muy baratos (fibra óptica de PMMA y fibra centelleante de poliestireno). Otros sistemas de IVD comerciales, como los basados en tecnología MOSFET, tienen un coste superior, ya que no se plantean las sondas como partes fungibles. Además, como se trata de detectores con una composición química no equivalente a agua, los factores de corrección son mucho mayores y, en consecuencia, sus incertidumbres asociadas. Esto supone un claro inconveniente para su incorporación en la práctica clínica.

Con objeto de mejorar la precisión en el posicionamiento del PSD, una innovación tecnológica reciente: el *tracking* electromagnético, podría integrarse en la sonda junto al detector. Esta es una perspectiva atractiva, ya que solo requiere añadir al extremo de la sonda, adyacente al PSD una microantena pasiva para poder detectar desde el exterior de la paciente la posición exacta del PSD mediante un sistema de generación y lectura de campo electromagnético [99]. Estos sistemas se han probado extensivamente en la fuente de comprobación de proyectores automáticos de fuentes de HDR y han ofrecido resultados prometedores [127-132]. La combinación de esta tecnología, tanto en la sonda PSD como en la fuente de comprobación, podría automatizar completamente el proceso de los factores de corrección (de las dependencias angular y energética del detector) en tiempo real y mejorar su precisión en relación con los valores de las distancias y los ángulos relativos fuente-PSD obtenidos con las imágenes de TC. La precisión es importante, ya que para distancias inferiores a 1 centímetro la incertidumbre debida al posicionamiento de la fuente radiactiva y del detector pueden superar el 20 % por milímetro.

Se ha de tener en cuenta que, si hemos calculado el tratamiento mediante el formalismo AAPM TG43 (como hace la inmensa mayoría de usuarios de BQT a nivel internacional), las medidas de la señal realizadas en paciente serán sistemáticamente inferiores a las obtenidas en la planificación, ya que la calibración se realiza en condiciones de dispersión total, emulando la esfera de 40 cm de radio de agua que se propone en el informe AAPM TG43, y la paciente tiene unas dimensiones mucho menores. No obstante, esta discrepancia será <1 % para tratamientos de la zona pélvica (cérvix y endometrio). En los casos en que se calcule el plan de tratamiento mediante algoritmos basados en modelos (MBCA), los resultados deberían ser más similares a los planificados [133].

CONCLUSIONES

Las conclusiones de la presente tesis en cuanto al sistema de dosimetría *in vivo* mediante detector plástico de centelleo desarrollado son:

- Tiene un excelente comportamiento en las medidas de precisión y repetitividad de los tiempos de permanencia. Esta característica del sistema de dosimetría *in vivo* utilizado supone una ventaja de cara a futuras medidas *in vivo* en tratamientos de cáncer de cérvix con componente intersticial y tiempos de permanencia bajos en las agujas vectoras de braquiterapia.
- La baja desviación estándar relativa en la estabilidad a largo plazo de la sensibilidad de la tasa de cuentas medida con el dosímetro es comparable a la de otros sistemas de dosimetría *in vivo*.
- La sensibilidad del sistema en términos de la relación señal-ruido y su linealidad son excelentes para todo el rango de actividades de la fuente radiactiva de Ir-192 de alta tasa de dosis en su vida útil.
- 4. La eficiencia de detección de posiciones de permanencia adyacentes es superior a la indicada en estudios previos por otros autores y sugiere que el sistema podría resultar muy útil como herramienta de control de calidad en términos de verificación de los tiempos de permanencia de los tratamientos de braquiterapia.
- 5. La dependencia energética del detector se ha caracterizado mediante comparación con la tabla de dosis en agua de consenso y se han obtenido resultados superiores a los indicados por otros autores con otros equipos, lo que corrobora la baja dependencia energética del detector de centelleo utilizado.
- 6. Después de realizar la corrección por efecto tallo, la dependencia angular del detector investigado muestra valores compatibles con la dosimetría *in vivo*.

- La dependencia con la temperatura del detector de centelleo estudiado coincide con los valores publicados por otros autores que utilizaron otras fuentes de radiación.
- Se ha presentado y evaluado en términos de incertidumbre asociada un procedimiento de calibración robusto y ágil del sistema de dosimetría *in vivo*, utilizando simulaciones Monte Carlo para obtener los factores necesarios.
- 9. Por todas las características anteriores, el detector de centelleo plástico desarrollado parece el más idóneo para medidas *in vivo* en pacientes en braquiterapia ginecológica.
- 10. Su utilización extensiva como sistema de control de calidad lo hace más que deseable en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Pieters B, Van Limbergen E, Pötter R, Hoskin P, Baltas D. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy [Internet]. Versión 4: GEC ESTRO; 2023 [citado 2 enero 2025]. Disponible en: <u>https://user-swndwmf.cld.bz/Introduction-Table-of-contents-GEC-ESTRO-Handbook-of-Brachytherapy3/6.</u>
- 2. Baltas D, Sakelliou L, Zamboglou N. The physics of modern brachytherapy for oncology. Boca Raton: Taylor & Francis; 2007. ISBN: 978-0-7503-0708-6.
- Pötter R, Kirisits C, Erickson B, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Lindegaarg JC. Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the Cervix. J ICRU. 2013 Apr;13(1–2):1–258.
- 4. Rovirosa A, Samper P, Villafranca E. Braquiterapia 3D guiada por la imagen. Pulso Ediciones, 2022. ISBN: 978-84-124440-4-9.
- Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, Haie-Meder C, Tan LT, Mazeron R, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. Radiother Oncol. 2016 Sep 1;120(3):428–33.
- Pötter R, Tanderup K, Schmid MP, Jürgenliemk-Schulz I, Haie-Meder C, Fokdal LU, et al. MRI-guided adaptive brachytherapy in locally advanced cervical cancer (EMBRACE-I): a multicentre prospective cohort study. Lancet Oncol. 2021 Apr 1;22(4):538–47.
- 7. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, De Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. Clin Transl Radiat Oncol. 2018 Feb;9:48–60.
- Noorian F, Abellana R, Zhang Y, Herreros A, Baltrons C, Lancellotta V, et al. Are 7.5 Gy×2 fractions more efficient than 6 Gy×3 in exclusive postoperative endometrial cancer brachytherapy? A clinical and dosimetrical analysis. Radiother Oncol. 2023 Dec;189:109909.
- Noorian F, Abellana R, Zhang Y, Herreros A, Lancellotta V, Tagliaferri L, et al. Impact of Vaginal Dilator Use and 68 Gy EQD2(α/β=3) Dose Constraint on Vaginal Complications in External Beam Irradiation Followed by Brachytherapy in Post-Operative Endometrial Cancer. J Pers Med. 2024 Aug;14(8):838.
- Olaciregui-Ruiz I, Beddar S, Greer P, Jornet N, McCurdy B, Paiva-Fonseca G, et al. In vivo dosimetry in external beam photon radiotherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. Phys Imaging Radiat Oncol. 2020 Jul 1;15:108–16.

- 11. Fonseca GP, Johansen JG, Smith RL, Beaulieu L, Beddar S, Kertzscher G, et al. In vivo dosimetry in brachytherapy: Requirements and future directions for research, development, and clinical practice. Phys Imaging Radiat Oncol. 2020 Oct 1;16:1–11.
- 12. Valentin, J. Prevention of high-dose-rate brachytherapy accidents. Ann ICRP. 2005 Apr;35(2):1–51.
- 13. Deufel CL, McLemore LB, De Los Santos LEF, Classic KL, Park SS, Furutani KM. Patient safety is improved with an incident learning system—Clinical evidence in brachytherapy. Radiother Oncol. 2017 Oct;125(1):94–100.
- 14. Tanderup K, Beddar S, Andersen CE, Kertzscher G, Cygler JE. In vivo dosimetry in brachytherapy. Med Phys. 2013 Jul;40(7):070902.
- 15. Kertzscher G, Rosenfeld A, Beddar S, Tanderup K, Cygler JE. In vivo dosimetry: trends and prospects for brachytherapy. Br J Radiol. 2014 Sep 1;87(1041):20140206.
- 16. Beaulieu L, Beddar S. Review of plastic and liquid scintillation dosimetry for photon, electron, and proton therapy. Phys Med Biol. 2016 Oct;61(20):R305.
- 17. Tanderup K, Kirisits C, Damato AL. Treatment delivery verification in brachytherapy: Prospects of technology innovation. Brachytherapy. 2018 Jan;17(1):1–6.
- 18. Guedea F, Venselaar J, Hoskin P, Hellebust TP, Peiffert D, Londres B, et al. Patterns of care for brachytherapy in Europe: Updated results. Radiother Oncol. 2010 Dec;97(3):514–20.
- 19. Alecu R, Alecu M. In-vivo rectal dose measurements with diodes to avoid misadministrations during intracavitary high dose rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. Med Phys. 1999;26(5):768–70.
- 20. Brezovich IA, Duan J, Pareek PN, Fiveash J, Ezekiel M. In vivo urethral dose measurements: A method to verify high dose rate prostate treatments. Med Phys. 2000 Oct;27(10):2297–301.
- Anagnostopoulos G, Baltas D, Geretschlaeger A, Martin T, Papagiannis P, Tselis N, et al. In vivo thermoluminescence dosimetry dose verification of transperineal 192Ir highdose-rate brachytherapy using CT-based planning for the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol. 2003 Nov;57(4):1183–91.
- Nose T, Koizumi M, Yoshida K, Nishiyama K, Sasaki J, Ohnishi T, et al. In vivo dosimetry of high-dose-rate brachytherapy: Study on 61 head-and-neck cancer patients using radiophotoluminescence glass dosimeter. Int J Radiat Oncol. 2005 Mar;61(3):945– 53.
- Waldhäusl C, Wambersie A, Pötter R, Georg D. In-vivo dosimetry for gynaecological brachytherapy: Physical and clinical considerations. Radiother Oncol. 2005 Dec;77(3):310–7.
- 24. Perera F, Chisela F, Stitt L, Engel J, Venkatesan V. TLD skin dose measurements and acute and late effects after lumpectomy and high-dose-rate brachytherapy only for early breast cancer. Int J Radiat Oncol. 2005 Aug;62(5):1283–90.

- 25. Tanderup K, Christensen JJ, Granfeldt J, Lindegaard JC. Geometric stability of intracavitary pulsed dose rate brachytherapy monitored by in vivo rectal dosimetry. Radiother Oncol. 2006 Apr;79(1):87–93.
- 26. Kinhikar RA, Sharma PK, Tambe CM, Mahantshetty UM, Sarin R, Deshpande DD, et al. Clinical application of a OneDoseTM MOSFET for skin dose measurements during internal mammary chain irradiation with high dose rate brachytherapy in carcinoma of the breast. Phys Med Biol. 2006 Jun;51(14):N263.
- 27. Das R, Toye W, Kron T, Williams S, Duchesne G. Thermoluminescence dosimetry for in-vivo verification of high dose rate brachytherapy for prostate cancer. Australas Phys Eng Sci Med. 2007 Sep 1;30(3):178–84.
- 28. Andersen CE, Nielsen SK, Lindegaard JC, Tanderup K. Time-resolved in vivo luminescence dosimetry for online error detection in pulsed dose-rate brachytherapy. Med Phys. 2009 Nov;36(11):5033–43.
- 29. Toye W, Das R, Kron T, Franich R, Johnston P, Duchesne G. An in vivo investigative protocol for HDR prostate brachytherapy using urethral and rectal thermoluminescence dosimetry. Radiother Oncol. 2009 May;91(2):243–8.
- 30. Raffi JA, Davis SD, Hammer CG, Micka JA, Kunugi KA, Musgrove JE, et al. Determination of exit skin dose for intracavitary accelerated partial breast irradiation with thermoluminescent dosimeters. Med Phys. 2010 Jun;37(6Part1):2693–702.
- Suchowerska N, Jackson M, Lambert J, Yin YB, Hruby G, McKenzie DR. Clinical Trials of a Urethral Dose Measurement System in Brachytherapy Using Scintillation Detectors. Int J Radiat Oncol. 2011 Feb;79(2):609–15.
- Allahverdi M, Sarkhosh M, Aghili M, Jaberi R, Adelnia A, Geraily G. Evaluation of treatment planning system of brachytherapy according to dose to the rectum delivered. Radiat Prot Dosimetry. 2012 Jul 1;150(3):312–5.
- 33. Qi ZY, Deng XW, Cao X ping, Huang SM, Lerch M, Rosenfeld A. A real-time in vivo dosimetric verification method for high-dose rate intracavitary brachytherapy of nasopharyngeal carcinoma. Med Phys. 2012 Nov;39(11):6757–63.
- 34. Sharma R, Jursinic PA. In vivo measurements for high dose rate brachytherapy with optically stimulated luminescent dosimeters. Med Phys. 2013 Jul;40(7):071730.
- 35. Mason J, Mamo A, Al-Qaisieh B, Henry AM, Bownes P. Real-time in vivo dosimetry in high dose rate prostate brachytherapy. Radiother Oncol. 2016 Aug;120(2):333–8.
- 36. Carrara M, Tenconi C, Rossi G, Borroni M, Cerrotta A, Grisotto S, et al. In vivo rectal wall measurements during HDR prostate brachytherapy with MOSkin dosimeters integrated on a trans-rectal US probe: Comparison with planned and reconstructed doses. Radiother Oncol. 2016 Jan;118(1):148–53.
- 37. Wagner D, Hermann M, Hille A. In vivo dosimetry with alanine/electron spin resonance dosimetry to evaluate the urethra dose during high-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. 2017 Jul;16(4):815–21.

- 38. Carrara M, Romanyukha A, Tenconi C, Mazzeo D, Cerrotta A, Borroni M, et al. Clinical application of MOSkin dosimeters to rectal wall in vivo dosimetry in gynecological HDR brachytherapy. Phys Med. 2017 Sep;41:5–12.
- 39. Jaselskė E, Adlienė D, Rudžianskas V, Urbonavičius BG, Inčiūra A. In vivo dose verification method in catheter based high dose rate brachytherapy. Phys Med. 2017 Dec;44:1–10.
- 40. Van Gellekom MPR, Canters RAM, Dankers FJWM, Loopstra A, Van Der Steen-Banasik EM, Haverkort MAD. In vivo dosimetry in gynecological applications—A feasibility study. Brachytherapy. 2018 Jan;17(1):146–53.
- 41. Smith RL, Hanlon M, Panettieri V, Millar JL, Matheson B, Haworth A, et al. An integrated system for clinical treatment verification of HDR prostate brachytherapy combining source tracking with pretreatment imaging. Brachytherapy. 2018 Jan;17(1):111–21.
- 42. Johansen JG, Rylander S, Buus S, Bentzen L, Hokland SB, Søndergaard CS, et al. Timeresolved in vivo dosimetry for source tracking in brachytherapy. Brachytherapy. 2018 Jan;17(1):122–32.
- Melchert C, Soror T, Kovács G. Quality assurance during interstitial brachytherapy: in vivo dosimetry using MOSFET dosimeters. J Contemp Brachytherapy. 2018 Jun;10(3):232–7.
- 44. Belley MD, Craciunescu O, Chang Z, Langloss BW, Stanton IN, Yoshizumi TT, et al. Real-time dose-rate monitoring with gynecologic brachytherapy: Results of an initial clinical trial. Brachytherapy. 2018 Nov;17(6):1023–9.
- 45. Jamalludin Z, Jong WL, Ho GF, Rosenfeld AB, Ung NM. In vivo dosimetry using MOSkin detector during Cobalt-60 high-dose-rate (HDR) brachytherapy of skin cancer. Australas Phys Eng Sci Med. 2019 Dec 1;42(4):1099–107.
- Jamalludin Z, Jong WL, Malik RA, Rosenfeld AB, Ung NM. Evaluation of rectal dose discrepancies between planned and in vivo dosimetry using MOSkin detector and PTW 9112 semiconductor probe during 60Co HDR CT-based intracavitary cervix brachytherapy. Phys Med. 2020 Jan;69:52–60.
- 47. Jaberi R, Babaloui S, Siavashpour Z, Moshtaghi M, Shirazi A, Joya M, et al. 3D in vivo dosimetry of HDR gynecological brachytherapy using micro silica bead TLDs. J Appl Clin Med Phys. 2022 Sep;23(9):e13729.
- David MG, Salata C, De Almeida CE. Determination of the correction factors used in Fricke dosimetry for HDR 192Ir sources employing the Monte Carlo method. Phys Med. 2021 Apr;84:50–5.
- 49. Rossi G, Gainey M, Thomann B, Kollefrath M, Würfel J, Allgaier B, et al. Monte Carlo and experimental high dose rate 192Ir brachytherapy dosimetry with microDiamond detectors. Z Für Med Phys. 2019 Aug;29(3):272–81.
- 50. International Atomic Energy Agency. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. [Internet]. (Rev. 1). Viena: IAEA, 2024 (Technical Reports Series; No.

398). [citado 2 enero 2025]. Disponible en: <u>https://www.iaea.org/publications/15048/absorbed-dose-determination-in-external-beam-radiotherapy</u>.

- Fröhlich G, Kovács KD, Major T, Polgár C. In vivo dosimetry of the rectum in imageguided adaptive interstitial-intracavitary brachytherapy of cervix cancer – A feasibility study. Rep Pract Oncol Radiother. 2019 Mar;24(2):158–64.
- 52. Ruiz-Arrebola S, Fabregat-Borrás R, Rodríguez E, Fernández-Montes M, Pérez-Macho M, Ferri M, et al. Characterization of microMOSFET detectors for in vivo dosimetry in high-dose-rate brachytherapy with 192Ir. Med Phys. 2020 May;47(5):2242–53.
- 53. Jamalludin Z, Jong WL, Abdul Malik R, Rosenfeld A, Ung NM. Characterization of MOSkin detector for in vivo dose verification during Cobalt-60 high dose-rate intracavitary brachytherapy. Phys Med. 2019 Feb;58:1–7.
- 54. Marckmann CJ, Andersen CE, Aznar MC, Bøtter-Jensen L. Optical fibre dosemeter systems for clinical applications based on radioluminescence and optically stimulated luminescence from Al2O3:C. Radiat Prot Dosimetry. 2006 Sep 1;120(1–4):28–32.
- 55. O'Keeffe S, McCarthy D, Woulfe P, Grattan MWD, Hounsell AR, Sporea D, et al. A review of recent advances in optical fibre sensors for in vivo dosimetry during radiotherapy. Br J Radiol. 2015 Jun;88(1050):20140702.
- 56. Yukihara EG, McKeever SWS. Optically stimulated luminescence (OSL) dosimetry in medicine. Phys Med Biol. 2008 Sep;53(20):R351.
- 57. Gaza R, McKeever SWS. A real-time, high-resolution optical fibre dosemeter based on optically stimulated luminescence (OSL) of KBr:Eu, for potential use during the radiotherapy of cancer. Radiat Prot Dosimetry. 2006 Sep 1;120(1–4):14–9.
- Van Eijk CWE. Inorganic scintillators in medical imaging detectors. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip. 2003 Aug;509(1– 3):17–25.
- 59. Cusumano D, Placidi L, D'Agostino E, Boldrini L, Menna S, Valentini V, et al. Characterization of an inorganic scintillator for small-field dosimetry in MR-guided radiotherapy. J Appl Clin Med Phys. 2020 Sep;21(9):244–51.
- 60. Kertzscher G, Beddar S. Inorganic scintillation detectors for 192Ir brachytherapy. Phys Med Biol. 2019 Nov;64(22):225018.
- Jørgensen EB, Johansen JG, Overgaard J, Piché-Meunier D, Tho D, Rosales HML, et al. A high-Z inorganic scintillator–based detector for time-resolved in vivo dosimetry during brachytherapy. Med Phys. 2021 Nov;48(11):7382–98.
- 62. Birks JB. The theory and practice of scintillation counting. London: Pergamon Press; 1964. ISBN: 9780080104720.
- Beddar AS, Mackie TR, Attix FH. Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: I. Physical characteristics and theoretical considerations. Phys Med Biol. 1992 Oct;37(10):1883-900.

- 64. Beddar AS, Mackie TR, Attix FH. Water-equivalent plastic scintillation detectors for high-energy beam dosimetry: II. Properties and measurements. Phys Med Biol. 1992 Oct;37(10):1901-13.
- 65. Lambert J, McKenzie DR, Law S, Elsey J, Suchowerska N. A plastic scintillation dosimeter for high dose rate brachytherapy. Phys Med Biol. 2006 Oct;51(21):5505-16.
- 66. Cartwright LE, Suchowerska N, Yin Y, Lambert J, Haque M, McKenzie DR. Dose mapping of the rectal wall during brachytherapy with an array of scintillation dosimeters. Med Phys. 2010 May;37(5):2247–55.
- 67. Lambert J, Nakano T, Law S, Elsey J, McKenzie DR, Suchowerska N. In vivo dosimeters for HDR brachytherapy: A comparison of a diamond detector, MOSFET, TLD, and scintillation detector. Med Phys. 2007 May;34(5):1759–65.
- Beddar S, Beaulieu L, editors. Scintillation Dosimetry. Boca Raton: CRC Press; 2018. ISBN: 9781315372655.
- 69. Boer SF de, Beddar AS, Rawlinson JA. Optical filtering and spectral measurements of radiation-induced light in plastic scintillation dosimetry. Phys Med Biol. 1993 Jul;38(7):945-58.
- 70. Clift MA, Johnston PN, Webb DV. A temporal method of avoiding the Cerenkov radiation generated in organic scintillator dosimeters by pulsed mega-voltage electron and photon beams. Phys Med Biol. 2002 Apr;47(8):1421-33.
- Fontbonne JM, Iltis G, Ban G, Battala A, Vernhes JC, Tillier J, et al. Scintillating fiber dosimeter for radiation therapy accelerator. IEEE Trans Nucl Sci. 2002 Oct;49(5):2223– 7.
- 72. Archambault L, Therriault-Proulx F, Beddar S, Beaulieu L. A mathematical formalism for hyperspectral, multipoint plastic scintillation detectors. Phys Med Biol. 2012 Oct;57(21):7133-45.
- 73. Argyros A, Eijkelenborg MA van, Large MC, Bassett IM. Hollow-core microstructured polymer optical fiber. Opt Lett. 2006 Jan 15;31(2):172–4.
- Moutinho LM, Castro IF, Peralta L, Abreu MC, Veloso JFCA. Development of a scintillating optical fiber dosimeter with silicon photomultipliers. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip. 2014 Jan;735:640–3.
- 75. Moutinho LM, Castro IFC, Peralta L, Abreu MC, Veloso JFCA. Brachytherapy dosimeter with silicon photomultipliers. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect Accel Spectrometers Detect Assoc Equip. 2015 Jul;787:358–60.
- 76. Granero D, Vijande J, Ballester F, Rivard MJ. Dosimetry revisited for the HDR brachytherapy source model mHDR-v2. Med Phys. 2011 Jan;38(1):487–94.
- 77. Borg J, Rogers DWO. Spectra and air-kerma strength for encapsulated sources. Med Phys. 1999 Nov;26(11):2441–4.
- Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Saiful Huq M, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Med Phys. 2004 Mar;31(3):633–74.
- 79. Williamson JF, Dempsey JF, Kirov AS, Monroe JI, Binns WR, Hedtjärn H. Plastic scintillator response to low-energy photons. Phys Med Biol. 1999 Apr;44(4):857-71.
- Alharbi M, Gillespie S, Woulfe P, Mccavana P, O'Keeffe S, Foley M. Dosimetric Characterization of an Inorganic Optical Fiber Sensor for External Beam Radiation Therapy. IEEE Sens J. 2019 Mar 15;19(6):2140–7.
- Ferrer C, Huertas C, García D, Sáez M. Dosimetric characterization of a novel commercial plastic scintillation detector with an MR-Linac. Med Phys. 2023 Apr;50(4):2525–39.
- 82. Jacqmin DJ, Miller JR, Barraclough BA, Labby ZE. Commissioning an Exradin W2 plastic scintillation detector for clinical use in small radiation fields. J Appl Clin Med Phys. 2022 Aug;23(8):e13728.
- 83. Dimitriadis A, Patallo IS, Billas I, Duane S, Nisbet A, Clark CH. Characterisation of a plastic scintillation detector to be used in a multicentre stereotactic radiosurgery dosimetry audit. Radiat Phys Chem. 2017 Nov;140:373–8.
- Carrasco P, Jornet N, Jordi O, Lizondo M, Latorre-Musoll A, Eudaldo T, et al. Characterization of the Exradin W1 scintillator for use in radiotherapy. Med Phys. 2015 Jan;42(1):297–304.
- 85. Linares Rosales HM, Archambault L, Beddar S, Beaulieu L. Dosimetric performance of a multipoint plastic scintillator dosimeter as a tool for real-time source tracking in high dose rate Ir brachytherapy. Med Phys. 2020 Sep;47(9):4477–90.
- 86. Wootton L, Beddar S. Temperature dependence of BCF plastic scintillation detectors. Phys Med Biol. 2013 Apr;58(9):2955-67.
- 87. Beddar S. On possible temperature dependence of plastic scintillator response. Med Phys. 2012 Oct;39(10):6522-6522.
- 88. Buranurak S, Andersen CE, Beierholm AR, Lindvold LR. Temperature variations as a source of uncertainty in medical fiber-coupled organic plastic scintillator dosimetry. Radiat Meas. 2013 Sep;56:307–11.
- 89. Lee B, Shin S, Jang K, Yoo W. Effects of Temperature and X-rays on Plastic Scintillating Fiber and Infrared Optical Fiber. Sensors. 2015 May 11;15(5):11012–26.
- 90. Galavis PE, Hu L, Holmes S, Das IJ. Characterization of the plastic scintillation detector Exradin W2 for small field dosimetry. Med Phys. 2019 May;46(5):2468–76.
- 91. Linares Rosales HM, Duguay-Drouin P, Archambault L, Beddar S, Beaulieu L. Optimization of a multipoint plastic scintillator dosimeter for high dose rate brachytherapy. Med Phys. 2019 May;46(5):2412–21.

- 92. Wick K, Paul D, Schröder P, Stieber V, Bicken B. Recovery and dose rate dependence of radiation damage in scintillators, wavelength shifters and light guides. Nucl Instrum Methods Phys Res Sect B Beam Interact Mater At. 1991 Oct 1;61(4):472–86.
- 93. Beddar AS. A new scintillator detector system for the quality assurance of 60Co and high-energy therapy machines. Phys Med Biol. 1994 Feb;39(2):253-63.
- 94. Guiral P, Ribouton J, Jalade P, Wang R, Galvan JM, Lu GN, et al. Design and testing of a phantom and instrumented gynecological applicator based on GaN dosimeter for use in high dose rate brachytherapy quality assurance. Med Phys. 2016 Sep;43(9):5240–51.
- 95. Gonod M, Suarez MA, Avila CC, Karakhanyan V, Eustache C, Crouzilles J, et al. Characterization of a miniaturized scintillator detector for time-resolved treatment monitoring in HDR-brachytherapy. Phys Med Biol. 2022 Dec;67(24):245016.
- 96. Archambault L, Arsenault J, Gingras L, Sam Beddar A, Roy R, Beaulieu L. Plastic scintillation dosimetry: Optimal selection of scintillating fibers and scintillators. Med Phys. 2005 Jul;32(7Part1):2271–8.
- Debnath SBC, Ferre M, Tonneau D, Fauquet C, Tallet A, Goncalves A, et al. High resolution small-scale inorganic scintillator detector: HDR brachytherapy application. Med Phys. 2021 Apr;48(4):1485–96.
- 98. Jean E, Therriault-Proulx F, Beaulieu L. Comparative optic and dosimetric characterization of the HYPERSCINT scintillation dosimetry research platform for multipoint applications. Phys Med Biol. 2021 Apr;66(8):085009.
- 99. Tho D, Lavallée MC, Beaulieu L. A scintillation dosimeter with real-time positional tracking information for in vivo dosimetry error detection in HDR brachytherapy. J Appl Clin Med Phys. 2023 Dec;24(12):e14150.
- 100. Rose A. Vision: Human and Electronic. New York: Plenum Press. 1973. ISBN: 978-1-4684-2039-5.
- 101. Bonanno G, Marano D, Belluso M, Billotta S, Grillo A, Garozzo S, et al. Characterization Measurements Methodology and Instrumental Set-Up Optimization for New SiPM Detectors—Part I: Electrical Tests. IEEE Sens J. 2014 Oct;14(10):3557–66.
- 102. Bonanno G, Marano D, Belluso M, Billotta S, Grillo A, Garozzo S, et al. Characterization Measurements Methodology and Instrumental Set-Up Optimization for New SiPM Detectors—Part II: Optical Tests. IEEE Sens J. 2014 Oct;14(10):3567–78.
- 103. Beddar AS, Law S, Suchowerska N, Mackie TR. Plastic scintillation dosimetry: optimization of light collection efficiency. Phys Med Biol. 2003 Apr;48(9):1141-52.
- Knoll GF. Radiation Detection and Measurement, 4th Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 2010. ISBN: 978-0-470-13148-0.
- 105. Georgi P, Kertzscher G, Nyvang L, Šolc J, Schneider T, Tanderup K, et al. Toward 3D dose verification of an electronic brachytherapy source with a plastic scintillation detector. Med Phys. 2022 May;49(5):3432–43.

- 106. Ishikawa M, Bengua G, Sutherland KL, Hiratsuka J, Katoh N, Shimizu S, et al. A feasibility study of novel plastic scintillation dosimetry with pulse-counting mode. Phys Med Biol. 2009 Mar;54(7):2079-92.
- 107. International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipement Part 2-17: Particular requirements for the basic safety and essential performance of automaticallycontrolled brachytherapy afterloading equipment. Geneva: IEC; 2013. IEC 60601-2-17.
- 108. Johansen JG, Kertzscher G, Jørgensen EB, Rylander S, Bentzen L, Hokland SB, et al. Dwell time verification in brachytherapy based on time resolved in vivo dosimetry. Phys Med. 2019 Apr;60:156–61.
- 109. Romanyukha A, Carrara M, Mazzeo D, Tenconi C, Al-Salmani T, Poder J, et al. An innovative gynecological HDR brachytherapy applicator system for treatment delivery and real-time verification. Phys Med. 2019 Mar;59:151–7.
- 110. Fonseca GP, Wagenberg T van, Voncken R, Podesta M, Beveren C van, Limbergen E van, et al. Brachytherapy treatment verification using gamma radiation from the internal treatment source combined with an imaging panel—a phantom study. Phys Med Biol. 2021 May;66(10):104001.
- Gonod M, Suarez MA, Avila CC, Karakhanyan V, Eustache C, Laskri S, et al. Six-probe scintillator dosimeter for treatment verification in HDR-brachytherapy. Med Phys. 2023 Nov;50(11):7192–202.
- 112. Perez-Calatayud J, Ballester F, Carlsson Tedgren Å, DeWerd LA, Papagiannis P, Rivard MJ, et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations on calibration and traceability of HE HDR-PDR photon-emitting brachytherapy sources at the hospital level. Radiother Oncol. 2022 Nov;176:108–17.
- 113. Rivard MJ, Ballester F, Butler WM, DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, et al. Supplement 2 for the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report: Joint recommendations by the AAPM and GEC-ESTRO. Med Phys. 2017 Sep;44(9):e297– 338.
- 114. Perez-Calatayud J, Ballester F, Das RK, DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, et al. Dose calculation for photon-emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV: Report of the AAPM and ESTRO. Med Phys. 2012 May;39(5):2904–29.
- 115. Wang LLW, Klein D, Beddar AS. Monte Carlo study of the energy and angular dependence of the response of plastic scintillation detectors in photon beams. Med Phys. 2010 Oct;37(10):5279–86.
- 116. Therriault-Proulx F, Archambault L, Beaulieu L, Beddar S. Development of a novel multi-point plastic scintillation detector with a single optical transmission line for radiation dose measurement. Phys Med Biol. 2012 Oct;57(21):7147-59.
- 117. Sahoo N. Measurement of transit time of a remote after-loading high dose rate brachytherapy source. Med Phys. 2001 Aug;28(8):1786–90.
- 118. Wong TPY, Fernando W, Johnston PN, Bubb IF. Transit dose of an Ir-192 high dose rate brachytherapy stepping source. Phys Med Biol. 2001 Feb;46(2):323-31.

- 119. Fonseca GP, Rubo RA, Minamisawa RA, dos Santos GR, Antunes PCG, Yoriyaz H. Determination of transit dose profile for a 192Ir HDR source. Med Phys. 2013 May;40(5):051717.
- 120. Fonseca GP, Landry G, Reniers B, Hoffmann A, Rubo RA, Antunes PCG, et al. The contribution from transit dose for 192Ir HDR brachytherapy treatments. Phys Med Biol. 2014 Mar;59(7):1831-44.
- 121. Fonseca GP, Viana RSS, Podesta M, Rubo RA, de Sales CP, Reniers B, et al. HDR 192Ir source speed measurements using a high speed video camera. Med Phys. 2015 Jan;42(1):412–5.
- 122. Rickey DW, Sasaki D, Bews J. A quality assurance tool for high-dose-rate brachytherapy. Med Phys. 2010 Jun;37(6Part1):2525–32.
- 123. Menon GV, Carlone MC, Sloboda RS. Transit dose contributions to intracavitary and interstitial PDR brachytherapy treatments. Phys Med Biol. 2008 Jun;53(13):3447-62.
- 124. Nyquist H. Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. Trans Am Inst Electr Eng. 1928 Apr;47(2):617–44.
- 125. Real Decreto 1566/1998, de 17 de julio, por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia.
- 126. Geneva II, Cuzzo B, Fazili T, Javaid W. Normal Body Temperature: A Systematic Review. Open Forum Infect Dis. 2019 Apr 1;6(4):1-7.
- 127. Bert C, Kellermeier M, Tanderup K. Electromagnetic tracking for treatment verification in interstitial brachytherapy. J Contemp Brachytherapy. 2016 Oct;8(5):448–53.
- 128. Kellermeier M, Herbolzheimer J, Kreppner S, Lotter M, Strnad V, Bert C. Electromagnetic tracking (EMT) technology for improved treatment quality assurance in interstitial brachytherapy. J Appl Clin Med Phys. 2017 Jan;18(1):211–22.
- 129. Van Heerden L, Schiphof-Godart J, Christianen M, Mens JW, Franckena M, Maenhout M, et al. Accuracy of dwell position detection with a combined electromagnetic tracking brachytherapy system for treatment verification in pelvic brachytherapy. Radiother Oncol. 2021 Jan;154:249–54.
- 130. Sauer BC, Dürrbeck C, Bert C. Electromagnetic tracking in interstitial brachytherapy: A systematic review. Front Phys. 2022 Sep;10:1-6.
- 131. Dürrbeck C, Schuster S, Sauer BC, Abu-Hossin N, Strnad V, Fietkau R, et al. Localization of reference points in electromagnetic tracking data and their application for treatment error detection in interstitial breast brachytherapy. Med Phys. 2023 Sep;50(9):5772–83.
- 132. Dürrbeck C, Gomez-Sarmiento IN, Androulakis I, Sauer BC, Kolkman-Deurloo IK, Bert C, et al. A comprehensive quality assurance protocol for electromagnetic tracking in brachytherapy. Med Phys. 2024 May;51(5):3184–94.
- 133. Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, Carrier JF, Davis SD, Mourtada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in

brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. Med Phys. 2012 Oct;39(10):6208–36.