

UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERÍA
FACULTAD DE CIENCIAS



TRABAJO DE SUFICIENCIA PROFESIONAL

“Plantillas en impresión 3D para Braquiterapia individual superficial con rayos X de bajo kV”

**PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
INGENIERO FÍSICO**

Elaborado por:
STEFAN ALEJANDRO VIGO CORNEJO

 0009-0002-9931-524X

Asesor:
MODESTO EDILBERTO MONTOYA ZAVALETA

 0000-0002-3376-1872

LIMA – PERÚ
2024

Dedicatoria

A mis padres, por alentarme siempre a luchar por mis metas.

Resumen

El objetivo del presente estudio consistió en diseñar y optimizar una plantilla impresa en 3D con el fin de generar perfiles de irradiación homogéneos que permitiesen combinar la forma y el tamaño de un aplicador de superficie estándar del sistema intraoperatorio INTRABEAM, el cual va adjunto a una fuente de rayos X de bajo kV, para tratar lesiones o tumores cutáneos superficiales o bien metástasis en pacientes. Estos aplicadores de superficie de los sistemas intraoperatorios (IORT) tienen un tamaño fijo, y no es posible combinar el campo de radiación de más de un aplicador de forma segura, sin correr el riesgo de generar puntos calientes o fríos. De aquí la importancia del presente estudio. La configuración y diseño adecuado de los prototipos impresos en 3D permitieron optimizar la homogeneidad de los perfiles de irradiación superficial, lo que se traduce en mejoras en escenarios de tratamiento de cáncer de piel y muscular. El presente estudio ofrece amplias mejoras en términos de un tratamiento más personalizado y un bajo costo de producción de las plantillas impresas en 3D, lo que lo convierte en una herramienta prometedora para futuras aplicaciones clínicas.

Palabras Clave: Impresión 3D, Braquiterapia, Intraoperatorio, IORT, Cáncer de piel, INTRABEAM.

Abstract

The objective of the present study was to design and optimize a 3D printed template in order to generate homogeneous irradiation profiles that would allow combining the shape and size of a standard surface applicator of the INTRABEAM intraoperative system, which is attached to a source of low kV X-rays, to treat superficial skin lesions or tumors or metastases in patients. These surface applicators of the intraoperative systems (IORT) have a fixed size, and it is not possible to combine the radiation field of more than one applicator safely, without running the risk of generating hot or cold spots. Hence the importance of the present study. The proper configuration and design of the 3D printed prototypes made it possible to optimize the homogeneity of the surface irradiation profiles, which translates into improvements in skin and muscle cancer treatment scenarios. The present study offers vast improvements in terms of a more personalized treatment and a low cost of production for the 3D printed templates, making it a promising tool for future clinical applications.

Keywords: 3D printing, Brachytherapy, Intraoperative, IORT, Skin cancer, INTRABEAM.

Índice o Contenido

Resumen	III
Abstract	IV
Capítulo I – Introducción	1
Capítulo II – Formulación del Problema	3
2.1 Motivo del estudio: Incidencia de cáncer de piel.....	3
2.2 Estado del Arte.....	4
Capítulo III – Revisión Bibliográfica	6
3.1 Impresora 3D alemana RepRap X350.....	6
3.1.1 Características importantes de este modelo de impresora 3D	7
3.1.2 Detalles del Software.....	7
3.2 Equipo ZEISS INTRABEAM.....	9
3.2.1 Aplicadores INTRABEAM	10
3.2.2 Movilidad del Sistema y componentes.....	12
3.2.3 Acelerador miniaturizado INTRABEAM	13
3.2.4 Características del haz	14
Capítulo IV – Método y Materiales	16
4.1 Primera etapa: Prototipo de impresión 3D.....	16
4.1.1 Procedimiento para impresión 3D de losas de ensayo y prototipos para el estudio.....	16
4.1.2 Creación del Prototipo principal	19
4.2 Segunda etapa: Procedimientos de irradiación de losas y prototipo creados.....	20
4.2.1 Película Radiocrómica: Calibración y Dosimetría	20
4.2.2 Consideraciones sobre protección radiológica y procedimientos QA.....	22
4.2.3 Campos superpuestos.....	26
4.2.4 Procedimiento de calibración de película	28
4.2.5 Pruebas de irradiación de prototipos	30
4.2.6 Escaneo de las películas.....	30
Capítulo V – Resultados y Análisis	32
5.1 Resultados de la Primera etapa: Prototipo de impresión 3D	32
5.2 Resultados de la Segunda etapa: Procedimientos de irradiación para losas y prototipo.....	34
5.2.1 Pruebas y resultados de campos superpuestos	34
5.2.2 Mediciones de calibración de películas y resultados de irradiación de prototipos.....	36
5.2.3 Procesamiento de películas con el software FilmQAPro	47
5.2.4 Generación de mapas de Isodosis con FilmQAPro	51
Conclusiones	59
Recomendaciones	62
Referencias Bibliográficas	64

Lista de Tablas

Tabla 1. Características de las piezas producidas por impresión 3D en la 1ra etapa	32
Tabla 2. Campos superpuestos: primeros 9 ensayos realizados en una película de prueba	34
Tabla 3. Mediciones con la cámara de ionización de superficie para la calibración del film1.....	38
Tabla 4. Pruebas finales de irradiación del Prototipo – film1.....	39
Tabla 5. Mediciones con la cámara de ionización de superficie para la calibración del film2.....	43
Tabla 6. Pruebas finales de irradiación del Prototipo - film2 (material añadido en las rendijas).....	44

Lista de Figuras

Figura 1. Impresora 3D empleada.....	6
Figura 2. Software empleado para diseño de impresión 3D.....	8
Figura 3. Software Simplify3D™ para exportar los diseños 3D a la impresora 3D RepRap X350.....	9
Figura 4. El equipo INTRABEAM y sus partes [22].....	10
Figura 5. Aplicadores del equipo INTRABEAM.....	11
Figura 6. Consola de control del Sistema INTRABEAM.....	12
Figura 7. Acelerador miniaturizado y sus partes. [22].....	13
Figura 8. Distribución de dosis alrededor del isocentro.....	14
Figura 9. Características del Haz de los Aplicadores INTRABEAM.....	15
Figura 10. Patrones de relleno disponibles para los prototipos en el software Simplify 3D [21].....	18
Figura 11. Pantalla de impresora y selección de opciones [19].....	18
Figura 12. Componentes varios de la impresora 3D.....	19
Figura 13. Diseño del bloque del Prototipo Final.....	19
Figura 14. Ajuste del modelo de calibración de película radiocrómica.....	22
Figura 15. Distribución de equipos para los diferentes ensayos en la sala de TC.....	24
Figura 16. Verificación de Isotropía y Dosis de salida con los dispositivos de QA: PDA y PAICH.....	25
Figura 17. Aplicador de superficie conectado al acelerador miniaturizado en el INTRABEAM.....	26
Figura 18. Montaje del equipo y primeras pruebas de irradiación realizadas con el Prototipo principal y piezas interiores variadas.....	27
Figura 19. Configuraciones para el procedimiento de calibración de la película.....	29
Figura 20. Losas planas producidas como parte del análisis y prueba de la impresora 3D RepRap.....	32
Figura 21. Bloque prototipo con 10% de relleno y 9 mm de espesor total.....	33
Figura 22. Piezas interiores “tipo rompecabezas” para el bloque o matriz Prototipo.....	33
Figura 23. Campos superpuestos.....	36
Figura 24. Calibración del film1.....	37
Figura 25. Pruebas finales de irradiación del Prototipo en el film1	41
Figura 26. Calibración de la película 2.....	42
Figura 27. Pruebas finales de irradiación del Prototipo en film2 (pegamento añadido en las rendijas).....	46
Figura 28. Pruebas finales de irradiación del Prototipo en film2 (silicona añadida en las rendijas).....	46
Figura 29. Configuración de FilmQAPro para la calibración del film1.....	47
Figura 30. Curva de calibración para el film1 o película 1	48
Figura 31. Configuración de FilmQAPro para la calibración del film2.....	49
Figura 32. Curva de calibración para el film2 o película 2.....	50

Figura 33. Configuración del mapa de dosis para pruebas de irradiación en la película 1 (sin material en las rendijas).....	51
Figura 34. Iso-mapa para la Prueba 1 en la Película 1.....	52
Figura 35. Iso-mapa para la Prueba 2 en la Película 1.....	52
Figura 36. Iso-mapa para la Prueba 3 en la Película 1.....	53
Figura 37. Configuración del mapa de dosis para pruebas de irradiación en la película 2 (pegamento entre rendijas).....	54
Figura 38. Iso-mapa para la Prueba 1 en la Película 2 (pegamento añadido).....	55
Figura 39. Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 1 en la Película 2 (pegamento añadido).....	55
Figura 40. Iso-mapa para la Prueba 2 en la Película 2 (pegamento añadido).....	56
Figura 41. Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 2 en la Película 2 (pegamento añadido).....	56
Figura 42. Configuración del mapa de dosis para las últimas pruebas de irradiación en la película 2 (silicona en ranuras).....	57
Figura 43. Iso-mapa para la Prueba 3 en la Película 2 (silicona añadida).....	57
Figura 44. Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 3 en la Película 2 (silicona añadida).....	58

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los países de ingresos altos después de las enfermedades cardiovasculares y la tercera causa principal de muerte en los países de ingresos bajos y medianos, después de las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades infecciosas y parasitarias [1]. En 2012, se registraron 14,11 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, con 7,4 millones de casos en hombres y 6,7 millones en mujeres, además de 8,2 millones de muertes [1, 2]. La sociedad nacional de investigación del cáncer espera que la cantidad de casos nuevos aumente a 24 millones en 2035. A pesar de estos números preocupantes, también se espera que la cantidad de sobrevivientes de cáncer aumente con el tiempo debido a las mayores posibilidades en las modalidades de imágenes para la detección temprana, detección del cáncer y las nuevas técnicas de tratamiento de alta precisión. Actualmente, las alternativas de tratamiento incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia, terapia con células madre y terapia dirigida.

La radioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer que utiliza haces de energía intensa para destruir las células tumorales o aumentar el control del tumor. La mayoría de las veces utiliza rayos X, pero también se pueden emplear protones u otros tipos de energía. La radioterapia se está convirtiendo en una herramienta esencial en la lucha contra el cáncer debido a su amplia gama de técnicas optimizadas para tipos de tumores y condiciones específicas. La radioterapia se puede administrar externa o internamente según la posición del tumor dentro del paciente, el tipo y la forma del tumor.

La radioterapia de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés) es el tipo más común de radioterapia que se usa para el tratamiento del cáncer. Se usa una máquina para apuntar rayos de alta energía (haces) que pueden penetrar el tejido y enviar radiación a un área objetivo ubicada en lo profundo (tumor). La máquina más utilizada se llama acelerador lineal o LINAC. Los aceleradores lineales y otras máquinas modernas tienen como objetivo reducir los efectos secundarios para el paciente al tiempo que optimizan la administración de radiación. La EBRT requiere una tomografía computarizada de la región del tumor para predefinir la posición del tumor dentro del cuerpo del paciente y una planificación de tratamiento bien definida, lo que garantiza la administración segura de radiación y el resultado esperado. La delimitación del tumor y otros

órganos está a cargo de radioncólogos calificados, y la planificación del tratamiento junto con la aplicación de la radiación está a cargo de los físicos médicos. El tratamiento de irradiación normalmente se administra entre 6 y 8 semanas, según el plan o esquema de entrega, como el fraccionamiento convencional, el hiperfraccionamiento o el hipofraccionamiento [3]. Se han desarrollado nuevas técnicas de EBRT como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia guiada por imágenes (IGRT), la radiocirugía estereotáctica o la radioterapia con haz de protones para garantizar una mayor conformidad con la forma del tumor y menos errores relacionados con el posicionamiento.

Por otro lado, una técnica de radioterapia interna bien conocida es la Braquiterapia, donde una fuente de radiación sellada se coloca dentro o al lado del área que requiere tratamiento. Este material radiactivo irradia el objetivo durante un período de tiempo específico, a medida que se desintegra [4]. La braquiterapia puede ser permanente o temporal. En la braquiterapia permanente, los isótopos radiactivos permanecen en el área objetivo. Después de un tiempo específico, este material emite solo dosis bajas que no son perjudiciales para el paciente. En la braquiterapia temporal, el material radiactivo se coloca dentro del objetivo durante un período de tiempo y luego se elimina por completo. La braquiterapia se usa comúnmente como un tratamiento eficaz para el cáncer de cuello uterino, próstata, vagina, cabeza y cuello, mama, esófago y piel, y puede usarse sola o en combinación con otras terapias como cirugía, EBRT y quimioterapia [4].

Otra técnica de radioterapia interna es la Radioterapia Intraoperatoria (IORT), también llamada braquiterapia electrónica porque utiliza rayos X producidos por aceleradores lineales en lugar de utilizar materiales radiactivos. La IORT tiene muchas aplicaciones, pero la más común es para el tratamiento del cáncer de mama, ya que permite una terapia conservadora de la mama [5]. Por lo general, la IORT se refiere a la administración de una fracción única de dosis alta de radiación a la periferia del lecho o la cavidad del tumor poco después de la resección quirúrgica del tumor [6]. Entonces, después de extirpar quirúrgicamente el tumor dentro de la mama, el haz de radiación se coloca y se envía directamente a toda la cavidad del tumor, para garantizar que las células cancerosas residuales se eliminan por completo y, en consecuencia, evitar la recurrencia local [5]. Este procedimiento se realiza con el uso de un accesorio Intrabeam conocido como aplicador esférico, que se adhiere al tejido del lecho tumoral a través de la tensión superficial.

Pero el cáncer de mama no es la única posibilidad referente al tratamiento, el IORT Intrabeam System cuenta también con un variado grupo de accesorios que se acoplan a la fuente principal, permitiendo una amplia gama de posibilidades de tratamiento. Estas posibilidades se extienden al tratamiento de metástasis vertebrales (con el uso del aplicador de aguja), tumores del tracto gastrointestinal (con el uso del aplicador plano) y tratamiento del cáncer de piel (con el uso del aplicador de superficie). Este estudio se centrará especialmente en este último.

CAPÍTULO II

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

2.1 Motivo del estudio: Incidencia de cáncer de piel

El cáncer de piel es el crecimiento descontrolado de células anormales de la piel. Ocurre cuando el daño no reparado en el ADN de las células de la piel (casi siempre causado por la radiación ultravioleta del sol o las camas de bronceado) desencadena mutaciones o defectos genéticos que hacen que las células de la piel se multipliquen rápidamente y formen tumores malignos. Los cánceres de piel surgen de la piel y estas células anormales tienen la capacidad de diseminarse a otras partes del cuerpo. [7] Hay tres tipos principales de cánceres de piel: cáncer de piel de células basales (BCC), cáncer de piel de células escamosas (SCC) y melanoma (MM) [8]. Los dos primeros, junto con una serie de cánceres de piel menos comunes, se conocen como cáncer de piel no melanoma (CPNM). El cáncer de células basales crece lentamente y puede dañar el tejido que lo rodea, pero es poco probable que se propague a áreas distantes o provoque la muerte, [9] el cáncer de piel de células escamosas tiene más probabilidades de propagarse y los melanomas son los más agresivos. Los signos para su detección incluyen un lunar que ha cambiado de tamaño, forma, tiene bordes irregulares, tiene más de un color, pica o sangra. [10] Y el diagnóstico común para esto se realiza mediante una biopsia. Más del 90 % de los casos son causados por la exposición a la radiación ultravioleta del sol, y esta exposición aumenta el riesgo de los tres tipos principales de cáncer de piel. Las personas con piel clara corren un mayor riesgo [8], al igual que aquellas con una función inmunológica deficiente, como por tomar medicamentos específicos o por el VIH/SIDA.

El cáncer de piel no melanoma suele ser curable. [9] Por otro lado, el tratamiento del tipo más riesgoso (melanoma) puede implicar una combinación de cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapia dirigida. [10] En aquellas personas cuya enfermedad se ha propagado a otras áreas de su cuerpo, los cuidados paliativos se utilizan para mejorar la calidad de vida. Pero, en general, el melanoma tiene una de las tasas de supervivencia más altas entre los cánceres, con más del 86 % de las personas en el Reino Unido y más del 90 % en los Estados Unidos sobreviviendo más de 5 años. [11, 12]

Desde un punto de vista estadístico, el cáncer de piel es la forma más común de cáncer, representando globalmente al menos el 40% de los casos. [9] El tipo más común es el cáncer de piel no melanoma, que ocurre en al menos 2-3 millones de personas por año. [13, 14] De los cánceres de piel no melanoma, alrededor del 80 % son cánceres de células basales y el 20 % son cánceres de piel de células escamosas, y es probable que ninguno de ellos provoque la muerte. Sin

embargo, la incidencia tanto de MM como de CPNM va en aumento, con un aumento anual de MM del 0,6 % entre los adultos mayores de 50 años. [15] A nivel mundial, en 2012, el melanoma se presentó en 232 000 personas y resultó en 55 000 muertes. En 2016, el número estimado de casos nuevos de melanoma cutáneo fue de 76 380, lo que representó el 4,5 % de todos los casos nuevos de cáncer [11]. Las personas blancas de Australia, Nueva Zelanda y Sudáfrica tienen las tasas más altas de melanoma en el mundo. [13] Los tres tipos principales de cáncer de piel se han vuelto más comunes en los últimos 20 a 40 años, especialmente en áreas que son mayoritariamente caucásicas. [9] Además, la incidencia de melanoma puede ser incluso más alta de lo indicado, ya que los Registros Nacionales del Cáncer informaron una subestimación de su incidencia en ciertos países [16]. De aquí surge la preocupación y relevancia de su adecuado tratamiento.

2.2 Estado del Arte

Un estudio previo ha evaluado ya la producción de herramientas de dimensionamiento impresas en 3D para su empleo en el escenario de braquiterapia intraoperatoria de mama [17]. Como se mencionó anteriormente, la IORT para el tratamiento del cáncer de mama se realiza con el uso de un accesorio Intrabeam llamado aplicador esférico, que se adhiere al tejido del lecho tumoral. Este estudio se centró en el diseño, la producción y la implementación de herramientas de dimensionamiento, que fueron creadas empleando software e impresión 3D disponible comercialmente y de bajo costo, con el fin de generar una disminución inmediata en los costos de consumibles sin afectar la calidad o la velocidad de entrega del tratamiento. Estas herramientas termoplásticas impresas en 3D se utilizaron para determinar el tamaño de la cavidad de la lumpectomía, antes de seleccionar el tamaño apropiado del aplicador esférico funcional de IORT correspondiente, de las mismas dimensiones, para adquisición del mismo. Esta técnica permitió al equipo de IORT eliminar el uso de aplicadores funcionales para fines de dimensionamiento, y con ello eliminar los ciclos de esterilización desperdiciados que se requerían para determinar este tamaño de la cavidad de resección [17].

Otro estudio anterior se centró en la personalización de aplicadores de alta tasa de dosis impresos en 3D para superar el desafío terapéutico de los lechos tumorales con irregularidades topográficas significativas [18]. Este estudio desarrolló una estrategia novedosa para crear aplicadores de IORT de alta tasa de dosis (HDR) prefabricados y personalizados, diseñados para adaptarse de forma anticipada a la forma de una cavidad quirúrgica. Los aplicadores se construyeron mediante impresión 3D (material Silastic) y se derivaron de la segmentación volumétrica de imágenes preoperatorias. Esta estrategia se aplicó en dos pacientes pediátricos que se sometieron a HDR-IORT como parte de resecciones complejas de sarcoma de la base del cráneo [18].

Ambos estudios anteriores utilizaron la impresión 3D como herramienta principal para producir las piezas personalizadas deseadas para su posterior aplicación con el Sistema IORT. Las

aplicaciones comunes involucran cáncer de mama y otros tipos de cavidades. Sin embargo, ninguno estuvo relacionado con el uso del aplicador de superficie ni con la distribución de dosis en una superficie plana. La novedad del presente estudio se basa en que se centra especialmente en el tratamiento del cáncer de piel. Los aplicadores de superficie en combinación con una fuente de rayos X de bajo kV se pueden utilizar para tratar este tipo de lesiones. Pero estos aplicadores tienen un tamaño fijo, por lo que no es posible combinar el campo de radiación de más de un aplicador de forma segura, sin correr el riesgo de generar puntos calientes o fríos. El objetivo del presente estudio fue diseñar, investigar y optimizar una plantilla impresa en 3D para superar estas limitaciones y poder generar perfiles de radiación homogéneos que combinen la forma y el tamaño fijos del aplicador de superficie. La creación de estos diferentes modelos y piezas para las plantillas, fabricadas en termoplástico ABS, se realizó con el uso de la impresora 3D alemana RepRap X350, la cual cuenta con una precisión de aproximadamente +/-0.1mm. Después de la producción de estas plantillas, se realizaron diferentes ensayos de radiación para probarlas y optimizar sus características para producir los perfiles de radiación más homogéneos posibles. De las diversas máquinas de rayos X móviles IORT del mercado, diferenciadas en la calidad y rango de energía de sus generadores de rayos X y sus diferentes efectos biológicos, el equipo utilizado para estos procedimientos fue el INTRABEAM System de Carl Zeiss. Más detalles relacionados con los equipos mencionados se presentan a continuación.

CAPÍTULO III

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

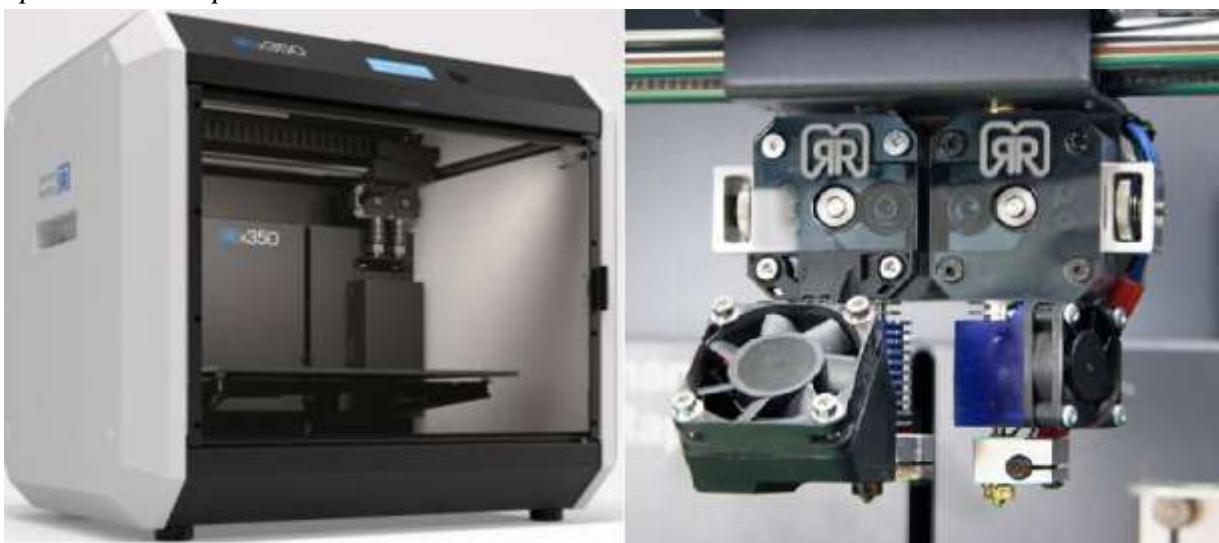
3.1 Impresora 3D alemana RepRap X350

La impresora 3D alemana RepRap X350 es un equipo principalmente recomendado y utilizado para aplicaciones industriales. Cuenta con una cama de impresión en formato apaisado (landscape) que permite un uso más eficiente del área de impresión debido a sus dimensiones. Esta impresora también funciona de forma independiente (mediante el uso de una tarjeta micro USB), o integrada en una red inalámbrica o LAN mientras se controla a través de una interfaz [19]. Ofrece una operación amigable a través de un software llamado Simplify3D™ que permite controlar muchas características de las piezas de plástico que se van a producir, y también ajustar algunos otros parámetros importantes de la impresora como la temperatura de la cama o la temperatura del extrusor (que calienta el filamento de plástico).

Otras peculiaridades de esta impresora son el innovador sistema de gestión de filamentos con un alimentador automático, y también la cama de impresión de 3 puntos fácil de nivelar que permite calibrarla en cualquier momento. El modelo de la impresora 3D alemana RepRap X350 se muestra a continuación:

Figura 1

Impresora 3D empleada



Nota. A la izquierda, la impresora 3D alemana RepRap X350 [19]. A la derecha, el terminal “hot end” de la impresora 3D.

El mecanismo de impresión está básicamente confinado en la parte del “hot end” o “extremo caliente” de la impresora. Este contiene, de abajo hacia arriba, la boquilla o cabezal del calentador (por donde se expulsa el material), la caja de calor que controla la temperatura de la boquilla y el disipador de calor que es un mecanismo de tubo largo que se utiliza para llevar el material o filamento plástico dentro de la caja calefactora. El disipador de calor también debe mantenerse a temperatura ambiente, por lo que este cuenta con un ventilador adjunto, envolviéndolo.

3.1.1 Características importantes de este modelo de impresora 3D [19]:

- Tecnología de impresión: modelado por deposición fundida (FDM), fabricación con filamento fundido (FFF).
- Dimensiones del producto: 600 x 444 x 517 mm [23,6 ancho x 17,5 profundidad x 20,4 alto en pulgadas].
- Peso de la impresora: 28 kg [62 libras].
- Resolución: alrededor de 20 micrones (17- 18 um) o 0,0007 pulgadas.
- Volumen construido: 35 x 20 x 21 cm (largo, ancho, alto).
- Precisión: +/- 0,005" o +/- 0,1 mm aproximadamente.
- Filamento (plástico) utilizado como alimentación: filamento de 1,75 mm de cualquier termoplástico disponible (PLA, ABS, PET y más). En este estudio, los prototipos se fabricaron utilizando termoplástico ABS (acrilonitrilo butadieno estireno), cuya densidad se acerca al valor de densidad del agua (densidad media del ABS: 1,07 g/cm3). El ABS también se puede utilizar como material tipo fantoma equivalente a tejido para otros fines dosimétricos en radioterapia [20].
- Diámetro de la boquilla: 0,4 mm
- Cama de impresión: Cama calentada (máx. 120 °C / 248 F)
- Motores paso a paso: ángulo de paso de 1,8° con micropasos de 1/16
- Precisión de posicionamiento XY: 11 micrones [0,0004 pulgadas]
- Precisión de posicionamiento Z: 2,5 micrones [0,0001 pulgadas]

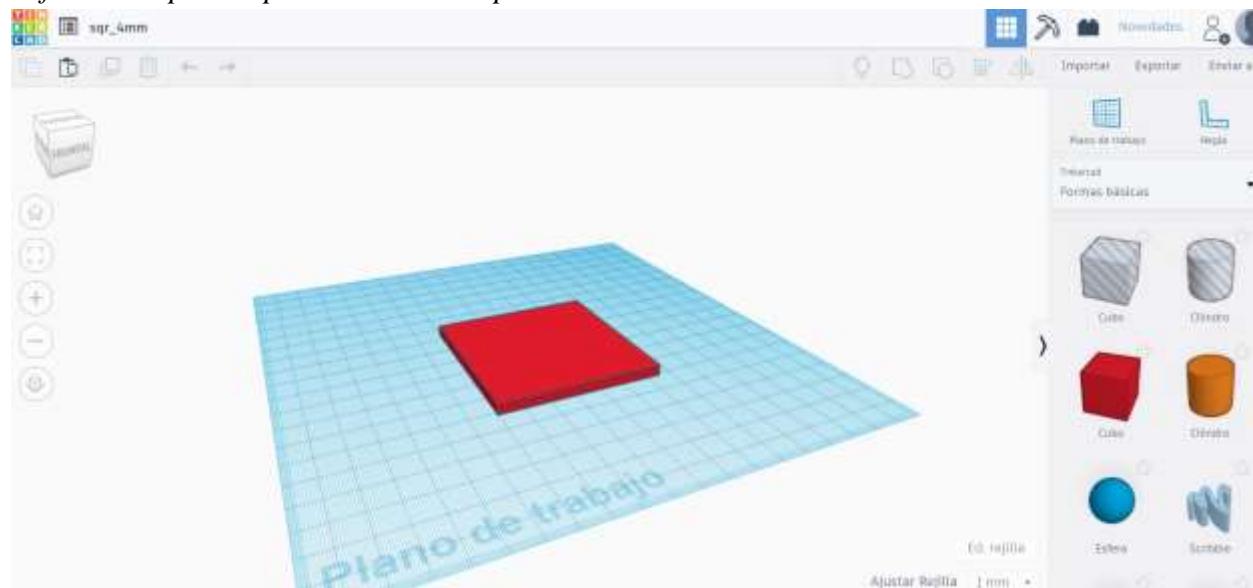
3.1.2 Detalles del software:

- El tipo de archivos de modelos 3D deben estar en formato STL para poder imprimirlas.
- La impresión independiente es posible a través de cualquiera de estas formas: pantalla LCD con lector de tarjetas SD, Wifi, Ethernet – impresión inalámbrica.
- Sistema operativo compatible con la impresora 3D: Windows (7+), Mac OS X (10.7+), Linux (Ubuntu 12.04+, Fedora 19+).

Para el diseño de las piezas plásticas y prototipos realizados para el estudio se utilizó el software libre AUTODESK ® TINKERCAD ™. Este software permite crear formas 3D básicas (cubo, cilindro, esfera, cono, pirámide, etc.) y a partir de estas se pueden mezclar (sumarlas o restarlas) de una determinada manera para crear nuevas formas. TINKERCAD permite exportar las nuevas formas diseñadas en formatos .stl u .obj para impresión 3D. La siguiente figura muestra el panel de trabajo del software AUTODESK ® TINKERCAD ™.

Figura 2

Software empleado para diseño de impresión 3D

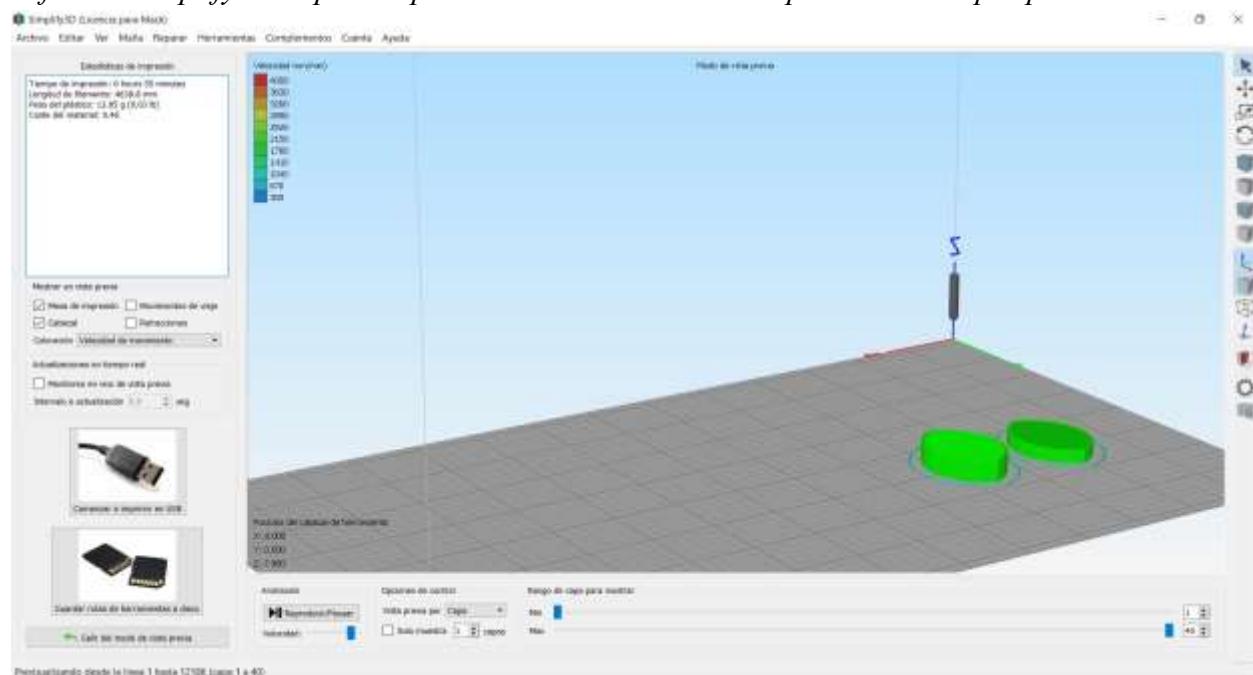


Nota. Software gratuito AUTODESK ® TINKERCAD ™ para diseño de impresión 3D

El otro software utilizado para exportar los archivos .stl a la impresora fue Simplify3D™. Este software ofrece muchas opciones para la configuración del proceso de impresión, tales como: el patrón de relleno de la pieza plástica o prototipo (rectilíneo, cuadriculado, triangular, alveolar y más), el porcentaje de relleno o densidad de la pieza plástica, la temperatura máxima de la cama calentada y la temperatura del extrusor, el posicionamiento del prototipo plástico en la cama (definiendo las coordenadas XYZ de la pieza), y muchos otros parámetros de configuración. La Figura 3 muestra a continuación el panel de configuración de Simplify3D™.

Figura 3

Software Simplify3D™ para exportar los diseños 3D a la impresora 3D RepRap X350

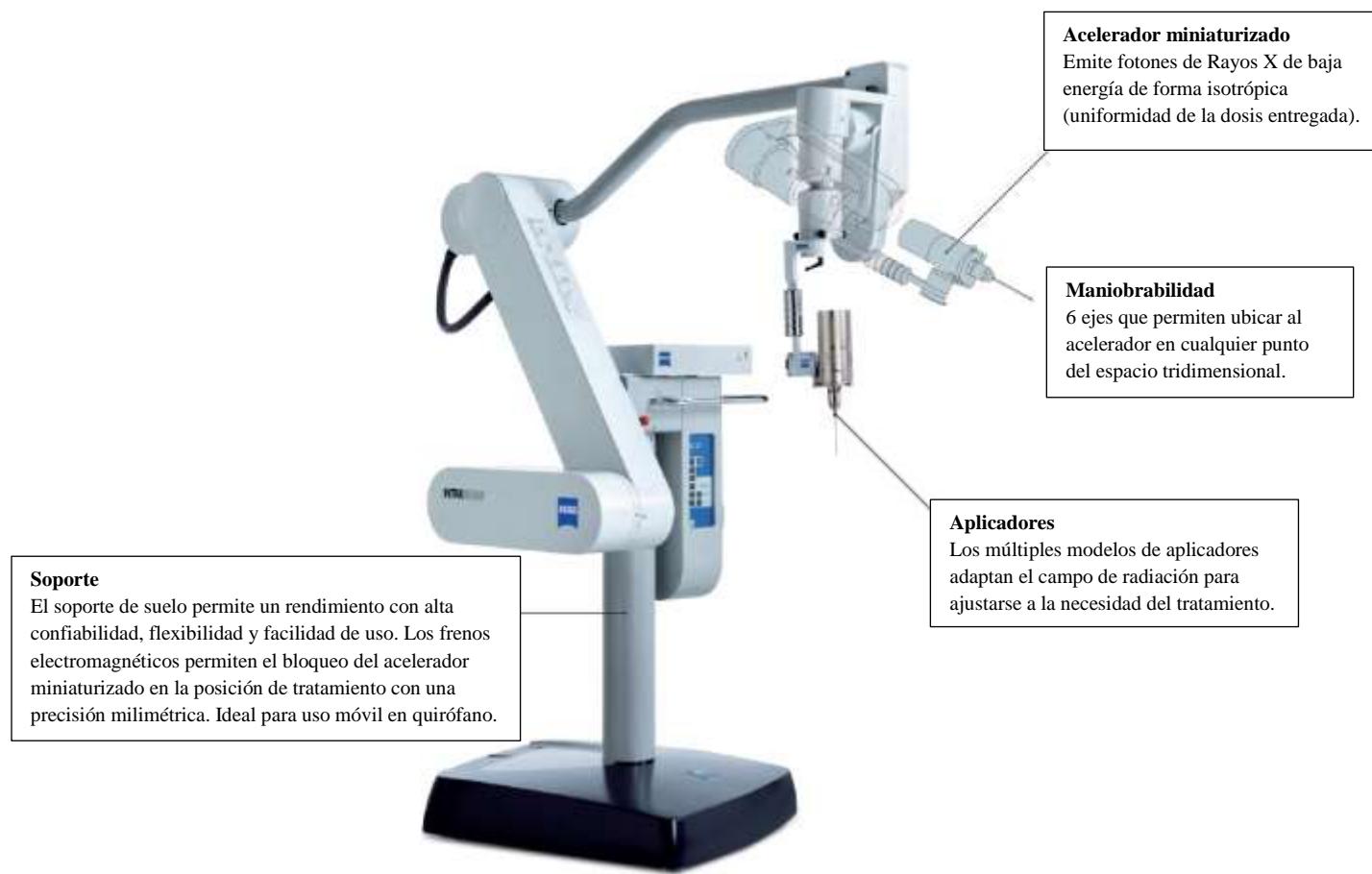


3.2 Equipo ZEISS INTRABEAM

INTRABEAM® es un sistema capaz de irradiar lesiones específicas mediante técnicas de irradiación intersticial, intraoperatoria, intracavitaria o superficial. Los tratamientos se pueden realizar en quirófanos y normalmente no se requieren modificaciones estructurales para la protección radiológica, lo cual es una buena ventaja. El acelerador miniaturizado de INTRABEAM produce fotones de rayos X de baja energía que se emiten isotrópicamente (distribuidos uniformemente). El INTRABEAM cuenta también con un sistema portador con seis grados de libertad, compensación de peso y frenos magnéticos que permite un posicionamiento fácil, flexible y preciso del acelerador miniaturizado en la zona objetivo. Este sistema también cuenta con una unidad de control, que va integrada en un Carro y se encarga de la configuración y seguimiento de la dosis deseada [22]. La Figura 4 muestra a continuación el Sistema INTRABEAM y sus diferentes partes.

Figura 4

El equipo INTRABEAM y sus partes [22]



Nota. El equipo Intrabeam de Carl Zeiss está compuesto por una base o soporte del brazo, el brazo móvil con 6 grados de libertad (6 ejes de movimiento permitidos), el acelerador miniaturizado o fuente de Rx de baja energía, con los respectivos aplicadores colocados a la altura de la punta del acelerador.

3.2.1 Aplicadores INTRABEAM

El INTRABEAM cuenta con diferentes tipos de aplicadores que adaptan el campo de radiación según la aplicación. Algunos aplicadores son [23]:

a) Aplicador esférico INTRABEAM

Los aplicadores esféricos INTRABEAM se utilizan para la administración intracavitaria o intraoperatoria de radiación al lecho tumoral, p.e. en el momento de la cirugía conservadora de mama. El aplicador llena la cavidad tumoral creada por la escisión del tumor. El tejido del lecho tumoral se adhiere al aplicador mediante tensión superficial. La punta de la sonda

está centrada dentro del aplicador y, por tanto, en la cavidad tumoral. Este aplicador es reutilizable y esterilizable.

b) Aplicador de aguja INTRABEAM

El aplicador de agujas INTRABEAM se utiliza para la irradiación intersticial de tumores, p.e. en el tratamiento de metástasis vertebrales. Las metástasis vertebrales se pueden irradiar intraoperatoriamente en una técnica dirigida, localizada y mínimamente invasiva utilizando el aplicador de aguja (el aplicador de aguja tiene un diámetro de 4,4 mm y es de un solo uso).

c) Aplicador plano INTRABEAM

El aplicador plano INTRABEAM se utiliza para el tratamiento de tumores en superficies expuestas quirúrgicamente, p.e. tumores del tracto gastrointestinal. Este aplicador tiene un campo de radiación plano optimizado (mediante un filtro aplanador) a 5 mm de la superficie del aplicador. Los aplicadores planos están disponibles en los diámetros 1, 2, 3, 4, 5 y 6 cm, y son reutilizables y esterilizables.

d) Aplicador de superficie INTRABEAM

El aplicador de superficie INTRABEAM se utiliza en el tratamiento de tumores en la superficie del cuerpo, por ejemplo, irradiación de cánceres de piel no melanoma. El aplicador crea un campo de radiación plano optimizado (mediante un filtro aplanador) en la superficie objetivo. El Aplicador de Superficie está disponible en diámetros de 1, 2, 3 y 4 cm. Este tipo de aplicadores son reutilizables y esterilizables.

La siguiente figura muestra los diferentes aplicadores disponibles para el Sistema INTRABEAM. Posteriormente, para los fines de este estudio, el único aplicador que se probará y utilizará para la parte experimental será el Aplicador de Superficie INTRABEAM (4 cm de diámetro).

Figura 5
Aplicadores del equipo INTRABEAM



Nota. De izquierda a derecha: aplicador esférico INTRABEAM, aplicador de aguja, aplicador plano y aplicador de superficie [23]

3.2.2 Movilidad del Sistema y componentes

El sistema INTRABEAM es muy móvil y todos sus componentes también son fácilmente transportables. La mayoría de los componentes, como el acelerador miniaturizado de 1,6 kg, se almacenan en contenedores en el carro INTRABEAM. Este Carro también cuenta con suficiente espacio en la mesa superior, lo que permite realizar el control de calidad del sistema in situ. El terminal táctil, la consola de control, el dosímetro y todos los demás componentes necesarios para el aseguramiento de la calidad del sistema y para el tratamiento se montan de la forma más adecuada en el carro. También cuenta con ruedas que permiten un fácil transporte dentro y fuera del quirófano [22]. Finalmente, el operador puede monitorear y controlar el sistema en cualquier momento durante el tratamiento desde el panel de control del Carro INTRABEAM. La Figura 6 muestra a continuación el carro INTRABEAM y sus componentes.

Figura 6

Consola de control del Sistema INTRABEAM



Nota. A la izquierda, el Carro y componentes (terminal táctil, consola de control, dosímetro, consola de tratamiento) del sistema INTRABEAM para control de calidad y tratamiento [22]. A la derecha en la parte superior, el monitor y la consola de tratamiento (mismos componentes que en el Carro), y en la parte inferior está el acelerador miniaturizado.

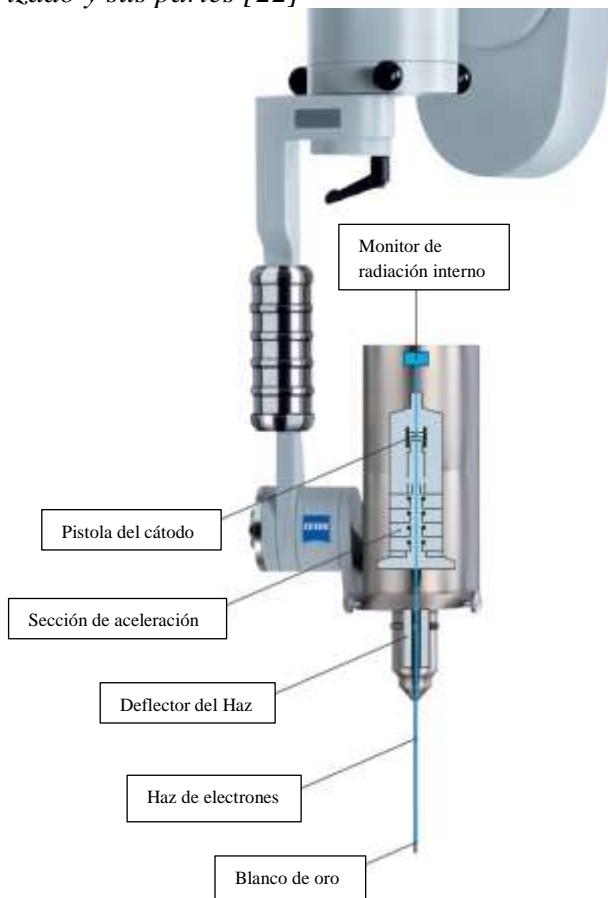
3.2.3 Acelerador miniaturizado INTRABEAM

El acelerador miniaturizado del INTRABEAM acelera los electrones a través de un tubo deflector de 100 mm con un voltaje máximo de 50 kV hacia un objetivo o target de oro donde se generan fotones de baja energía que luego se emiten isotrópicamente. Un monitor de radiación interno (IRM - internal radiation monitor) detecta la parte de los fotones de rayos X emitidos en la dirección del cátodo y registra la dosis emitida en tiempo real. El resultado del IRM se muestra en la pantalla de tratamiento del terminal de control para que el operador sepa qué dosis se administra en cualquier momento durante el tratamiento [22].

Previo a su uso, el acelerador miniaturizado se inserta en el brazo del soporte INTRABEAM. El transportador se puede mover suavemente a cualquier posición en el quirófano gracias a sus ruedas integrales ubicadas en la base. Una compensación de peso y seis ejes proporcionan suficiente libertad para colocar el acelerador miniaturizado en cualquier posición en el espacio tridimensional necesario para acceder al área adecuada de tratamiento. El sistema cuenta también con frenos electromagnéticos que mantienen el acelerador miniaturizado en la posición exacta durante el tratamiento. La Figura 7 muestra a continuación el Acelerador Miniaturizado a detalle.

Figura 7

Acelerador miniaturizado y sus partes [22]



3.2.4 Características del haz

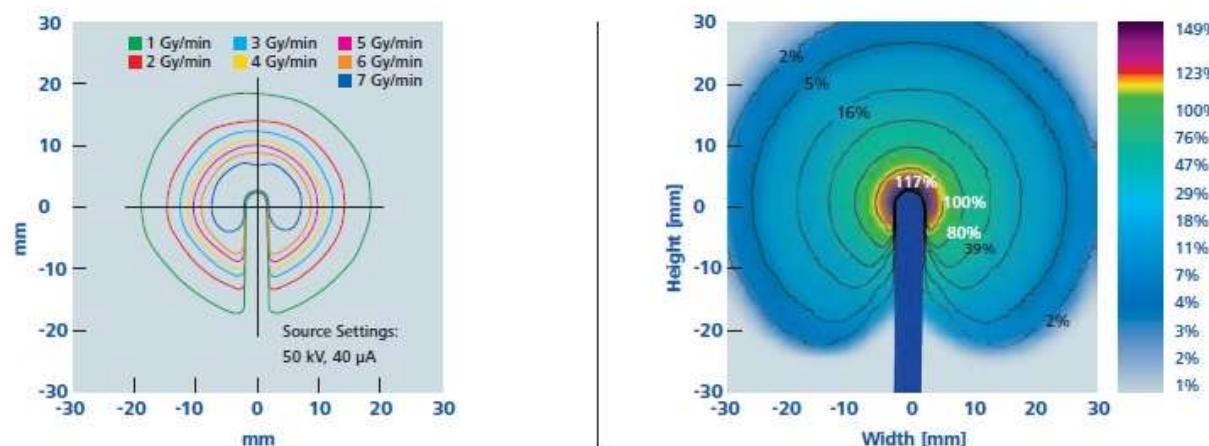
Algunas características del Haz son [22]:

- Emisión de rayos X de fuente puntual (40 kV / 40 μ A; 50 kV / 5, 10, 20 o 40 μ A).
- Distribución esférica de dosis alrededor del isocentro del acelerador miniaturizado.
- Gradiente de dosis pronunciado (aprox. $1/r^3$) en agua (o equivalente en tejido blando).
- Precisión posicional de la dosis administrada +/- 1 mm a 40 mm de diámetro (desde el isocentro) para el tratamiento.
- El pronunciado gradiente de dosis (debido a la rápida atenuación de los rayos X de bajo kV) garantiza una distribución de dosis localizada.

La siguiente figura muestra la distribución de dosis alrededor del isocentro del acelerador miniaturizado:

Figura 8

Distribución de dosis alrededor del isocentro

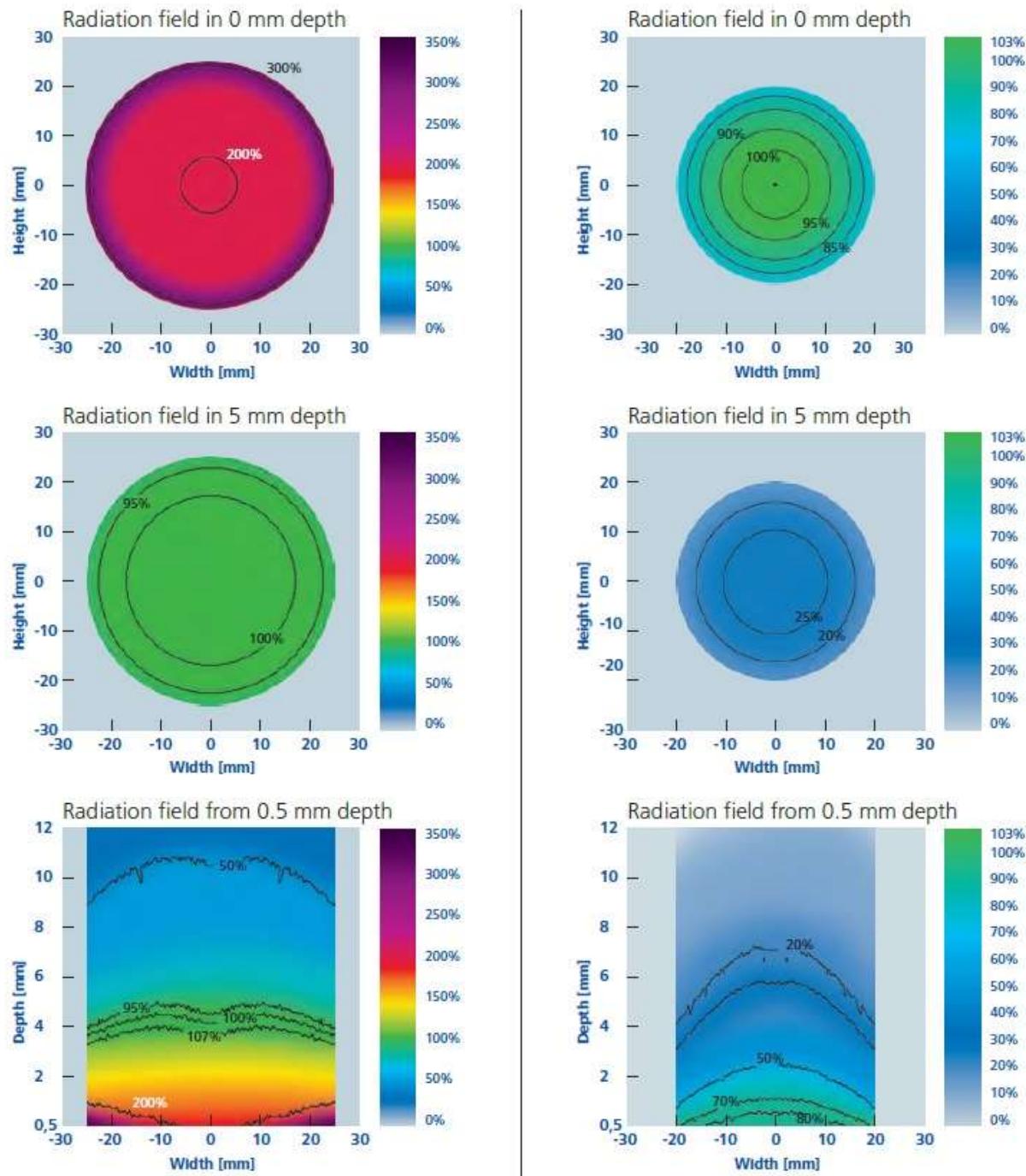


Nota. A la izquierda, la distribución de dosis alrededor de la punta o isocentro del acelerador miniaturizado en el plano sagital. A la derecha, la misma distribución de dosis pero con el aplicador de aguja INTRABEAM [22].

La Figura 9 muestra a continuación las características del Haz empleando el aplicador plano INTRABEAM y el aplicador de Superficie (4 cm de diámetro).

Figura 9

Características del Haz de los Aplicadores INTRABEAM



Nota. A la izquierda, gráficos correspondientes a las características del Haz del Aplicador Plano INTRABEAM de 5 cm de diámetro. A la derecha, gráficos correspondientes a las características del Haz del Aplicador de Superficie INTRABEAM de 4 cm de diámetro. [22]

CAPÍTULO IV

MÉTODO Y MATERIALES

4.1 Primera etapa: Prototipo de impresión 3D

4.1.1 Procedimiento para impresión 3D de lasas de ensayo y prototipos para el estudio

Como marca el propósito del estudio, el objetivo principal fue diseñar, investigar y optimizar una plantilla impresa en 3D para resolver el problema del tamaño fijo de los aplicadores y la imposibilidad de combinar más de un campo de radiación de forma segura, sin riesgo de generar puntos fríos o calientes dentro de la región a tratar.

Para ello, la decisión fue empezar por crear lasas planas simples con diferentes densidades y diferentes espesores (en consecuencia, diferentes volúmenes). El procedimiento para realizar estas primeras lasas fue el siguiente:

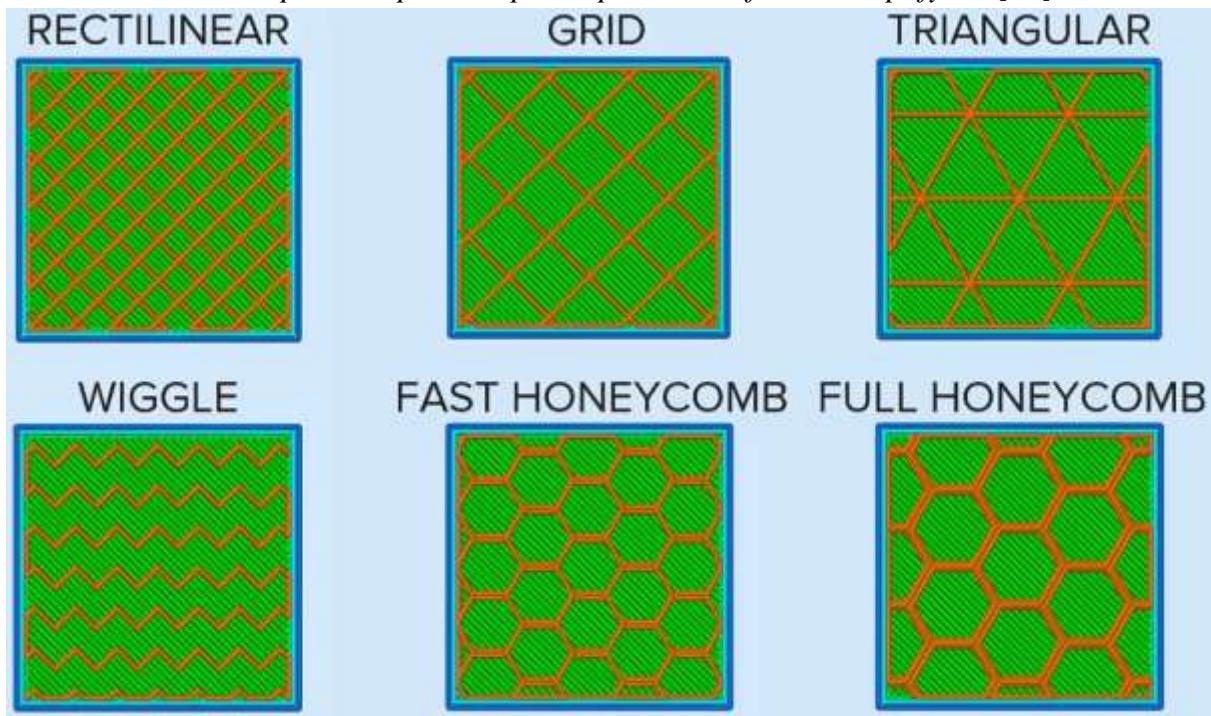
1. Se utilizó el software TINKERCAD para diseñar nuestras lasas planas. De forma muy sencilla, todo comenzó con la creación de uno de los volúmenes predefinidos que daba el software, un cubo, y modificando las dimensiones del mismo se obtuvo una losa de 65 mm x 65 mm x 4 mm (Fig. 2).
2. Muchas de estas lasas se fabricaron, y se varió únicamente el espesor de las mismas: 1,3 mm, 4 mm y 5 mm.
3. Estas lasas se exportaron como archivos .stl y luego se llevaron al software Simplify 3D.
4. Simplify 3D permite gestionar los detalles de la impresión, no sólo la configuración de algunos parámetros de la impresora como la temperatura del extrusor (idealmente alrededor de 245°C para una buena fusión del material ABS) o la temperatura de la cama (idealmente alrededor de 110°C para una buena adherencia del termoplástico), pero también las propiedades de la pieza plástica que se está creando, como densidad o porcentaje de relleno, configuración de las capas internas, patrón de relleno interno y externo (puede ser patrón rectilíneo o de cuadrícula, triangular, ondulado, alveolar y más). Simplify 3D también ofrece la posibilidad de ubicar la pieza de plástico en una coordenada específica en el plano de la cama caliente.

5. Después de configurar todos estos detalles de la pieza de plástico con el software Simplify 3D, se puede decidir si transferir la información a la impresora (para iniciar el procedimiento de impresión) mediante conexión LAN o tarjeta SD. En nuestro caso se utilizó la tarjeta SD por simplicidad.
Antes de comenzar la impresión, se tuvieron que realizar 2 preconfiguraciones o calibraciones de la impresora. Primero viene la calibración de la cama calentada, y segundo es el posicionamiento “inicial” de la boquilla (en los 3 ejes: x=0, y=0, z=0).
6. Para la calibración de la cama caliente, también se utilizó como referencia la boquilla. La distancia entre la boquilla y la cama para una buena impresión tiene que ser más o menos del grosor de una hoja de papel, esto se logró ajustando las 3 tuercas moleteadas para nivelar la cama en cada esquina y en el centro de la misma. Este procedimiento se llevó a cabo apretando o aflojando un poco la tuerca moleteada hasta que solo cabía una hoja de papel tipo copia entre la punta de la boquilla y la cama de impresión.
7. Después de esto viene el posicionamiento “home all” de la boquilla (x=0, y=0, z=0), que es una opción disponible en la pantalla de configuración de la impresora.
8. Luego viene la inserción de la tarjeta SD en la impresora, y finalmente la selección del archivo .stl que se desea imprimir en la tarjeta SD.

El tiempo de impresión varía según el volumen de la pieza y su porcentaje de relleno (densidad de la pieza). Más denso significa, por supuesto, más tiempo para imprimir todas las capas dentro del volumen (es decir, 80% o 100% de relleno). La velocidad de la impresora 3D RepRap X350 es de alrededor de 10-150 mm/s, y el software Simplify 3D también ofrece una aproximación del tiempo total de impresión de cada pieza. La siguiente figura muestra los patrones de relleno disponibles en el software Simplify 3D para impresión 3D.

Figura 10

Patrones de relleno disponibles para los prototipos en el software Simplify 3D [21]



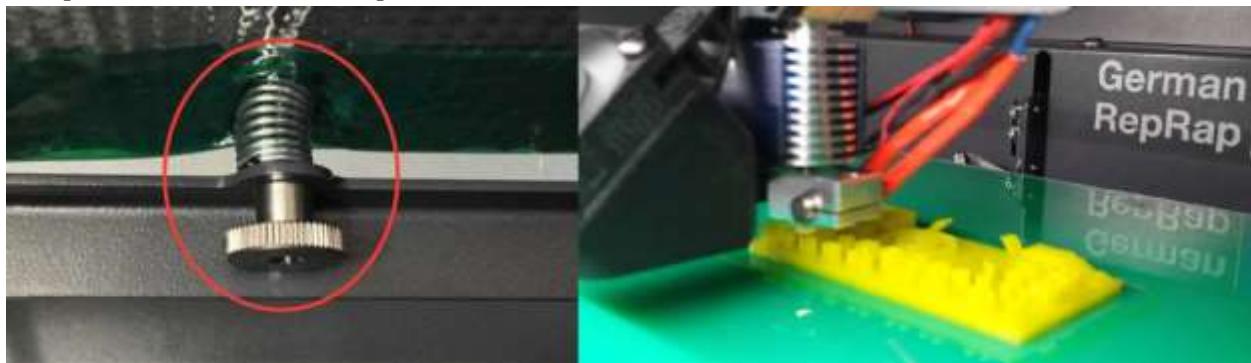
A continuación, se muestra la pantalla de la impresora y la perilla para la selección de opciones en la impresora 3D, seguido de la Figura 12, que muestra los tornillos o tuercas moleteadas para nivelar la cama para un procedimiento de impresión óptimo.

Figura 11

Pantalla de impresora y selección de opciones [19]



Figura 12
Componentes varios de la impresora 3D

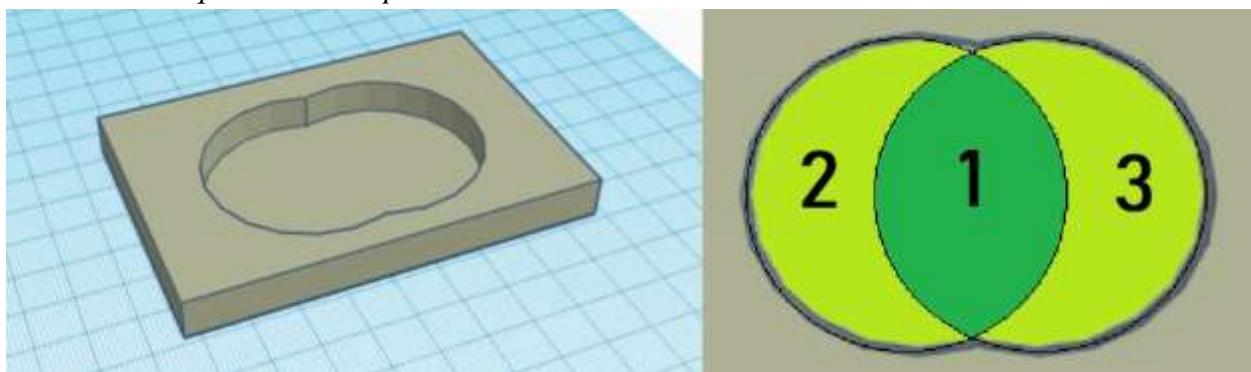


Nota. A la izquierda, los tornillos o tuercas moleteadas para nivelar la cama. A la derecha, un procedimiento de impresión ordinario [19]

4.1.2 Creación del Prototipo principal

El principal objetivo de esta primera parte del estudio fue crear un prototipo de forma alargada (conformada por dos círculos consecutivos con alguna zona superpuesta entre ellos) que permitiera generar un campo irradiado homogéneo en toda el área (después de la irradiación con el aplicador de superficie INTRABEAM en las dos formas circulares). Esto se puede ilustrar de la siguiente manera:

Figura 13
Diseño del bloque del Prototipo Final



Nota. A la izquierda, bloque del prototipo final realizado con el software TINKERCAD. A la derecha, la forma interna del bloque con 2 círculos parcialmente superpuestos. Estos son los dos círculos que se irradiarán con el aplicador de superficie.

Como se puede ver en la Fig. 13, habrá un área irradiada con una exposición o dosis absorbida más alta (área verde 1: área con los 2 campos superpuestos de los círculos), en comparación con las áreas "lunares" izquierda y derecha (áreas 2 y 3). Entonces, el propósito de nuestro diseño es crear estas piezas interiores que irán dentro del bloque o matriz prototipo (hecho a modo de

rompecabezas) que permitirán obtener un campo irradiado distribuido de una forma más homogénea en toda el área a tratar (1,2 y 3). Para ello, las 3 piezas con las respectivas formas de 1, 2 y 3 tendrán diferentes densidades, para contrarrestar así la alta irradiación en 1. En consecuencia, la pieza número 1 necesitará una mayor densidad que las piezas 2 y 3, y para estos dos últimos la densidad será claramente la misma.

El diseño de estas diferentes piezas se ha realizado con el software TINKERCAD, y el procedimiento de impresión siguió los mismos pasos indicados para la producción de las losas (apartado 4.1.1).

El bloque prototipo, que sólo sirvió como un molde para colocar sobre él el aplicador de superficie, se realizó con un relleno del 10%. Sus dimensiones eran: 91 mm x 61 mm x 9 mm, y con una fina capa (1 mm de espesor) en la base del mismo. Estos valores también fueron verificados con el uso de un Vernier tradicional.

Las piezas 1, 2 y 3 se probaron con diferentes porcentajes de relleno y diferentes valores de espesor. Para la pieza número 1 se decidió utilizar valores de relleno de 60%, 80% y 100% (ya que se necesita más absorción de radiación en el área de superposición), y valores de espesor de 5 mm y 8 mm (un total de 6 piezas para la pieza de forma número 1). Por otro lado, para las piezas número 2 y 3 se decidió utilizar un 10% y un 30% como valores de relleno, y el mismo espesor que la pieza número 1, para una buena estabilización de todo el rompecabezas (5 mm y 8 mm respectivamente). Todas las piezas impresas en 3D creadas en esta sección se muestran en los resultados más adelante.

4.2 Segunda etapa: Procedimientos de irradiación de losas y prototipo creados

4.2.1 Película Radiocrómica: Calibración y Dosimetría

Película radiocrómica GAFChromic

La película radiocrómica se ha convertido en una herramienta importante para verificar las distribuciones de dosis en radioterapia altamente conformada. Por esta razón, en el presente estudio se seleccionó la película GAFCHROMIC EBT como herramienta para verificar la distribución de dosis y la homogeneidad de los perfiles de irradiación. La película GAFCHROMIC EBT, lanzada en 2004 por International Specialty Products (ISP, Wayne, Nueva Jersey), fue el primer tipo de película radiocrómica adecuada para su uso con dosis tan bajas como las dosis típicas que se emplean en la radioterapia. En 2011, ISP lanzó una nueva generación de películas, la película GAFCHROMIC EBT3 [24].

La película de dosimetría radiocrómica GAFCHROMIC EBT3 se compone de una única capa activa, nominalmente de 27 μm de espesor, que contiene el componente activo, un colorante marcador, estabilizadores y otros aditivos que le dan a la película su particular dependencia de las bajas energías. El tinte marcador amarillo disminuye la sensibilidad a la luz/UV y, utilizado junto con un escáner de película RGB, permite obtener todos los beneficios de la dosimetría multicanal. La película EBT3 se fabrica laminando una capa activa entre dos capas de poliéster idénticas, lo que hace que el producto sea más robusto y permite la inmersión en agua. La capa activa se encuentra entre dos sustratos de poliéster transparente de 120 μm ; esta estructura simétrica elimina la necesidad de realizar un seguimiento de qué lado de la película estará frente a la fuente de luz del escáner. El sustrato de poliéster tiene un tratamiento superficial especial que contiene partículas microscópicas de sílice que mantienen un espacio entre la superficie de la película y la ventana de vidrio del escáner de superficie plana. Dado que la brecha es casi diez veces la longitud de onda de la luz visible, con ello se evita la formación de patrones de interferencia de los anillos de Newton en las imágenes adquiridas utilizando escáneres de superficie plana [24].

Análisis de películas y curva de calibración

El software utilizado para esta parte fue el FilmQAPro, para ejecutar dosimetría de triple canal empleando películas radiocrómicas GAFChromic. La dosimetría de triple canal brinda la capacidad de comparar los resultados de las mediciones de dosis de tres canales de color con la ventaja clave de establecer la consistencia de estos valores de dosis. Se debe lograr de forma rutinaria una consistencia de dosis superior al 2% entre los canales de color y, con frecuencia, los resultados deben ser mejores que el 1% [25].

A lo largo de este estudio, se mostrará el procedimiento para establecer una curva de calibración para un lote específico de película radiocrómica utilizando el software FilmQAPro. El software utiliza este procedimiento de calibración para obtener mediciones de dosis a partir de la exposición de una película de aplicación correspondiente al mismo lote de producción. Estas mediciones de dosis, sumadas al uso de la herramienta Iso-dose Maps proporcionada también por el software, nos permitieron buscar la homogeneidad de los perfiles en los diferentes ensayos de irradiación.

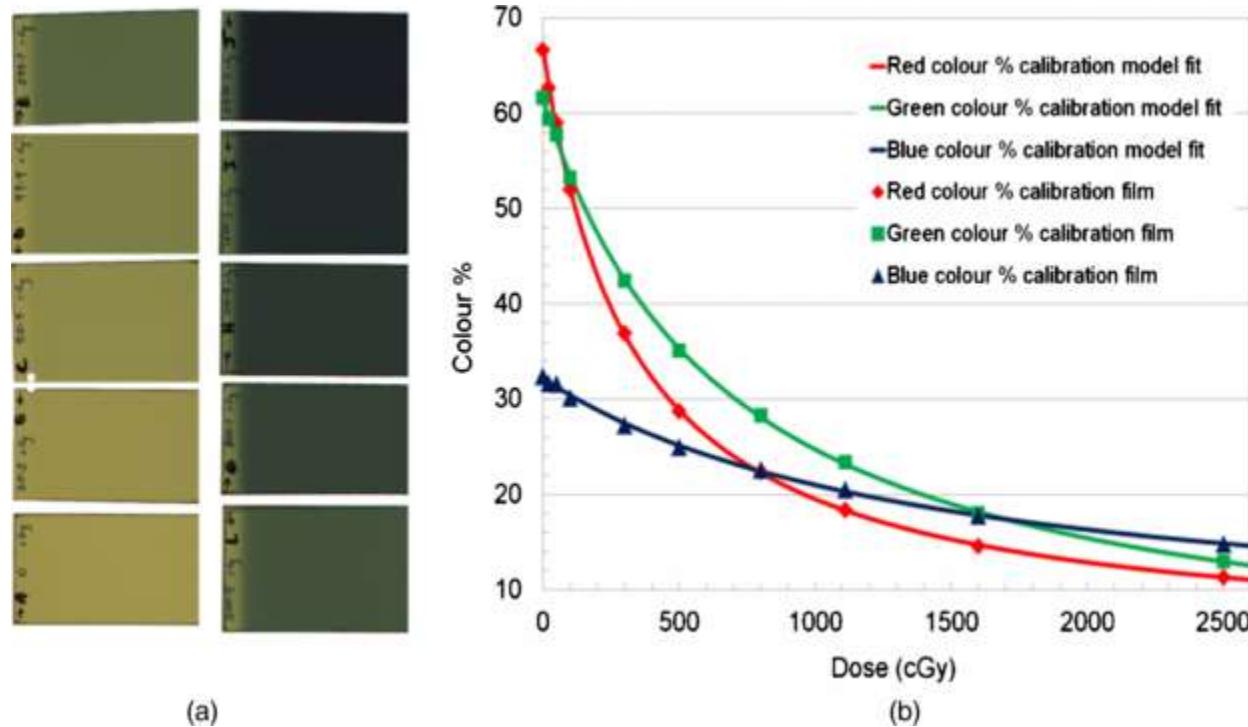
La eficacia de este protocolo proviene de las funciones de ajuste del software FilmQAPro. En un aspecto, se comportan de manera similar al film. Por ejemplo, considere la función racional: $X(D,n) = a + b/(D-c)$ donde $X(D,n)$ es la respuesta del escáner en el enésimo canal de color medido para la película expuesta a la dosis D , y a , b y c son constantes. Las funciones de este tipo se comportan como una película radiocrómica, es decir, la película se vuelve menos transparente a medida que aumenta la dosis, y los valores de respuesta disminuyen ante dosis muy altas, volviéndose asíntotas a valores casi constantes.

Una ventaja de utilizar este tipo de funciones racionales es que se requieren relativamente menos puntos de dosis para la calibración. En la mayoría de los casos, no se requieren más de cinco a ocho puntos de dosis distribuidos en una secuencia geométrica [25].

La siguiente figura muestra un ejemplo de un modelo de calibración y una curva de ajuste relacionados con un mismo lote de parches de película, expuestos a diferentes dosis.

Figura 14

Ajuste del modelo de calibración de película radiocrómica



Nota. (a) Parches de calibración de película Gafchromic EBT3 expuestos a diferentes dosis.

(b) Señal de color de tres canales correspondiente al film escaneado (marcadores) y ajuste del modelo de calibración (línea) [26].

4.2.2 Consideraciones sobre protección radiológica y procedimientos QA

La fuente de rayos X (XRS) del sistema ZEISS INTRABEAM es un acelerador lineal miniaturizado que produce únicamente fotones de rayos X de baja energía. Debido a ello, el tratamiento se puede realizar en quirófanos y normalmente no se requieren modificaciones estructurales para la protección radiológica [22]. Sin embargo, por razones de seguridad radiológica es necesario mantener una distancia de 2 m con respecto al isocentro de la fuente desde el área pública (por ejemplo, el pasillo), para así garantizar que la pared o ventana correspondiente contenga la radiación en un factor de al menos 10. Esto corresponde a un material con un

equivalente de plomo de 0,05 mm a una energía máxima de 50 kV, como también a 10 mm de hormigón o 26 mm de yeso [22]. Todos los procedimientos de irradiación a lo largo de este estudio se realizaron dentro de la sala de Tomografía Computarizada (TC) de las instalaciones del Departamento de Radioterapia de la Clínica Universitaria de la ciudad de Mannheim, en Alemania (Universitätsklinikum Mannheim - UMM), la cual cumple con todas las condiciones de seguridad necesarias para la ejecución de estos procedimientos. Antes de iniciar cualquier procedimiento de radiación, también se tuvieron en cuenta dos consideraciones importantes:

A) Los equipos de protección radiológica utilizados para evitar la exposición a radiaciones dispersas

- Uso de delantal plomado por parte del usuario.
- Uso de una barrera de pantalla móvil entre la fuente y el usuario.

Además, también se asignó un dosímetro al usuario, según los Protocolos de Seguridad Radiológica.

B) Procedimientos de Garantía de Calidad

Con el sistema ZEISS INTRABEAM se proporciona un conjunto completo de herramientas de dosimetría y control de calidad. El sistema calibrado de fábrica se entrega con las curvas específicas de dosis en profundidad y con una medición de referencia ejecutada con la cámara de ionización integrada al sistema. Antes de cada tratamiento, un control de calidad de dos pasos garantiza que todos los parámetros, como la isotropía, el monitor de radiación interna y la señal de salida, no excedan las tolerancias definidas durante la calibración [23].

B.1. PDA (matriz de fotodiodos)

En el interior de la llamada PDA (Photo Diode Array), cinco diodos colocados ortogonalmente entre sí miden la radiación de la fuente de rayos X. El objetivo de esta prueba es asegurar la isotropía (es decir, patrón esférico) del haz emitido [23].

B.2. PAICH (Soporte para el ajuste de la sonda con la cámara de iones)

Con el PAICH (Probe Adjuster Ion Chamber Holder) se puede comprobar la señal de salida. Se monta una cámara de iones en el soporte para ajuste de la sonda, de tal manera que la ventana de la cámara de iones quede justo encima de la punta de la fuente de rayos X. En esta prueba también se verifica el monitor de radiación interno. Los recuentos medidos por el monitor de radiación interno se comparan con la lectura de la cámara de ionización [23].

La fuente de rayos X (XRS – X Ray Source) no se puede habilitar para la planificación del tratamiento hasta que se haya calculado un coeficiente y su correspondiente porcentaje de error para ambos pasos en la verificación de control de calidad (QA) del equipo.

La siguiente figura muestra la distribución del equipamiento para las diferentes pruebas en la sala de TC, incluyendo el Intrabeam System, el Intrabeam Cart con la consola de control, la barrera de pantalla móvil y la camilla de tratamiento. A continuación, la Figura 16 presenta los 2 dispositivos para los procedimientos de QA: la PDA y el PAICH.

Figura 15

Distribución de equipos para los diferentes ensayos en la sala de TC



Figura 16

Verificación de Isotropía y Dosis de salida con los dispositivos de QA: PDA y PAICH



Todos los procedimientos que se muestran a continuación se realizaron con el uso del aplicador de superficie, que va directamente unido al acelerador miniaturizado, adaptando el campo de radiación de la forma deseada. La siguiente figura muestra de forma más clara esta configuración:

Figura 17

Aplicador de superficie conectado al acelerador miniaturizado en el INTRABEAM



4.2.3 Campos superpuestos

Para llegar a la creación del prototipo impreso en 3D final utilizado para los fines de este estudio, se realizaron pruebas previas utilizando diferentes losas y piezas impresas, con diferentes valores de espesor y porcentajes de relleno. De esta forma, comparando los resultados obtenidos tras la irradiación de las diferentes combinaciones de losas y piezas, se podrían determinar los mejores valores para las dimensiones y densidad del prototipo final. Estos primeros ensayos se realizaron únicamente con fines cualitativos y no cuantitativos, ya que no se realizó ninguna medición de dosis, sino sólo observación y análisis de los resultados en la película de prueba.

La configuración básica utilizada para los siguientes procedimientos fue, en el siguiente orden:

1. Aplicador de superficie de 4 cm de diámetro (Intrabeam System, Carl ZEISS)
2. Prototipo impreso en 3D (Bloque o matriz + piezas interiores)

3. Películas radiocrómicas GAFCHROMIC EBT (film o películas de prueba)
4. 2 fantomas tipo placa (para simular las condiciones debajo)
5. Camilla de tratamiento (sala de TC)

La siguiente figura muestra el escenario de estas primeras pruebas de irradiación.

Figura 18

Montaje del equipo y primeras pruebas de irradiación realizadas con el Prototipo principal y piezas interiores variadas



Nota. Los números se refieren a: 1. Aplicador de superficie, 2. Prototipo impreso, 3. Película radiocrómica, 4. Fantoma de placa, 5. Camilla de tratamiento (sala de TC).

Cabe señalar que las piezas de prototipo seleccionadas para realizar los posteriores procedimientos de irradiación en este estudio, fueron elegidas conforme a los resultados obtenidos luego de realizar estas pruebas de campos superpuestos.

4.2.4 Procedimiento de calibración de película

El procedimiento de calibración de la película radiocrómica consiste en asignar un valor de dosis a un punto específico de “oscurecimiento” de la película irradiada (la película radiocrómica se tiñe de un color de intensidad azul según la dosis, cuanto mayor sea la dosis, mayor será la intensidad del color). En nuestro estudio, esto se realizó siguiendo los siguientes pasos:

El procedimiento comenzó con la creación de una losa plástica que pudiera simular nuestra matriz principal y piezas interiores. El valor de relleno o densidad seleccionado para esta losa de plástico se eligió para que fuera un promedio aproximado de los valores de relleno de las piezas Prototipo (promedio del valor de relleno: 50%), y el espesor seleccionado fue el mismo que el del bloque Prototipo (9 mm de espesor).

Primero se cortó una película radiocrómica en cuadrados de 6,7 x 6,7 cm (aproximadamente el mismo tamaño que la losa de plástico) y en rectángulos de 7,1 x 8,9 cm (utilizados más tarde para las pruebas de irradiación del prototipo principal), y se irradió uno por uno para evitar la dispersión de la radiación que pudiese provenir de los demás procedimientos realizados dentro de la misma película. Con la ayuda de un marcador y unas tijeras afiladas, primero se marcó la película en cada esquina con una pequeña flecha, orientada en la misma dirección para todos los cuadrados de película (las películas deben estar orientadas de la misma manera para el posterior procedimiento de escaneo), y luego se cortaron con mucho cuidado, para evitar que se doblaran los bordes. Todos estos procedimientos que implicaron manipulación de la película radiocrómica se realizaron con el uso de guantes, para evadir huellas en la película.

Para la parte de irradiación se establecieron dos configuraciones, ambas siguiendo el orden mostrado:

Primera configuración:

1. Aplicador de Superficie 4cm (Carl ZEISS)
2. Losa de plástico ABS (9 mm de espesor; 50% de relleno)
3. Película Radiocrómica GAFChromic
4. 2 fantomas de placa (para simulación de condiciones por debajo)
5. Camilla de tratamiento (sala de TC)

Segunda configuración:

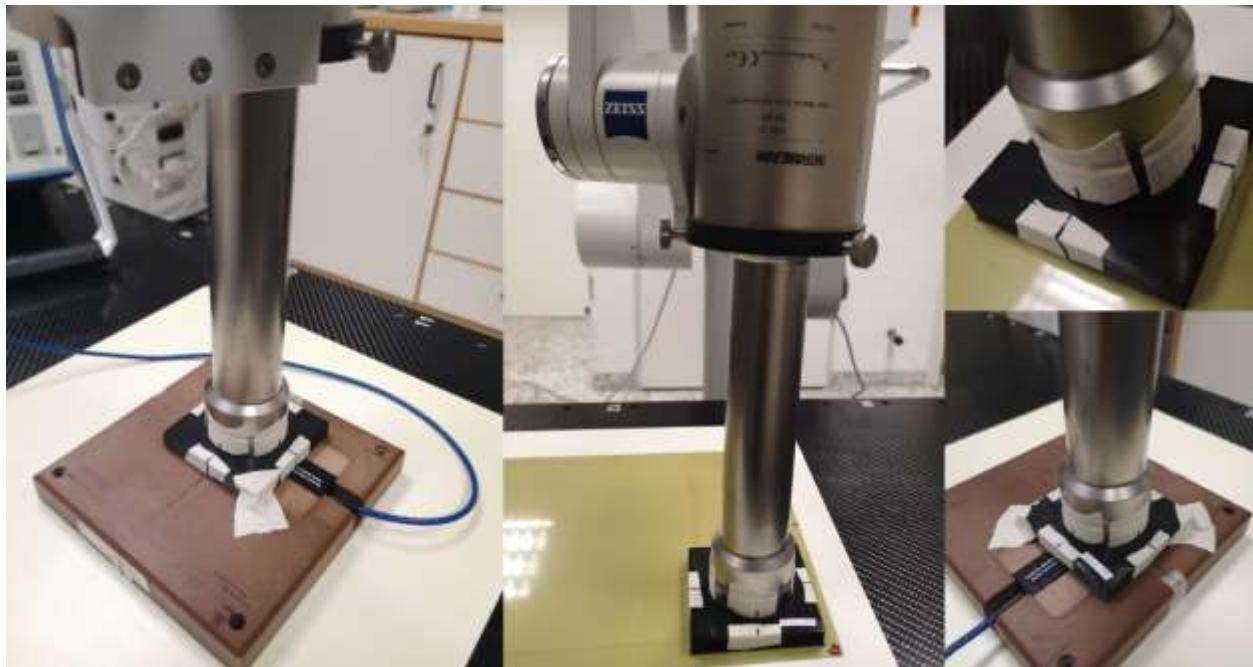
1. Aplicador de Superficie 4cm (Carl ZEISS)
2. Losa de plástico ABS (9 mm de espesor; 50% de relleno)

3. Cámara de ionización superficial (número de modelo: 691, para bajo kV) fijada a su propio soporte/plataforma especial (material con la misma densidad que el agua) + dosímetro PTW UNIDOS
4. 2 fantomas de placa (para simulación de condiciones por debajo)
5. Camilla de tratamiento (sala de TC)

Como la idea principal detrás de este procedimiento es atribuir un valor de dosis (con la ayuda de una cámara de ionización de superficie y un dosímetro) a un punto específico en la película irradiada, la forma más sencilla de hacer esta correlación es seleccionar el centro del aplicador de superficie como punto de referencia. Con ayuda de cinta blanca y un rotulador logramos señalar el centro de todas las piezas: aplicador de superficie, losa de plástico, film, cámara de ionización y su correspondiente plataforma), para luego alinearlas. Estas dos configuraciones se muestran a continuación en la Figura 19.

Figura 19

Configuraciones para el procedimiento de calibración de la película



Nota. Las dos configuraciones para el procedimiento de calibración de la película, con marcas en los bordes de los diferentes elementos con el fin de fijar un punto central, para la posterior irradiación de la película y su correspondiente medición de dosis.

Primero se realizó la irradiación de cada cuadrado de película, utilizando la primera configuración, seguida inmediatamente por el posicionamiento de la cámara de ionización exactamente en el mismo centro, según la segunda configuración (Figura 19). La prueba se repitió para ambas

configuraciones, utilizando los mismos parámetros de irradiación del Intrabeam. Estos procedimientos de irradiación intercalada se realizaron mientras se aumentaba la dosis de prescripción en cada prueba. Se realizaron un total de 6 pruebas para ambas configuraciones, dando un total de 7 puntos para la curva de ajuste de calibración posterior (ejemplo visto en la Fig. 14). El séptimo punto lo dio la “película de fondo” o 0 Gy, que es un trozo de película sin ningún procedimiento de irradiación (elemento necesario para cada procedimiento de calibración). Normalmente, sólo se necesitan entre cinco y ocho mediciones de puntos de dosis para proceder con la curva de calibración o el ajuste del modelo utilizando el software FilmQAPro [25].

4.2.5 Pruebas de irradiación de prototipos

Inmediatamente después del procedimiento de calibración de la película, se realizaron las pruebas de irradiación del Prototipo dentro del mismo lote de película (también se cortaron parches rectangulares para las pruebas del Prototipo en la Sección 4.2.4). Este primer lote se denominará film1. Para estas pruebas se utilizó la primera configuración del Apartado 4.2.4, pero en lugar de la losa de 9mm/50%, se utilizó el bloque Prototipo con sus piezas internas seleccionadas, con sus correspondientes valores de relleno acorde a los resultados obtenidos en el Apartado 4.2.3. Para esta primera parte, realizada sobre la película denominada film1, se seleccionaron tres combinaciones diferentes de piezas interiores, o valores de relleno, dentro del Prototipo.

Después de estas pruebas, la decisión fue probar añadiendo un material de “relleno” entre las ranuras de las piezas internas del Prototipo principal, de modo que parte de la “radiación de fuga” que se presentaba entre ellas pudiera reducirse, evitando así los puntos calientes. La película o film utilizado para estas nuevas pruebas también requirió una nueva calibración (lote de película 2), realizada exactamente de la misma manera que la anterior (Sección 4.2.4). Para los siguientes procedimientos se probaron dos materiales viscosos, uno fue pegamento líquido común (densidad $\approx 1,19 \text{ g/cm}^3$) y el segundo fue silicona sanitaria blanca (densidad $\approx 0,97 \text{ g/cm}^3$), ambos con valores de densidad similares o cercanos al ABS (nuestro material de impresión 3D) y al agua. El Prototipo y las piezas interiores con el aditivo viscoso entre las ranuras (pegamento o silicona en cada caso) se dejaron secar durante aproximadamente 48 h, luego de ello se procedió con las pruebas de irradiación. Para esta segunda parte realizada en el film2, se eligió una sola combinación de valores de relleno de las piezas interiores del Prototipo. Esta combinación fue acorde a los resultados obtenidos en la película1 o film1.

4.2.6 Escaneo de las películas

Aproximadamente 24 horas después de que tuvieron lugar los procedimientos de irradiación (tiempo aconsejable para proceder), se realizaron los escaneos de las películas irradiadas con la ayuda de un escáner plano EPSON Expression 10000XL/Pro. A continuación [25], se muestran

algunos consejos importantes del proveedor de películas dosimétricas GAFchromic, para el óptimo uso del escáner en el escaneo de películas radiocrómicas:

- Los escáneres Epson 10000XL, 11000XL, 12000XL son los modelos recomendados para usar con Gafchromic. El formato más grande los hace menos susceptibles al artefacto de respuesta lateral.
- Después de cortar la película es imprescindible marcar las piezas para indicar su orientación con respecto a la hoja original. Por ejemplo, se puede dibujar una flecha paralela a uno de los bordes de la hoja original. Es esencial ser consistente en la colocación de la película en el escáner porque las mediciones de respuesta dependen de la orientación.
- Es una buena práctica mantener el escáner encendido permanentemente para que los componentes electrónicos estén siempre calientes. Si el escáner no se ha utilizado en la última hora, se deben realizar de 3 a 5 escaneos de “Vista previa” para calentar la fuente de luz (para asegurar una temperatura de color estable de la fuente de luz).
- Cada modelo se controla con una determinada versión de software del driver o controlador del escáner, y es fundamental que todas las funciones de corrección de imagen estén desactivadas. Otras selecciones importantes para la configuración del driver o controlador son [25]:
 - Modo Profesional: permite activar todas las selecciones posibles.
 - Película: se activa el modo de transparencia preferido, en lugar del escaneo por reflejo.
 - Película positiva: los valores de respuesta altos/bajos corresponden a áreas claras/oscuras de la película.
 - Color de 48 bits: activa tres canales de color con 16 bits/canal. El color de 24 bits (8 bits/canal) no es adecuado para una dosimetría de película precisa.
 - Resolución: 50 o 72 ppp suele ser suficiente para la dosimetría de radioterapia, pero el escáner es capaz de ofrecer una resolución mucho mayor si es necesario. Sin embargo, una resolución más alta aumenta el tamaño de la imagen y el tiempo para el cálculo de la dosis.

Después de colocar la película para escanear, también es importante utilizar una placa de compresión de vidrio para garantizar que la película quede plana sobre la ventana del escáner. Esto también se puede realizar colocando pequeños discos de metal como pesas en las esquinas de cada parche de película.

Todas estas consideraciones previas fueron tomadas en cuenta para el escaneo de nuestras películas irradiadas.

CAPÍTULO V

RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 Resultados de la Primera etapa: Prototipo de impresión 3D

Como se mencionó al final de la Sección 4.1.2, las características elegidas para probar en el Prototipo final fueron:

Tabla 1

Características de las piezas producidas por impresión 3D en la 1ra etapa

Pieza plástica	Porcentaje de relleno (%)	Espesor (Dimensiones en mm)
Bloque prototipo (matriz)	10%	9 mm (Capa de 1 mm en la parte inferior)
Formas de luna a los lados	10% y 30%	5 mm o 8 mm
Región central superpuesta	60%, 80% y 100%	5 mm o 8 mm

La producción de estas diferentes piezas plásticas (losas y prototipos) en las Secciones 4.1.1 y 4.1.2 se puede ver más de cerca en las siguientes figuras:

Figura 20

Losas planas producidas como parte del análisis y prueba de la impresora 3D RepRap



Nota. Estas losas varían en espesor (1,3 mm, 4 mm y 5 mm) y en valores de densidad (diferentes porcentajes de relleno y patrones de relleno).

Figura 21

Bloque prototipo con 10% de relleno y 9 mm de espesor total

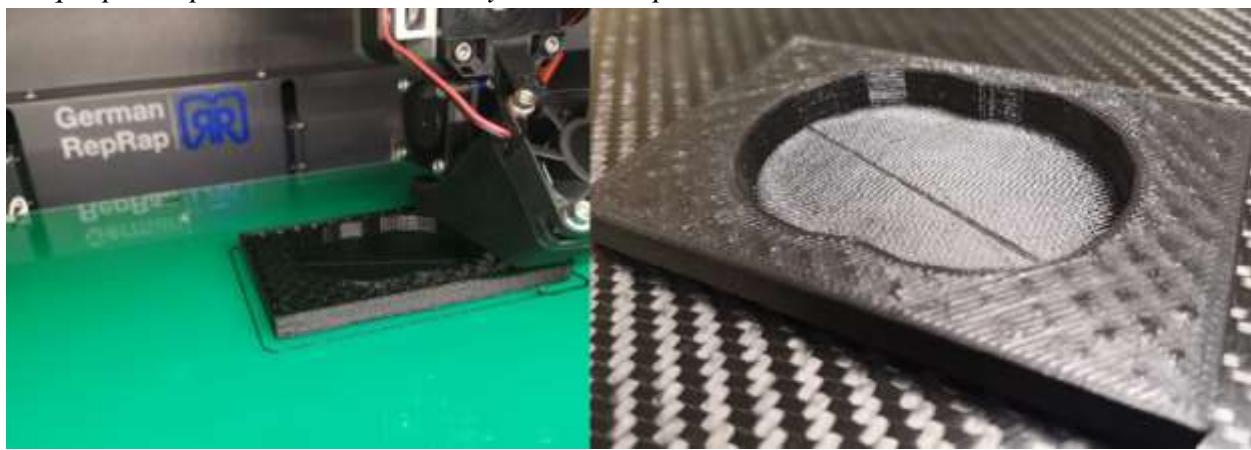


Figura 22

Piezas interiores “tipo rompecabezas” para el bloque o matriz Prototipo



Nota. Piezas 1, 2 y 3 (según apartado 4.1.2) con diferentes espesores y valores de relleno.

5.2 Resultados de la Segunda etapa: Procedimientos de irradiación para losas y prototipo

5.2.1 Pruebas y resultados de campos superpuestos

La siguiente tabla muestra las diferentes combinaciones realizadas para estas primeras pruebas de irradiación, con variación de las diferentes piezas interiores colocadas en el bloque Prototipo.

Tabla 2

Campos superpuestos: primeros 9 ensayos realizados en una película de prueba

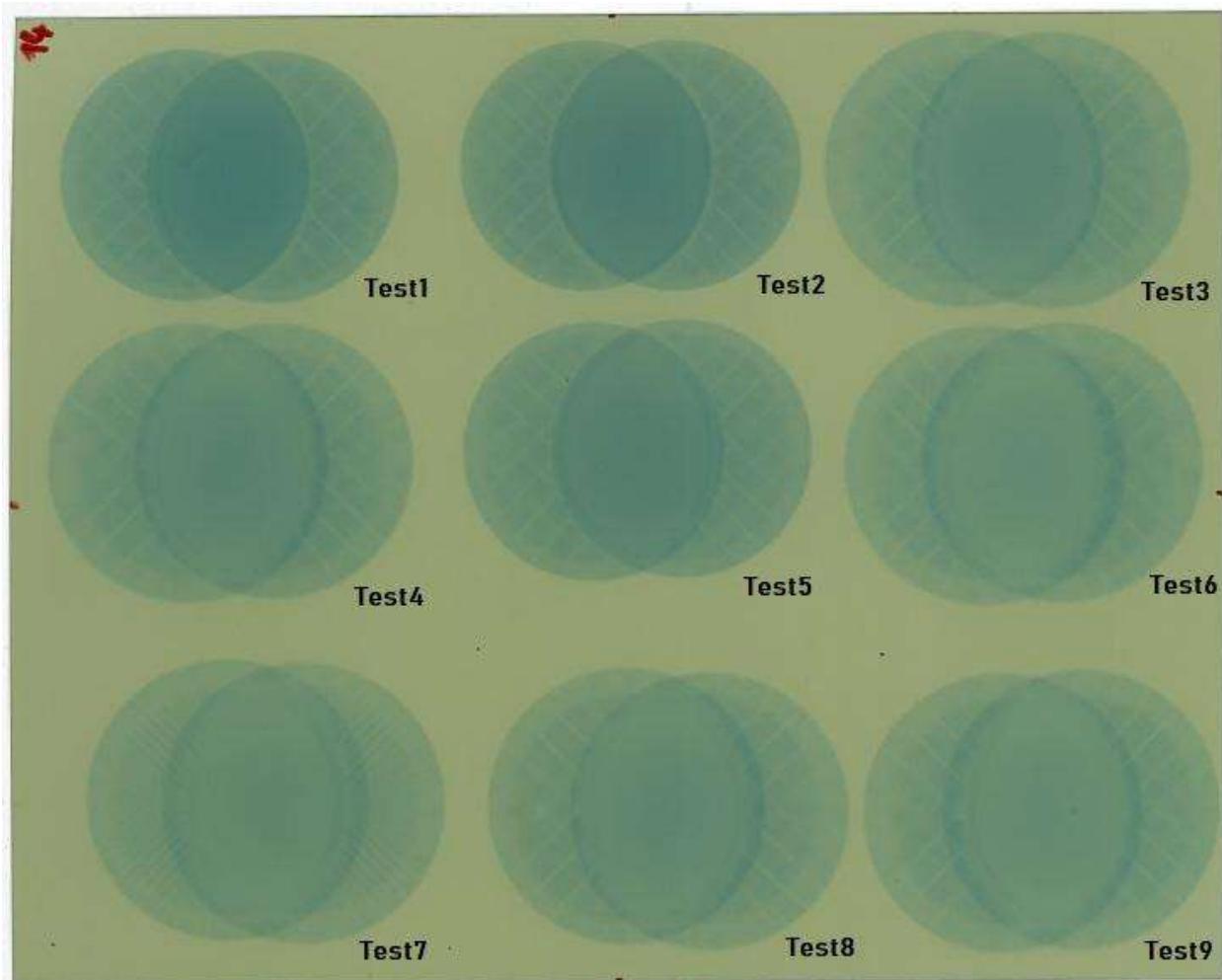
Número de ensayo	Pieza central de superposición (características)	Piezas de luna a los lados (características)	Valores preestablecidos del Intrabeam
Ensayo 1	Espesor: 5mm Relleno: 60%	Espesor: 5mm Relleno: 10%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:17 Tasa de dosis en profundidad: 2.182 Gy/min
Ensayo 2	Espesor: 5mm Relleno: 80%	Espesor: 5mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 1
Ensayo 3	Espesor: 8mm Relleno: 60%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 1
Ensayo 4	Espesor: 8mm Relleno: 80%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 1
Ensayo 5	Espesor: 5mm Relleno: 100%	Espesor: 5mm Relleno: 10%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:18

			Tasa de dosis en profundidad: 2.179 Gy/min
Ensayo 6	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 5
Ensayo 7	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 30%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:17 Tasa de dosis en profundidad: 2.195 Gy/min
Ensayo 8	Espesor: 8mm Relleno: 80%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 7
Ensayo 9	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Igual a Ensayo 7

Nota. La prueba 9 fue una repetición de la prueba 6, para garantizar que esta configuración fuera una de las más exitosas en términos de la homogeneidad deseada para los perfiles de irradiación. Lo mismo ocurrió con la Prueba 8, que es una repetición de la Prueba 4.

La siguiente figura muestra los 9 ensayos realizados sobre una película radiocrómica de prueba:

Figura 23
Campos superpuestos



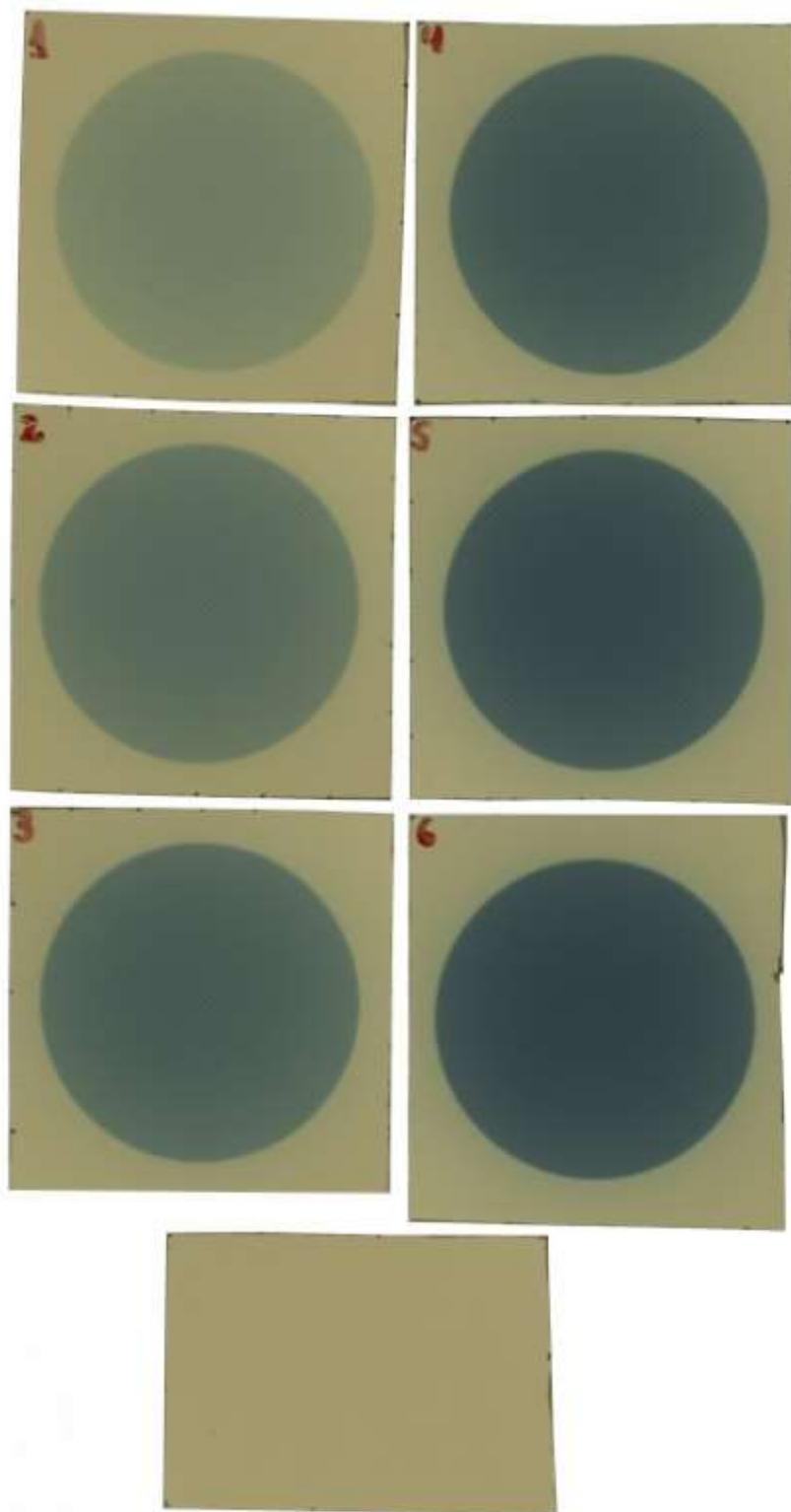
Nota. Primeras 9 pruebas realizadas con variación de espesor y densidad para las piezas interiores. Imagen escaneada obtenida con el escáner plano EPSON Expression 10000XL/Pro.

5.2.2 Mediciones de calibración de películas y resultados de irradiación de prototipos

Se utilizaron en total dos películas nuevas GAFCHROMIC EBT para realizar esta última parte de pruebas de irradiación del estudio. En consecuencia, se necesitaron dos procedimientos de calibración, uno para cada lote de películas.

La siguiente figura muestra los parches irradiados para el procedimiento de calibración de película del film1. Este procedimiento se ejecutó siguiendo la Primera configuración, acorde a la Sección 4.2.4.

Figura 24
Calibración del film1



Nota. Seis dosis diferentes prescritas según la Tabla 3 y un trozo adicional de película de fondo (background).

La siguiente tabla muestra las mediciones de la calibración de película para el film1, con la cámara de ionización superficial colocada en el punto central de la Segunda configuración, de acuerdo con la Sección 4.2.4. Estos valores de dosis corresponden a cada uno de los parches de película previamente irradiados, bajo las mismas condiciones.

Tabla 3

Mediciones con la cámara de ionización de superficie para la calibración del film1

Número de ensayo	Parámetros de radiación del Intrabeam	Medición de dosis en el punto central (c/ cámara de ionización)
Ensayo 1	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 3 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:01:22 Tasa de dosis en profundidad: 2.196 Gy/min	0.802 Gy
Ensayo 2	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 6 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:44 Tasa de dosis en profundidad: 2.196 Gy/min	1.672 Gy
Ensayo 3	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 9 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:04:06 Tasa de dosis en profundidad: 2.196 Gy/min	2.506 Gy
Ensayo 4	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 12 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:05:29 Tasa de dosis en profundidad: 2.189 Gy/min	3.387 Gy
Ensayo 5	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 15 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:06:51	4.206 Gy

Tasa de dosis en profundidad: 2.189 Gy/min

Ensayo 6 Voltaje: 50kV 5.092 Gy
Corriente: 40 uA
Dosis prescrita: 18 Gy
Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro
Duración del tratamiento: 0:08:13
Tasa de dosis en profundidad: 2.189 Gy/min

Inmediatamente después de esto, se realizaron las pruebas de irradiación del Prototipo dentro del mismo lote de películas (film1). Estas tres pruebas se realizaron utilizando una combinación de densidades que permitiera obtener los perfiles de irradiación más homogéneos. Los valores de relleno seleccionados para las piezas interiores del Prototipo se determinaron a partir de los resultados de los campos superpuestos (Fig. 23). La Tabla 4 presenta las configuraciones para estos procedimientos con más detalle, seguida de la Figura 25, que muestra los resultados de estas pruebas de irradiación.

Tabla 4

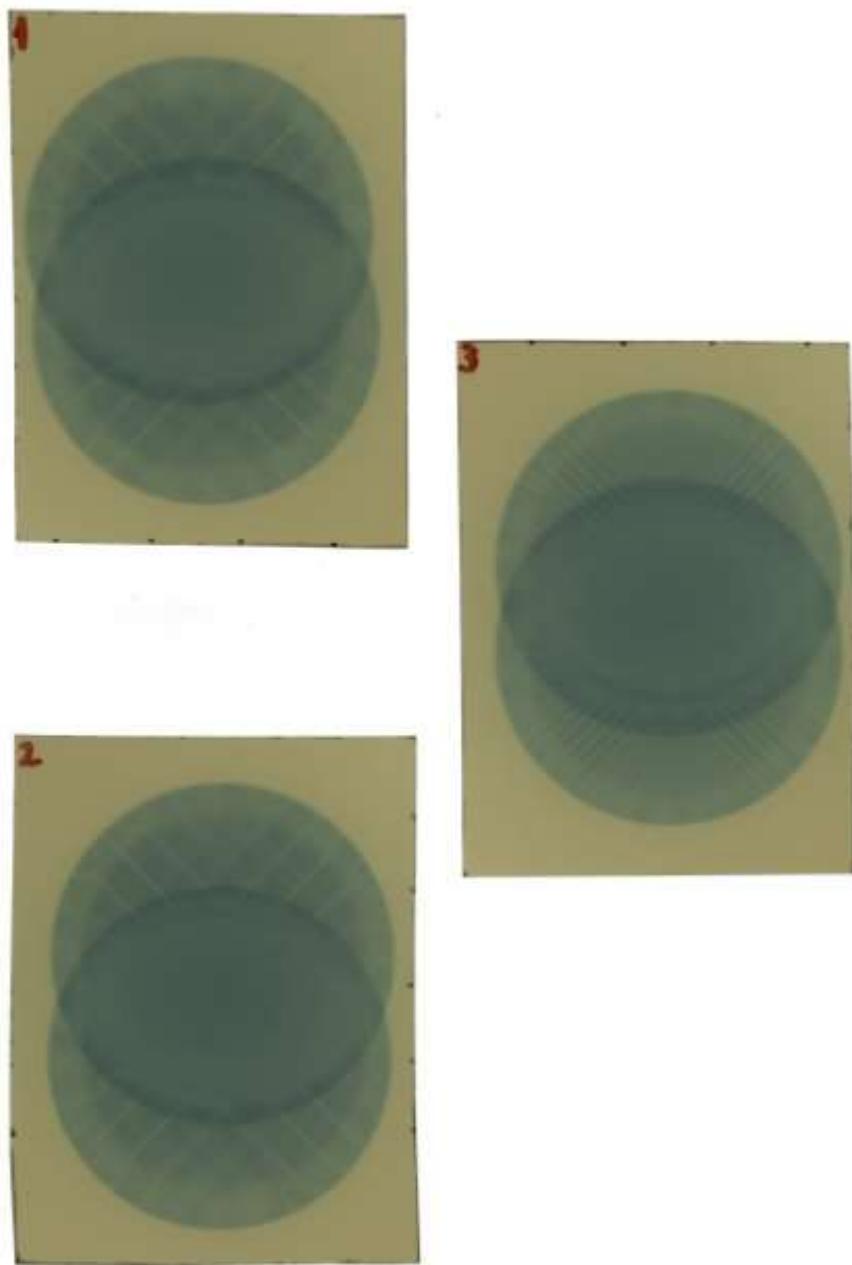
Pruebas finales de irradiación del Prototipo - film1

Número de ensayo	Pieza central de superposición (características)	Piezas de luna a los lados (características)	Valores preestablecidos del Intrabeam
Ensayo 1	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:17 Tasa de dosis en profundidad: 2.189 Gy/min
Ensayo 2	Espesor: 8mm Relleno: 80%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del

			Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:18 Tasa de dosis en profundidad: 2.181 Gy/min
Ensayo 3	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 30%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:18 Tasa de dosis en profundidad: 2.181 Gy/min

Figura 25

Pruebas finales de irradiación del Prototipo en el film1

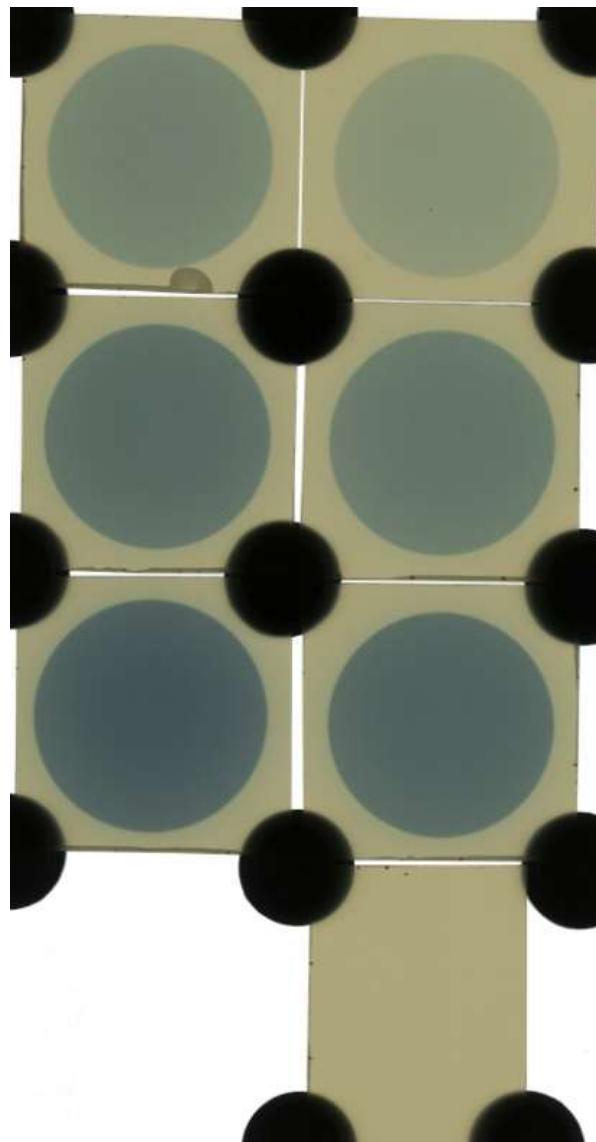


Después de estas pruebas, la decisión fue probar algún posible material de “relleno” entre las ranuras de las piezas internas del Prototipo principal, de modo que se pudiera reducir parte de la “radiación de fuga” que se presentaba entre dichas ranuras. La siguiente película que se empleó para estas nuevas pruebas también requirió de una nueva calibración (lote de película 2), la cual fue realizada exactamente de la misma manera que para la película 1. Para los siguientes

procedimientos se probaron dos materiales viscosos, uno fue pegamento líquido común (densidad $\approx 1.19 \text{ g/cm}^3$) y el segundo fue silicona sanitaria blanca (densidad $\approx 0.97 \text{ g/cm}^3$), ambos con densidades similares o cercanas al ABS (nuestro material de impresión 3D) y al agua.

La siguiente figura muestra los parches irradiados para el procedimiento de calibración del film2. Este procedimiento se ejecutó siguiendo la Primera configuración, acorde a la Sección 4.2.4.

Figura 26
Calibración de la película 2



Nota. Seis Dosis diferentes prescritas según la Tabla 5 y un trozo adicional de película de fondo (background).

La siguiente tabla muestra las mediciones de calibración de la película 2, con la cámara de ionización superficial colocada en el punto central de la Segunda configuración, de acuerdo con la Sección 4.2.4. Estos valores de dosis corresponden a cada uno de los parches de película previamente irradiados, bajo las mismas condiciones.

Tabla 5

Mediciones con la cámara de ionización de superficie para la calibración del film2

Número de ensayo	Parámetros de radiación del Intrabeam	Medición de dosis en el punto central (c/ cámara de ionización)
Ensayo 1	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 3 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:01:22 Tasa de dosis en profundidad: 2.194 Gy/min	0.661 Gy
Ensayo 2	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 6 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:44 Tasa de dosis en profundidad: 2.194 Gy/min	1.390 Gy
Ensayo 3	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 9 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:04:06 Tasa de dosis en profundidad: 2.194 Gy/min	2.098 Gy
Ensayo 4	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 12 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:05:28 Tasa de dosis en profundidad: 2.194 Gy/min	2.810 Gy
Ensayo 5	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 15 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:06:53 Tasa de dosis en profundidad: 2.181 Gy/min	4.238 Gy

Ensayo 6 Voltaje: 50kV 5.092 Gy
Corriente: 40 uA
Dosis prescrita: 18 Gy
Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro
Duración del tratamiento: 0:08:15
Tasa de dosis en profundidad: 2.181 Gy/min

Inmediatamente después de esto, las pruebas de irradiación del prototipo dentro del mismo lote de película (film2) se realizaron usando la configuración habitual, pero con el material de “relleno” agregado (pegamento o silicona) entre las ranuras de las piezas. El Prototipo y las piezas internas con el aditivo viscoso se dejaron secar durante aproximadamente 48h, y luego se procedió con las pruebas de irradiación. Para esta segunda parte se seleccionó una sola combinación de piezas interiores o valores de relleno. Esta combinación se eligió según los resultados obtenidos para la película 1 (después del procesamiento del film1, como se muestra en la Figura 25). La Tabla 6 presenta las configuraciones para estos procedimientos con más detalle, seguida de las Figuras 27 y 28, que muestran los resultados de estas pruebas de irradiación.

Tabla 6

Pruebas finales de irradiación del Prototipo - film2 (material añadido en las rendijas)

Número de ensayo	Material añadido en ranuras	Pieza central de superposición (características)	Piezas de luna a los lados (características)	Valores preestablecidos del Intrabeam
Ensayo 1	Pegamento			Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 5 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del Isocentro Duración del tratamiento: 0:02:18 Tasa de dosis en profundidad: 2.181 Gy/min
Ensayo 2	Pegamento	Espesor: 8mm Relleno: 100%	Espesor: 8mm Relleno: 10%	Voltaje: 50kV Corriente: 40 uA Dosis prescrita: 10 Gy Profundidad del tratamiento: 11 mm del

Isocentro
Duración del tratamiento:
0:04:35
Tasa de dosis en
profundidad: 2.181
Gy/min

Ensayo 3 Silicona

Voltaje: 50kV
Corriente: 40 uA
Dosis prescrita: 5 Gy
Profundidad del
tratamiento: 11 mm del
Isocentro
Duración del tratamiento:
0:02:17
Tasa de dosis en
profundidad: 2.184
Gy/min

Nota. Luego de las pruebas finales realizadas con el Prototipo en el film1 (Tabla 4), se determinó que la mejor configuración, i.e. la que presentaba perfiles más homogéneos de distribución de la radiación en la región irradiada, la dieron las piezas con valores de relleno del 100% para la parte central y del 10% para los laterales (lunas). Esta es la razón por la cual estas tres pruebas finales, que añadían el aditivo viscoso entre las ranuras o rendijas de las piezas, se realizaron empleando esta misma configuración.

Figura 27

Pruebas finales de irradiación del Prototipo en film2 (pegamento añadido en las rendijas)

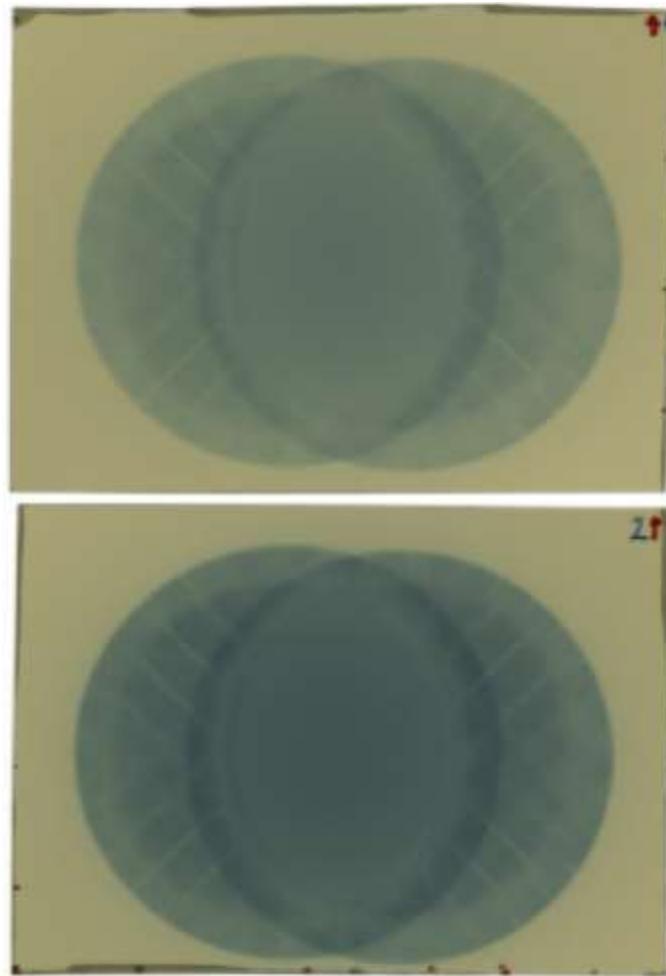
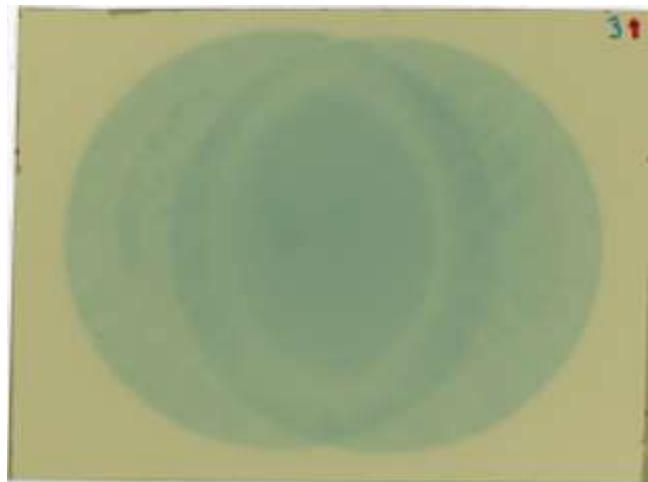


Figura 28

Pruebas finales de irradiación del Prototipo en film2 (silicona añadida en las rendijas)

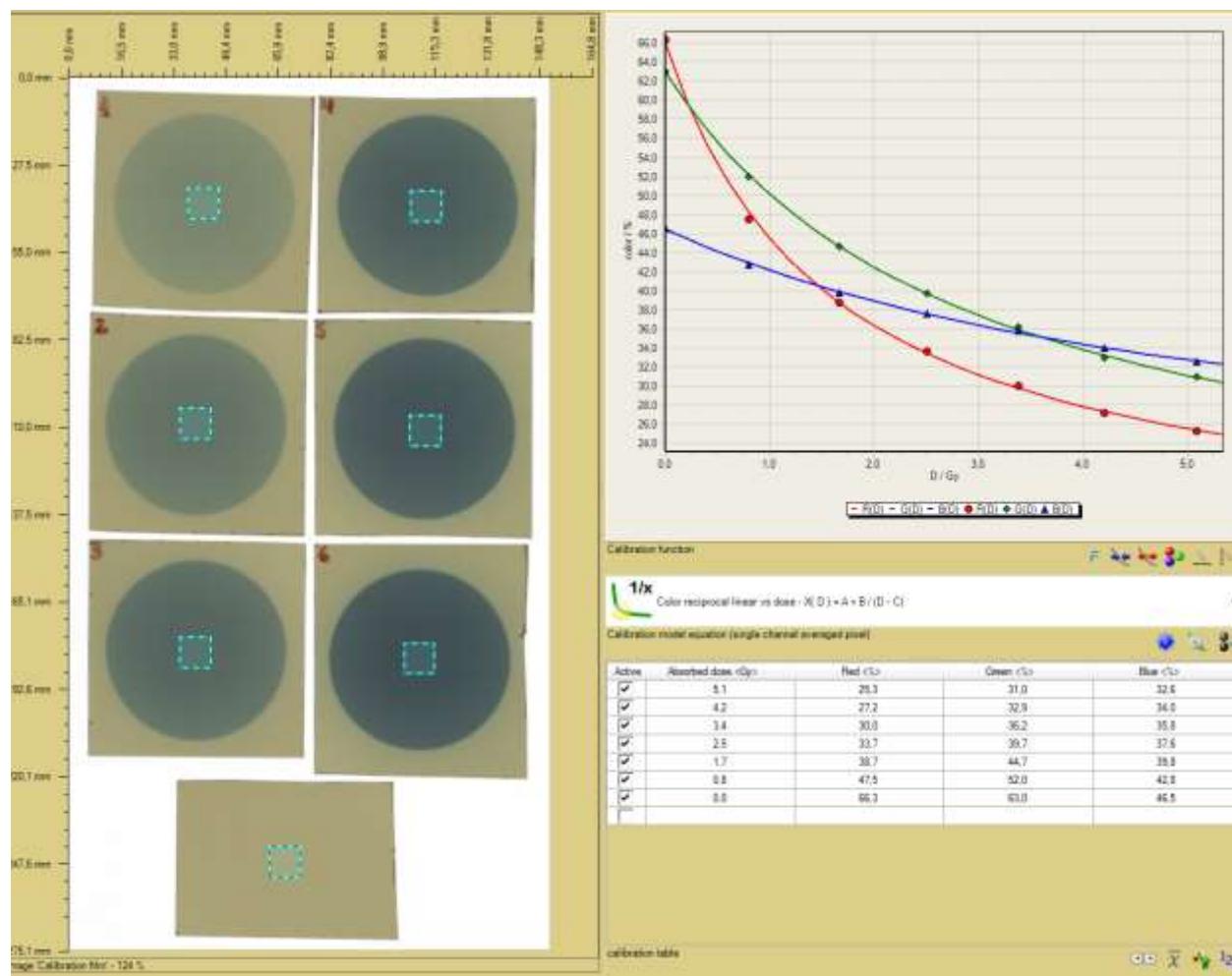


5.2.3 Procesamiento de películas con el software FilmQAPro

Para un mejor análisis, el procesamiento de estas películas escaneadas se realizó con el uso del software FilmQAPro, que permitió la calibración de las películas, con el fin de generar las curvas de ajuste de calibración para los diferentes procedimientos. Las siguientes figuras presentan las líneas de ajuste del modelo de calibración para las películas 1 y 2.

Figura 29

Configuración de FilmQAPro para la calibración del film1



Nota. Los ajustes correspondientes del Intrabeam y las mediciones de dosis se pueden ver más a detalle en la Tabla 3.

Figura 30

Curva de calibración para el film1 o película 1

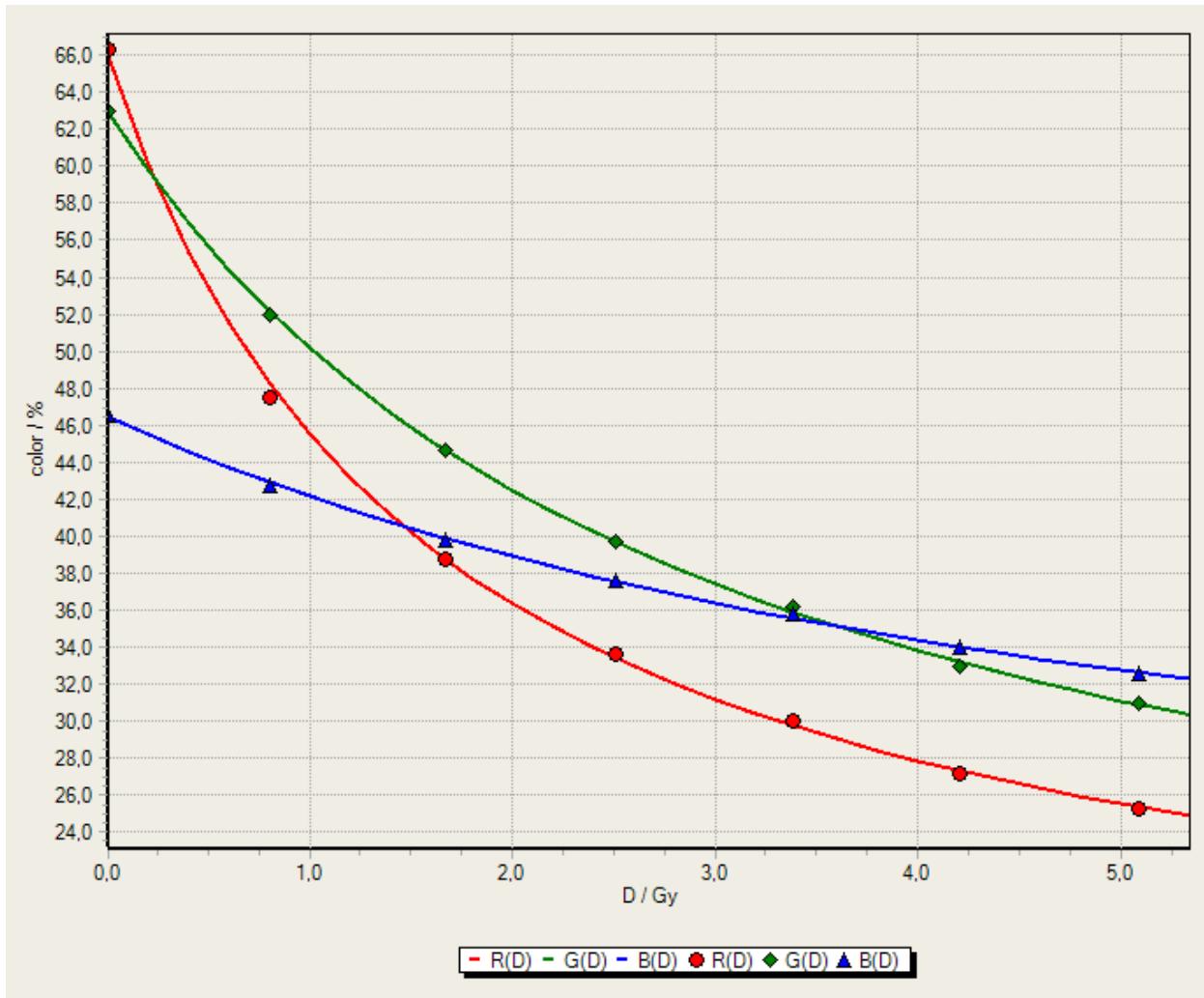
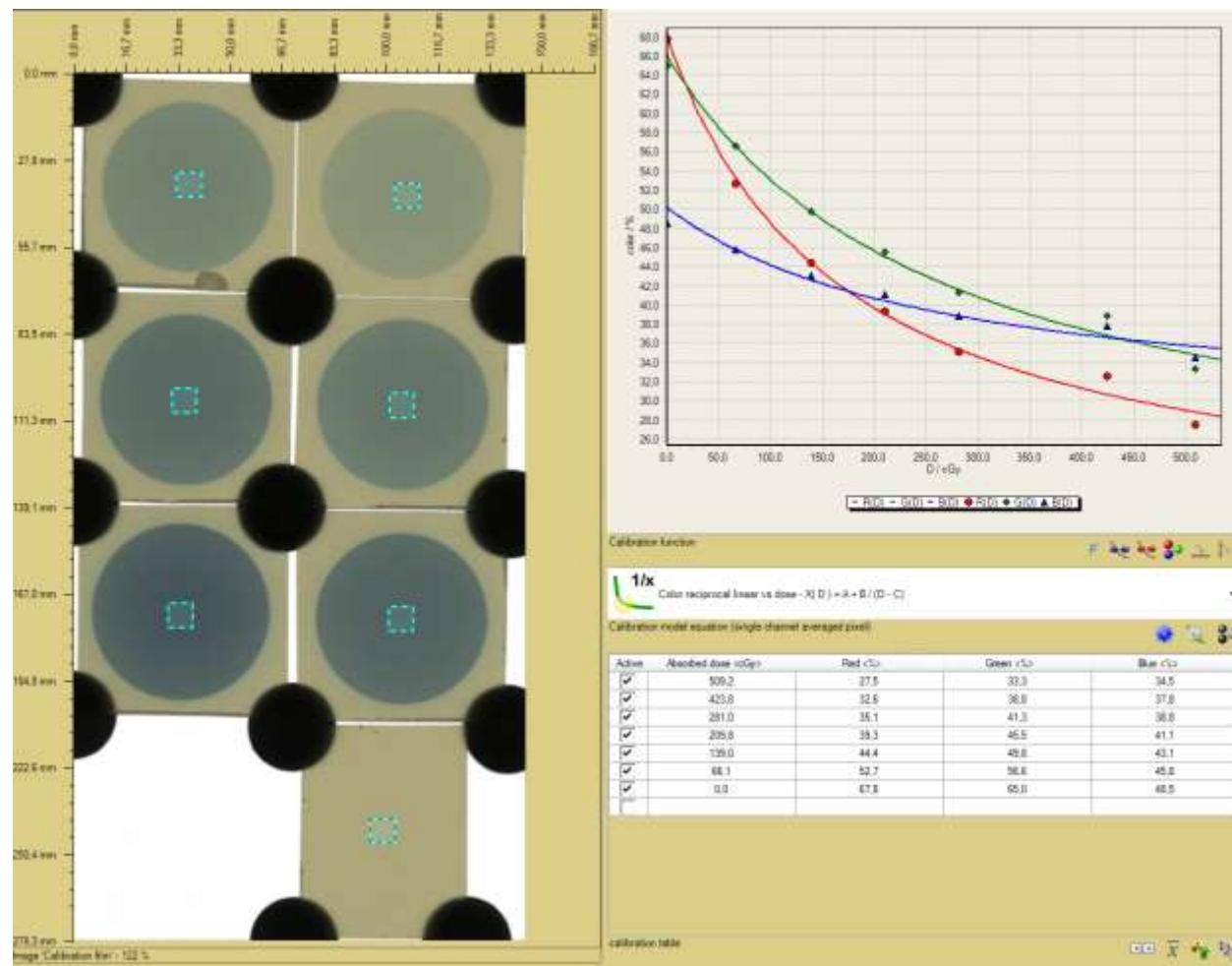


Figura 31

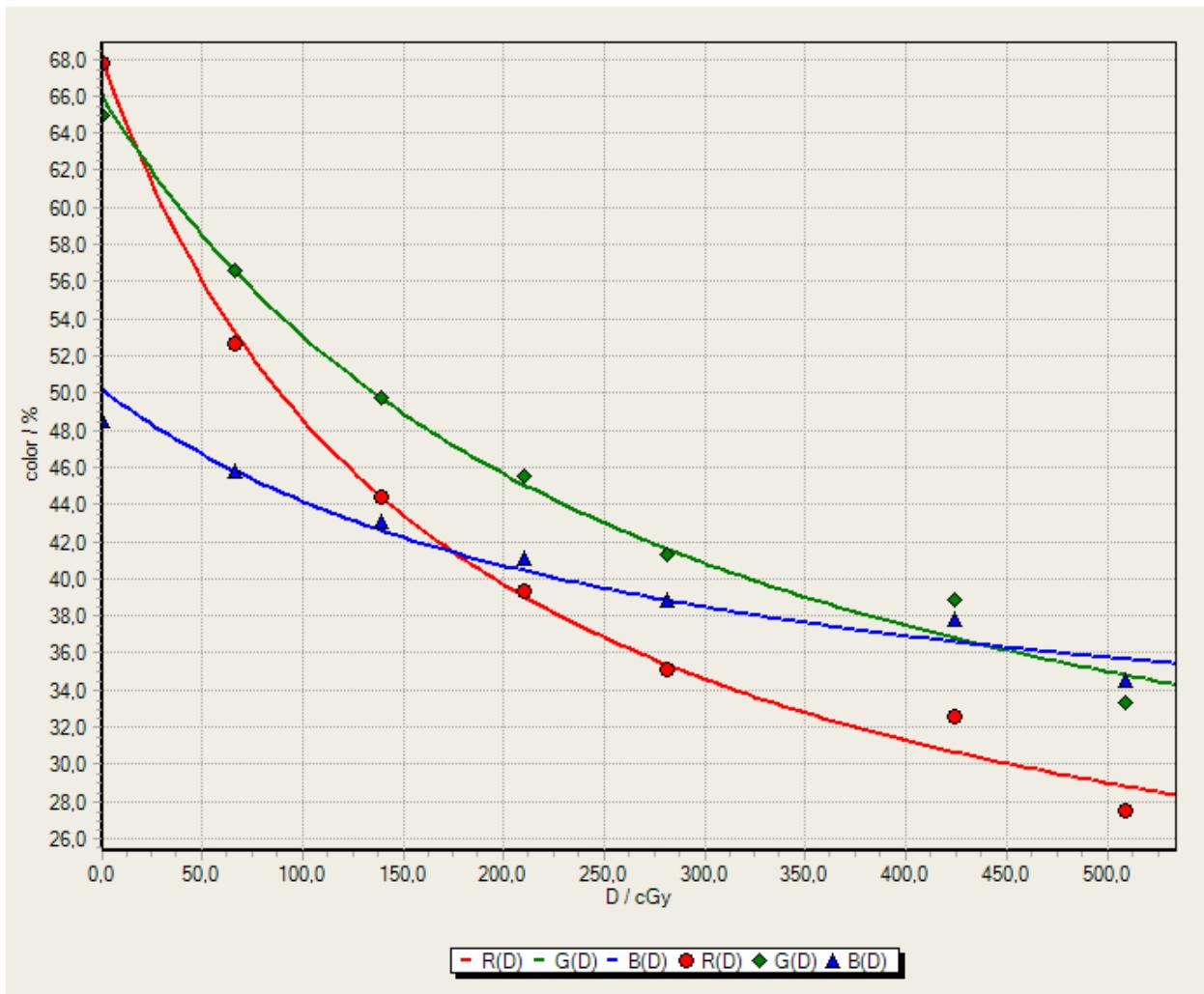
Configuración de FilmQAPro para la calibración del film2



Nota. Los ajustes correspondientes del Intrabeam y las mediciones de dosis se pueden ver más a detalle en la Tabla 5.

Figura 32

Curva de calibración para el film2 o película 2



De los valores RGB obtenidos después de los procedimientos de calibración de la película (dosimetría de triple canal), la elección fue quedarse con el canal rojo, ya que éste mostraba la curva de gradiente más alta de los 3 canales. Como consecuencia, los mapas de isodosis que se muestran a continuación también se reducirán para considerar únicamente el canal rojo.

Después de la calibración de la película, el software pudo analizar los diferentes perfiles de irradiación del prototipo para obtener mapas de dosis y distribución de dosis en todas las áreas irradiadas. Cada uno de los mapas de dosis que se presentan a continuación, es dependiente o va directamente correlacionado con una curva de calibración específica, según su correspondiente película.

5.2.4 Generación de mapas de Isodosis con FilmQAPro

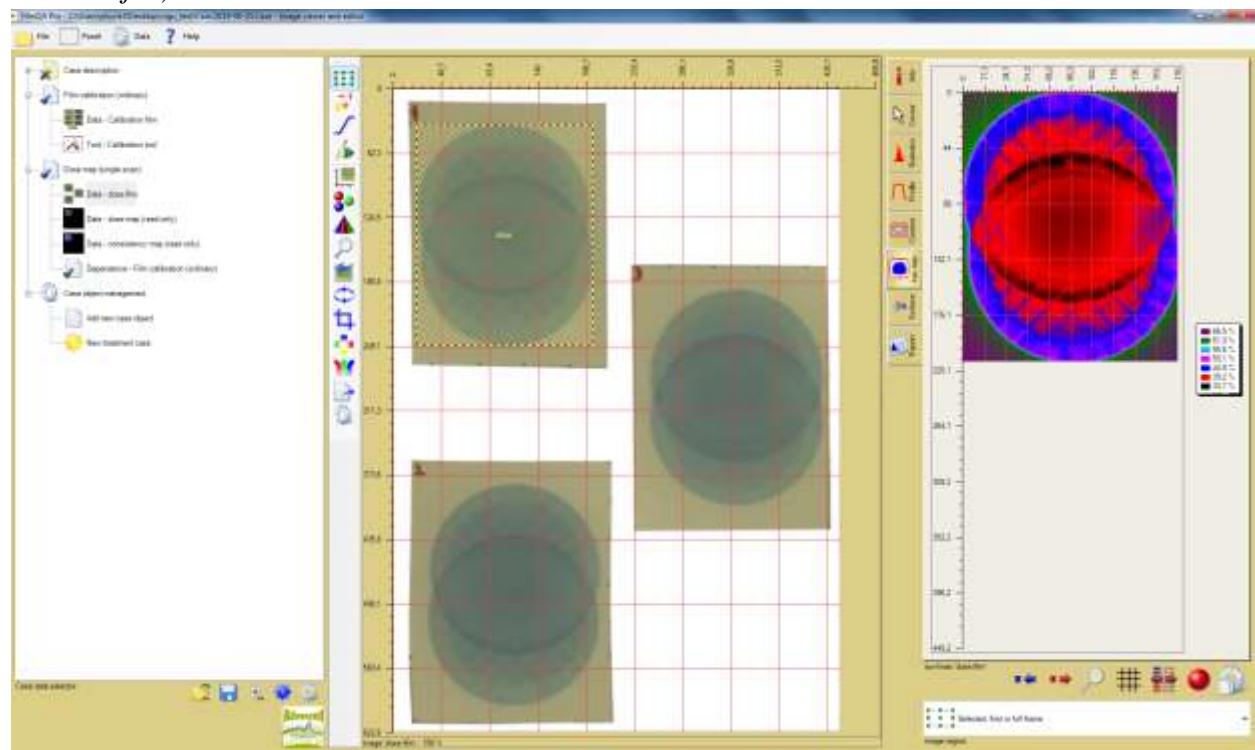
El uso de este software también permitió observar las distribuciones de dosis y analizar la homogeneidad de los diferentes perfiles obtenidos a lo largo de este estudio. FilmQAPro ofrece una herramienta para generar mapas de isodosis, que suponen un gran aporte para el análisis de nuestros resultados.

Las siguientes figuras corresponden a la configuración del software y a los mapas de isodosis generados para cada uno de los ensayos de irradiación del Prototipo, realizados en film1 y film2.

Procesamiento de las pruebas de irradiación del Prototipo realizadas en la película 1 (sin material de relleno entre las rendijas):

Figura 33

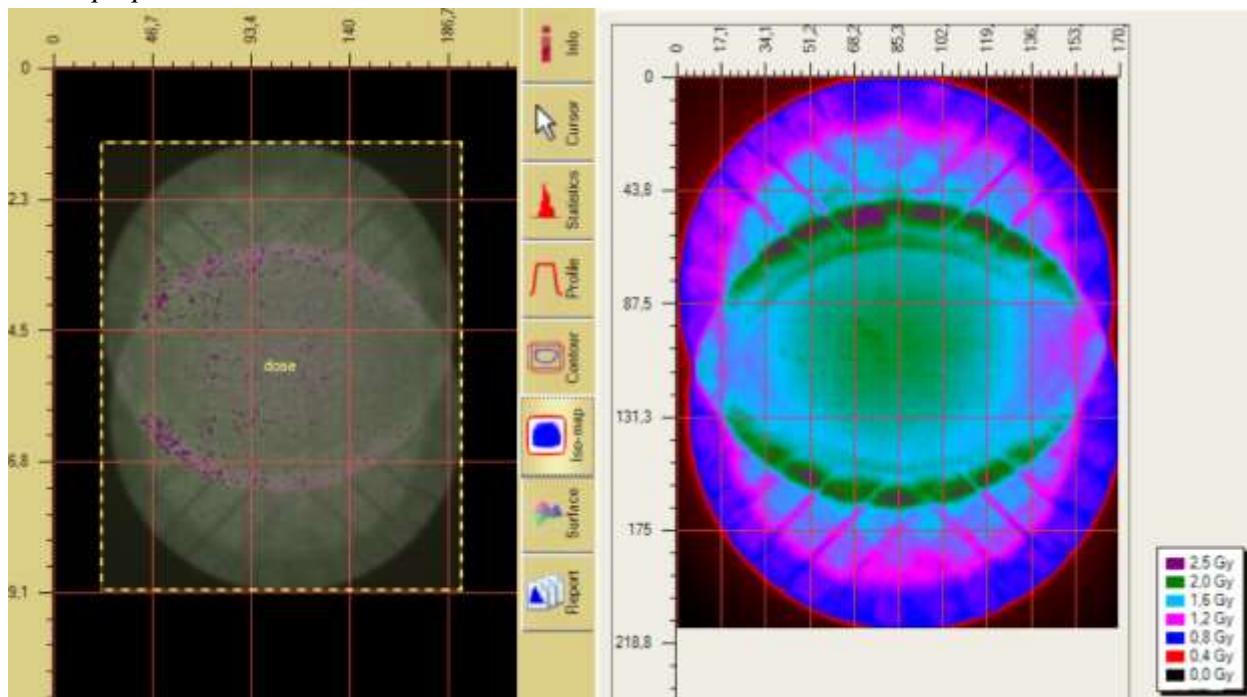
Configuración del mapa de dosis para pruebas de irradiación en la película 1 (sin material en las rendijas)



Nota. Los parámetros correspondientes del Intrabeam y las densidades de las piezas internas se pueden ver más de cerca en la Tabla 4.

Figura 34

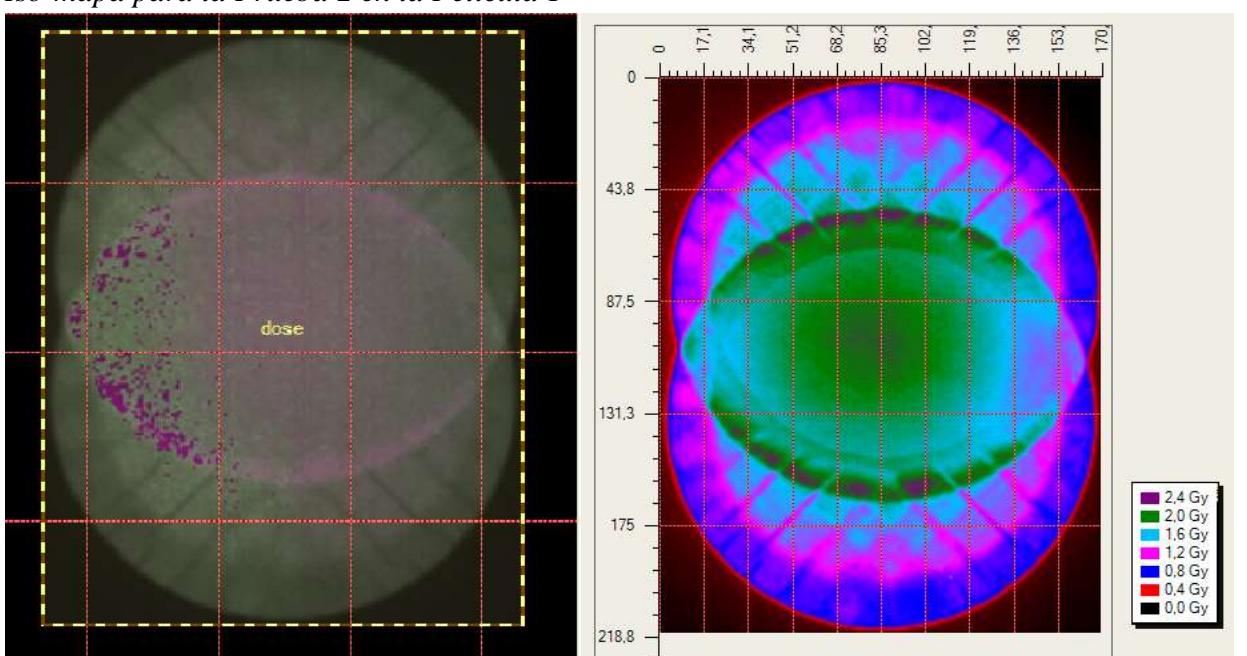
Iso-mapa para la Prueba 1 en la Película 1



Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 10% 100% 10% Dosis prescrita: 5 Gy a 11 mm del Isocentro.

Figura 35

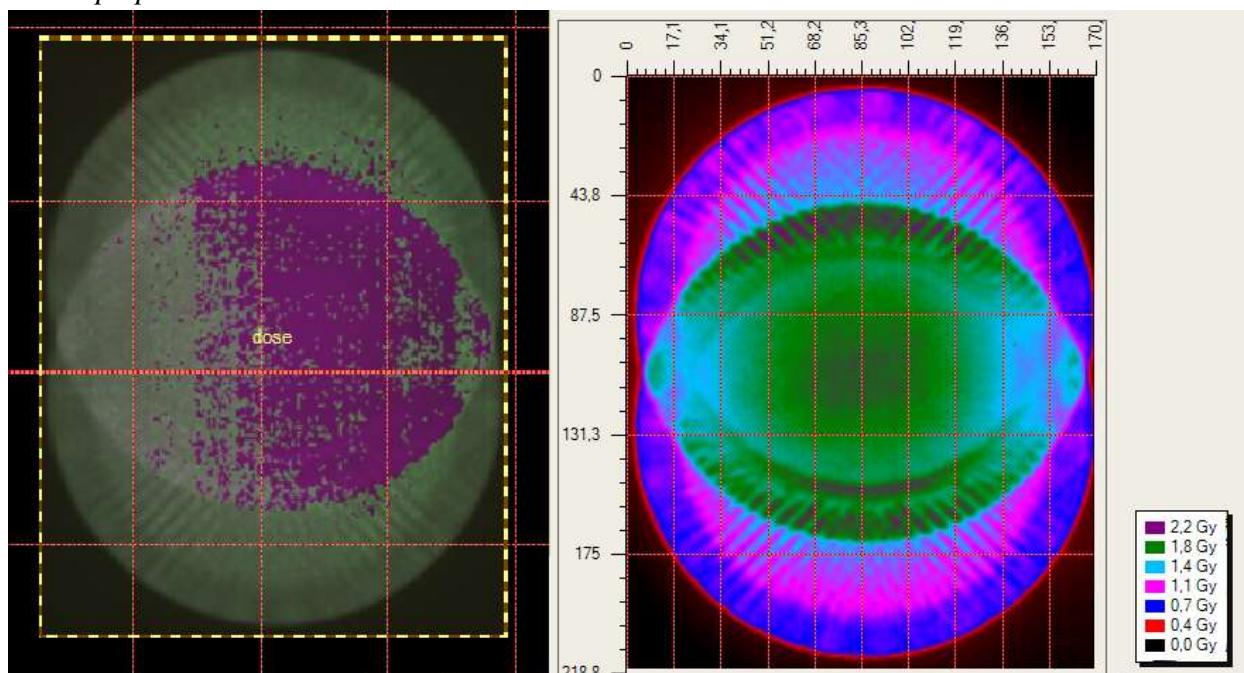
Iso-mapa para la Prueba 2 en la Película 1



Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 10% 80% 10% Dosis prescrita: 5 Gy a 11 mm del Isocentro.

Figura 36

Iso-mapa para la Prueba 3 en la Película 1

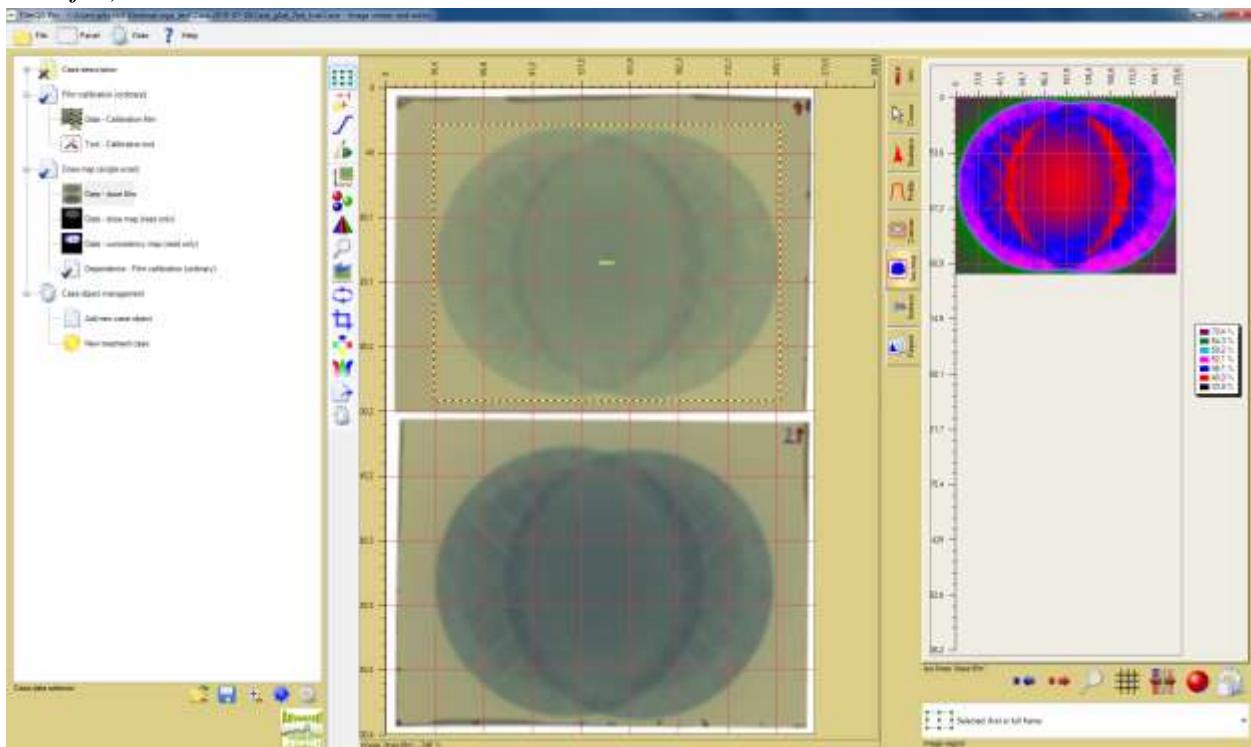


Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 30% 100% 30% Dosis prescrita: 5 Gy a 11 mm del Isocentro.

Procesamiento de las pruebas de irradiación del Prototipo realizadas sobre la película 2 (pegamento y silicona añadidos):

Figura 37

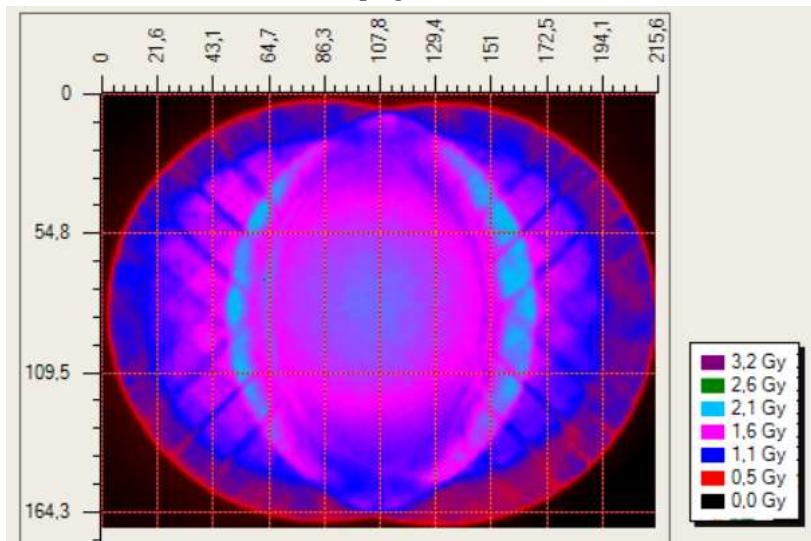
Configuración del mapa de dosis para pruebas de irradiación en la película 2 (pegamento entre rendijas)



Nota. Los parámetros correspondientes del Intrabeam y las densidades de las piezas internas se pueden ver más de cerca en la Tabla 6.

Figura 38

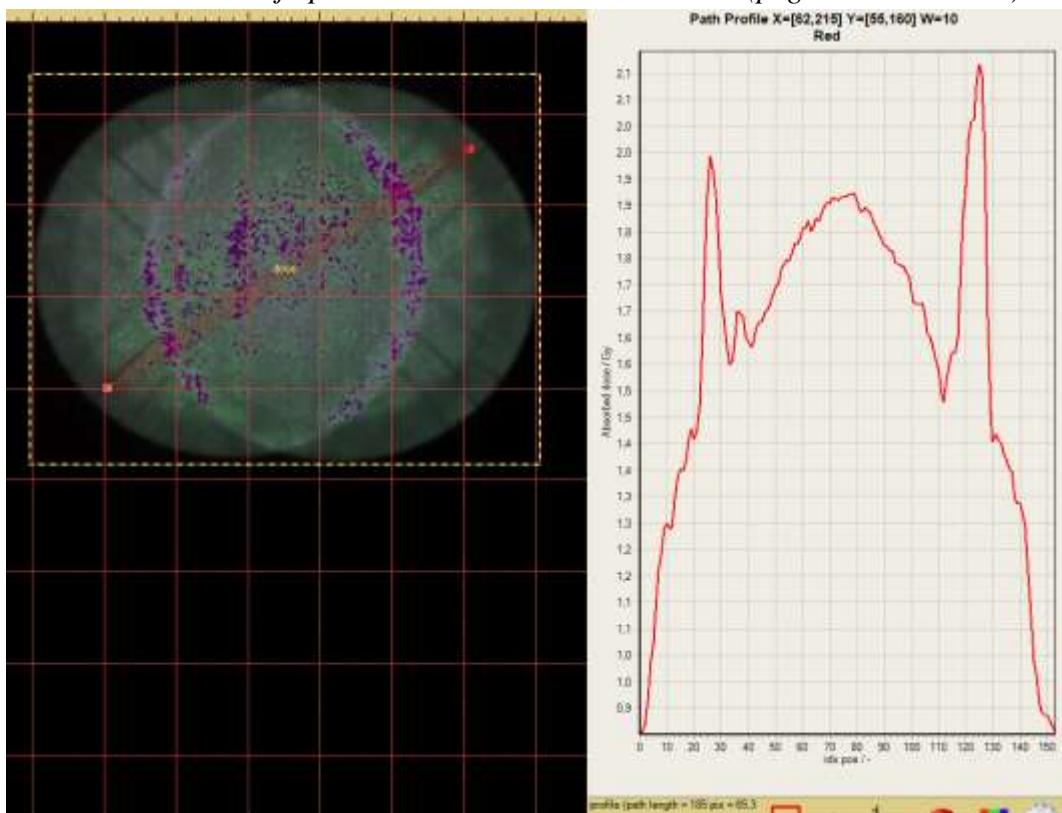
Iso-mapa para la Prueba 1 en la Película 2 (pegamento añadido)



Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 10% 100% 10% Dosis prescrita: 5 Gy a 11 mm del Isocentro.

Figura 39

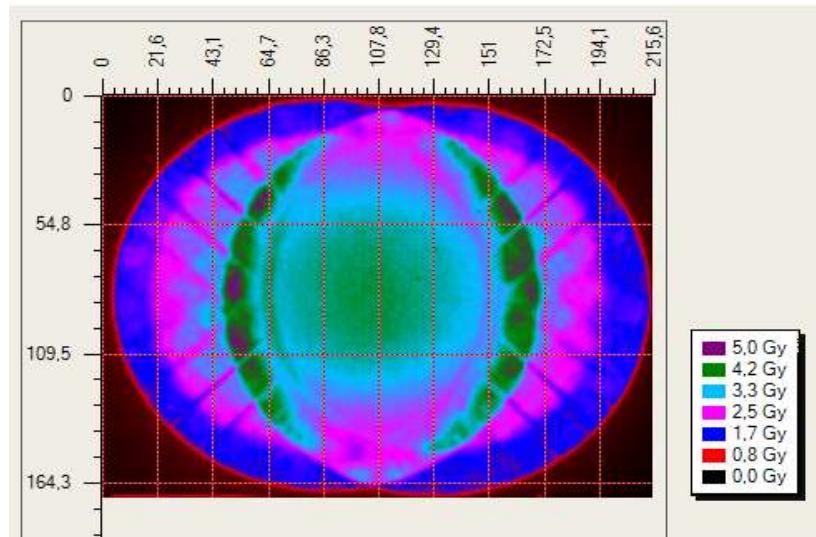
Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 1 en la Película 2 (pegamento añadido)



Nota. El gráfico de la derecha muestra la dosis absorbida (Gy) vs. la Distancia en píxeles (185 pix = 65.3 mm)

Figura 40

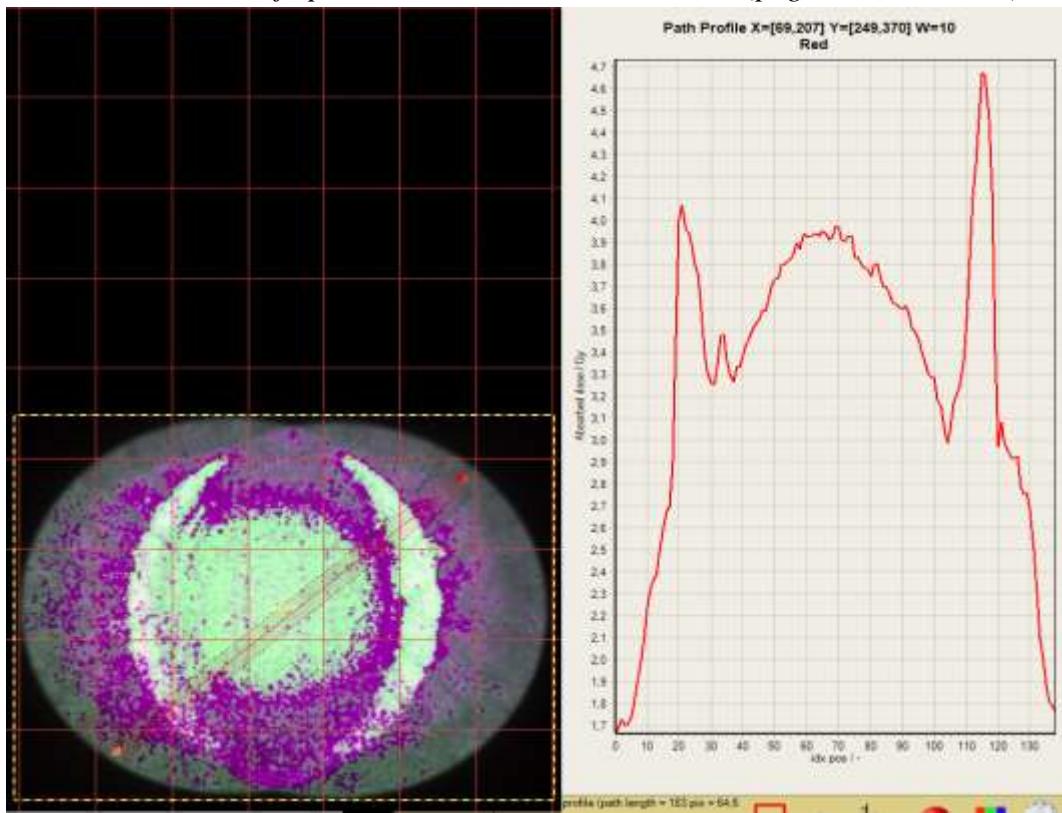
Iso-mapa para la Prueba 2 en la Película 2 (pegamento añadido)



Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 10% 100% 10% Dosis prescrita: 10 Gy a 11 mm del Isocentro.

Figura 41

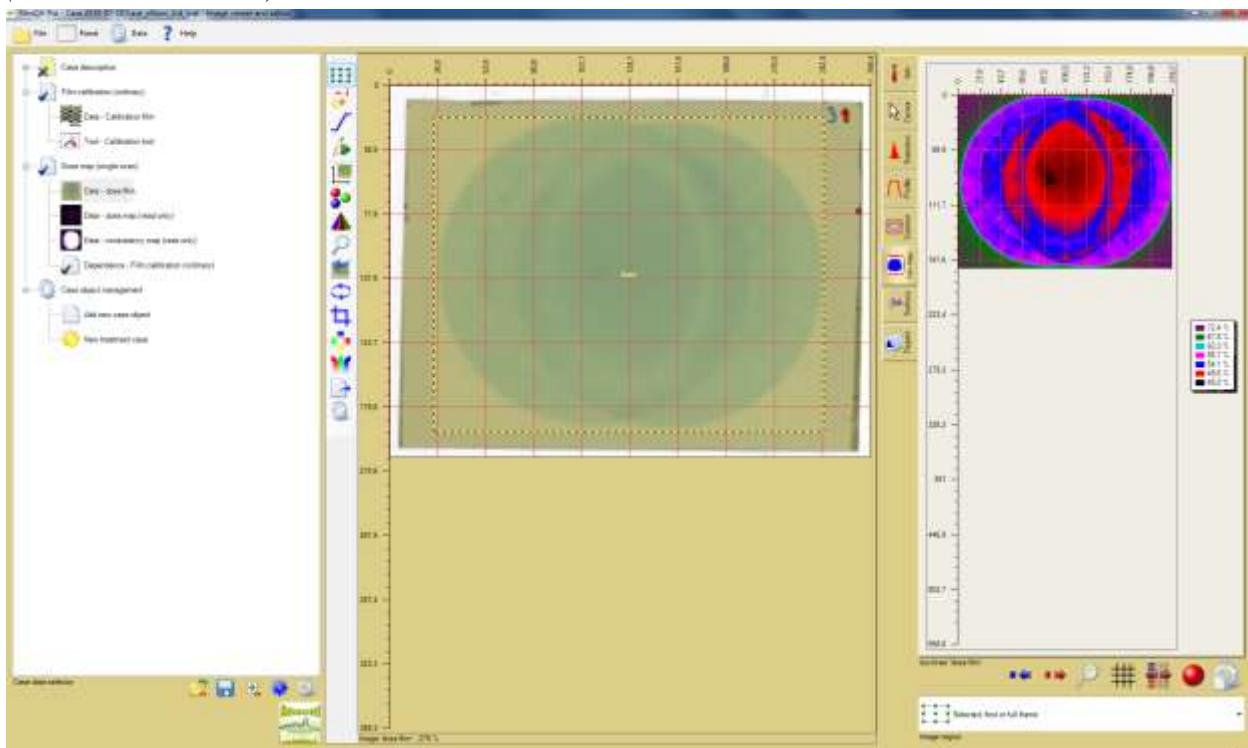
Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 2 en la Película 2 (pegamento añadido)



Nota. El gráfico de la derecha muestra la dosis absorbida (Gy) vs. la Distancia en píxeles (183 pix = 64.6 mm)

Figura 42

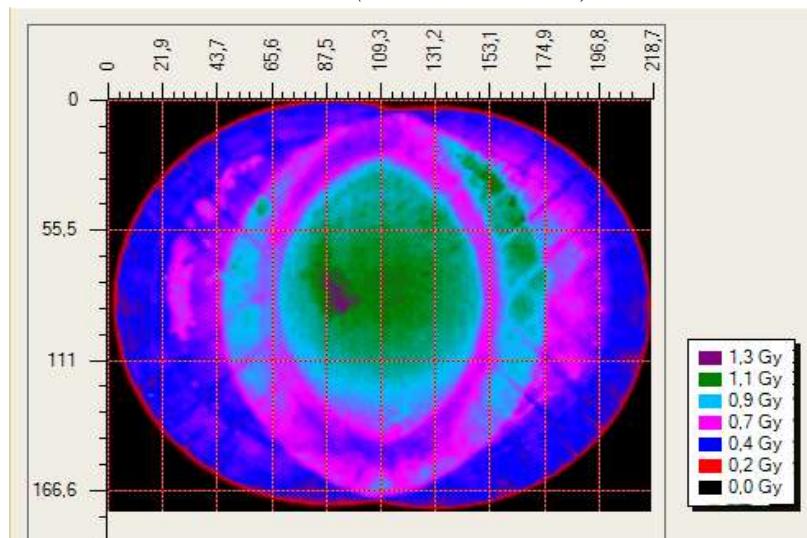
Configuración del mapa de dosis para las últimas pruebas de irradiación en la película 2 (silicona en ranuras)



Nota. Los parámetros correspondientes del Intrabeam y las densidades de las piezas internas se pueden ver más de cerca en la Tabla 6.

Figura 43

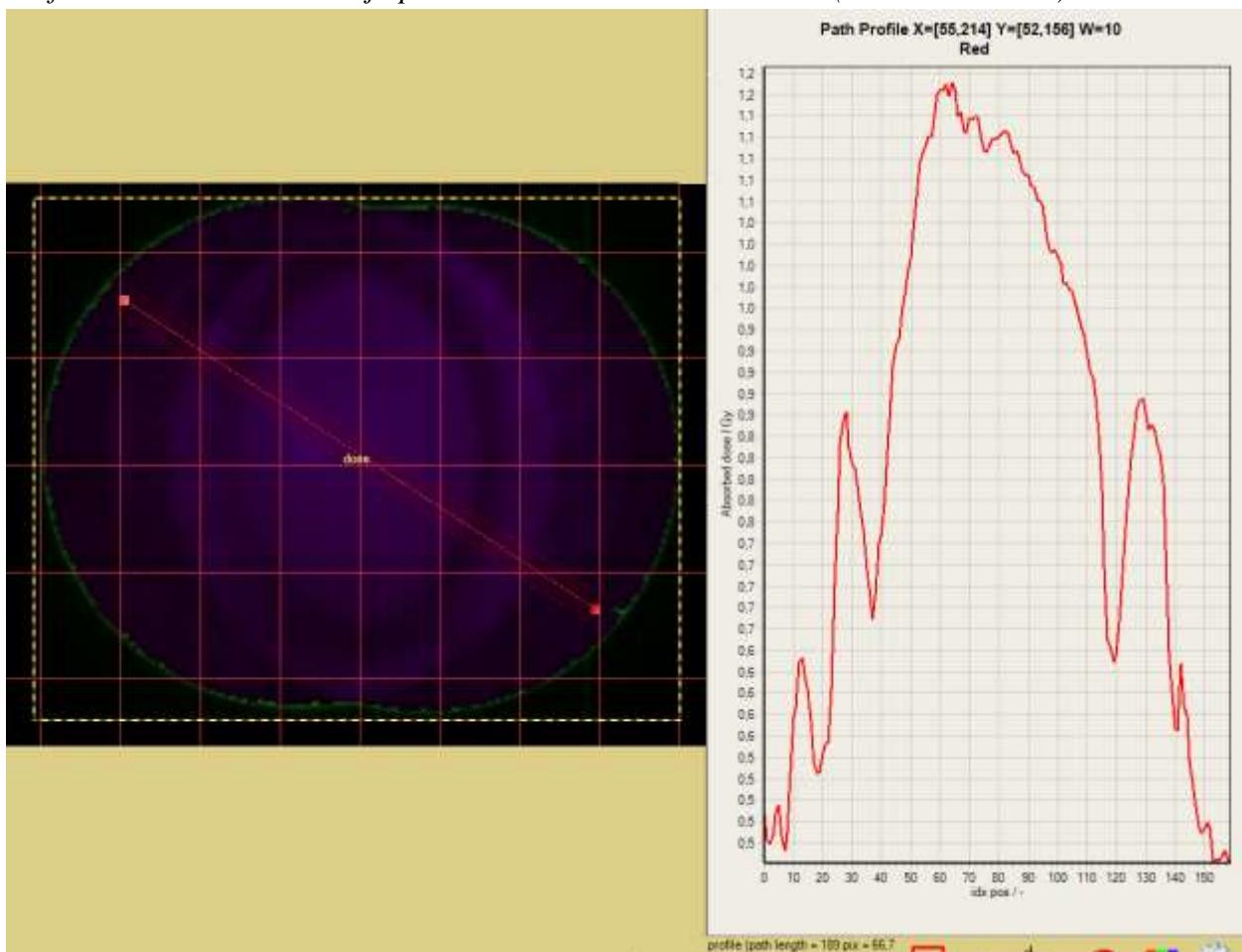
Iso-mapa para la Prueba 3 en la Película 2 (silicona añadida)



Nota. Valores de relleno de piezas interiores: 10% 100% 10% Dosis prescrita: 5 Gy a 11 mm del Isocentro.

Figura 44

Perfil de ruta en el canal Rojo para la Prueba 3 en la Película 2 (silicona añadida)



Nota. El gráfico de la derecha muestra la dosis absorbida (Gy) vs. la Distancia en píxeles (189 pix = 66.7 mm)

CONCLUSIONES

La impresión 3D se ha convertido hoy en día en una herramienta muy útil en muchos campos industriales y de estudio, incluido el médico. La idea detrás de este proyecto es muy atractiva, ya que es bastante novedoso mezclar impresión 3D (como herramienta para Radioterapia) con fotones de bajo kV o baja energía.

En una primera etapa se cubrieron los principios básicos y modos de funcionamiento de ambos equipos principales (impresora 3D RepRap X350 y sistema ZEISS INTRABEAM). Esta primera parte estuvo enfocada al desarrollo de un Prototipo con la impresora 3D para su posterior irradiación y análisis en una segunda etapa.

Las losas fabricadas al inicio de este estudio tenían diferentes valores de espesor, patrones de relleno y densidades. Estas variaciones se realizaron con el fin de analizar y comparar los diferentes resultados obtenidos después de la irradiación con el Aplicador de Superficie. Usando esta información, podríamos llegar a las características adecuadas para el diseño del Prototipo final, y cómo podría mejorarse (densidades para las diferentes piezas, mejor patrón para el relleno, valor de espesor ideal y más).

Todas las piezas aquí creadas (losas y prototipos), fueron irradiadas y analizadas posteriormente en la segunda parte del estudio. Durante esta segunda etapa, se profundizó en el uso del Sistema ZEISS INTRABEAM, así como en los procedimientos de Aseguramiento de Calidad para su uso, el concepto de Seguridad, la calibración de las películas radiocrómicas y el procesamiento y análisis de los resultados tras la irradiación del Prototipo principal, con el fin de mejorar la homogeneidad del campo de radiación en toda el área de aplicación.

Las curvas de ajuste para la calibración de ambas películas mostraron una buena concordancia con los puntos de datos para los 3 canales, como se puede observar en las Figuras 30 y 32. Aun así, la decisión fue seleccionar solo el canal rojo para el análisis posterior de nuestras regiones irradiadas, ya que éste mostraba el mayor gradiente de los 3 canales. Esto puede explicarse por el hecho de que un gradiente más alto implica una mayor sensibilidad del color a la variación de dosis en un intervalo determinado. Las curvas de calibración en las Figuras 30 y 32 también muestran esto. La variación de color para dosis unitarias se ha investigado anteriormente y se ha encontrado que el canal rojo tiene una mayor y mejor respuesta hasta los 10 Gy (i.e. para valores de dosis más

pequeños), mientras que, por ejemplo, el canal verde es preferible a niveles de dosis más altos [24].

Comenzando con las pruebas realizadas en la película 1, la Fig. 34 muestra el Iso-mapa correspondiente a la Prueba 1, que evidencia la presencia de fugas entre las rendijas del Prototipo. Estos puntos calientes muestran dosis en el rango de 2 a 2,5 Gy, que representan entre un 25% y un 50% más de dosis que la dosis media en toda el área irradiada ($\cong 1,4$ Gy). Por otro lado, las Figuras 35 y 36 que corresponden a las Pruebas 2 y 3 realizadas en la película 1, ambas mostraron una mayor diferenciación de dosis dentro de la región irradiada, o en otras palabras, una menor homogeneidad. Entonces, de los resultados obtenidos en estas tres pruebas para el film 1, se puede concluir que la configuración del Prototipo utilizada en la Prueba 1 (espesor 8 mm; valores de relleno: 10% 100% 10%) fue la que tenía el perfil “más homogéneo”. Por esta razón, la decisión fue tomar únicamente esta configuración en adelante, para las siguientes pruebas de irradiación, las cuales adicionaron un material viscoso de relleno entre las rendijas del Prototipo, con el fin de generar una mejora en la homogeneidad de los perfiles de irradiación.

Los ensayos en el film o película 2 se realizaron todos bajo la misma configuración de piezas interiores (valores de relleno: 10% 100% 10%) pero incluyendo relleno de materiales viscosos entre las ranuras de las piezas y el Prototipo (pegamento y silicona respectivamente), esto para intentar evitar puntos calientes. La Fig. 38, que corresponde al Iso-mapa para la Prueba 1 en la película 2, con el pegamento agregado, mostró una mejora notable en la homogeneidad de la distribución de la dosis, con una reducción del ancho del rango de dosis a 1 Gy (las dosis van de 1,1 Gy a 2,1 Gy en toda la zona irradiada). Esto también se puede observar en la Fig. 39, que muestra el perfil de irradiación a través de un camino dibujado que cruza toda la región irradiada. Para la Prueba 2 en la película 2, la única variación realizada con respecto a la Prueba 1 fue el incremento de la dosis de Prescripción de 5 Gy a 10 Gy a 11 mm del Isocentro. Todos los demás detalles se mantuvieron exactamente iguales. Las Figuras 40 y 41 muestran que este incremento en la dosis prescrita generó mayores dosis de fuga en las regiones de las rendijas, llegando a ser hasta un 70% mayor aproximadamente (5 Gy) que la dosis promedio en toda el área ($\cong 3$ Gy). Como consecuencia, se distribuyó un rango más amplio de dosis en todo el perfil, generando también con ello una mayor inhomogeneidad.

La Figura 43 corresponde a la Prueba 3 en la película 2, prueba que empleó la silicona como material de relleno entre las rendijas o ranuras. Se eligió una dosis prescrita de 5 Gy a 11 mm del isocentro, a modo de comparación, ya que la mayoría de las pruebas en este estudio utilizaron estos valores de dosis prescrita y profundidad. Los resultados mostraron que la silicona absorbió una buena cantidad de radiación, ya que la dosis máxima alcanzada en toda el área irradiada fue de 1,3 Gy, mientras que para la Prueba 1 que empleó el pegamento como relleno, el valor de dosis máxima alcanzada fue de 2,1 Gy. Sin embargo, las diferencias en la distribución de dosis entre las “regiones de hendidura”, la región central o superpuesta, y el resto de la forma irradiada, siguen

siendo muy notables, como se puede ver en el Iso-mapa y el Perfil de ruta. De esto se concluye que el material de silicona no ayuda a generar una buena homogeneidad, ya que es un material bastante complicado de esparcir uniformemente, y también porque absorbe o reduce el valor de dosis que se puede alcanzar para el tratamiento al nivel superficie, de forma considerable (lo ideal es que los valores estén en torno a 2 o 3 Gy [27]).

La Prueba 1 en película 2, con el pegamento añadido, fue la configuración que mostró mayor homogeneidad de todas las pruebas realizadas (todas bajo diferentes condiciones) para el presente estudio.

RECOMENDACIONES

Todas nuestras pruebas evidenciaron una limitación importante de la impresora 3D, que está relacionada con la precisión. Lamentablemente, la impresora 3D RepRap X350 es un equipo principalmente recomendado y utilizado para aplicaciones industriales, que no requieren de un extremo cuidado y precisión como lo requieren las aplicaciones médicas. En los diferentes Iso-mapas que se muestran aquí, se evidencia una fuga considerable entre las ranuras internas de cada pieza, lo que genera “patrones rectilíneos” en toda la región irradiada. Estos patrones empiezan a desaparecer con el aumento de la densidad o el valor de relleno de las piezas. Sin embargo, para los fines de este estudio, se requirieron densidades más bajas en los laterales de nuestro mapa de irradiación (regiones con forma de luna), lo que nos llevó a enfrentar un problema en nuestros resultados. Sumado a esto, la impresora 3D RepRap X350 es una **impresora de filamento**; este tipo de impresoras no permite la configuración de un Prototipo de una sola pieza que contenga valores variados de relleno (o densidades distintas) al interior de su diseño. Sólo se puede atribuir un valor de densidad (o porcentaje de relleno) a una pieza a la vez. Esta es la razón por la que el diseño de nuestro Prototipo final se basó en diferentes piezas interiores (todas con diferentes densidades) que se ajustaban entre ellas a modo de “rompecabezas”. Desafortunadamente, como ya se mencionó anteriormente, esta idea generó el problema de “fuga de radiación” entre las rendijas del rompecabezas, que fue la principal dificultad a superar en el diseño de nuestro Prototipo final. La recomendación en este caso sería emplear una impresora distinta, del tipo **impresora 3D de resina**, que emplea resina líquida en lugar de filamentos de plástico. Se trata de un proceso de impresión especial para la generación de objetos tridimensionales solidificando la resina capa por capa mediante la exposición a luz ultravioleta (UV) o a láser, lo que permite trabajar con alta precisión y detalle, brindando a su vez la posibilidad de modificar los valores de densidad (o porcentajes de relleno) al interior de una misma pieza. Con esto, nuestro problema de “fuga de radiación” habría quedado resuelto.

También es importante considerar el hecho de que el bloque y las piezas del prototipo no deben ser demasiado gruesos. De lo contrario, para conseguir la dosis necesaria en la superficie, también se deberían aumentar los tiempos de prescripción, lo que conduciría a un tratamiento extremadamente largo e incómodo para el paciente.

Otra consideración importante está relacionada a los procedimientos de control de calidad del sistema Intrabeam. De cuando en vez, era necesario realizar estos dos procedimientos (PDA y PAICH) y, como consecuencia, los valores preestablecidos o parámetros de irradiación del Intrabeam, como el tiempo de tratamiento o la tasa de dosis, cambiaban en una cantidad mínima

(casi insignificante). Sin embargo, esto introdujo un error en nuestros resultados, especialmente en la parte de calibración, donde los procedimientos realizados para la película debían repetirse exactamente de la misma manera, y bajo las mismas configuraciones, para la medición posterior con la cámara de ionización. Hubo algunas oportunidades en las que el Sistema requirió un nuevo control de calidad entre estos procedimientos, conllevando a la introducción de un error.

Este estudio podría haberse mejorado aún más con el uso de la ciencia de los materiales, con el objetivo de desarrollar un tipo de "material de relleno" para superar mejor el problema de fuga de radiación entre las rendijas del Prototipo. Un estudio más profundo de las propiedades físicas como la Densidad Electrónica, Densidad Física, Número atómico Efectivo (Z_{eff}) y el Coeficiente de Atenuación de diferentes materiales o compuestos alternativos, nos hubiera permitido analizar su interacción con los rayos X (absorción y dispersión) de una manera más completa, y, en consecuencia, poder mejorar la homogeneidad de nuestros perfiles de irradiación.

El objetivo principal de este estudio es básicamente el mismo que el de la gran mayoría de estudios que se desarrollan en la actualidad: el tratamiento personalizado del cáncer con radiación. La creación de estas plantillas impresas en 3D nos permiten ajustar la distribución de la dosis en una superficie, de acuerdo con las necesidades del paciente y el escenario del tratamiento.

El pilar más fuerte de este estudio es la practicidad y el bajo costo de su aplicación. Hoy en día, la compra e instalación de una impresora 3D de una buena precisión ya no es un problema, ya que los costos se han reducido enormemente en estos últimos años. Como herramienta de apoyo e innovación en el área clínica, la impresión 3D promete importantes avances, especialmente en los países de bajos ingresos, al permitirles crear una serie de accesorios y diseños alternativos que permitan personalizar y con ello mejorar la calidad del tratamiento de sus pacientes, sin requerir una inversión significativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] C. American, “Global cancer facts and figures 3rd edition,” tech. rep., Americal Cancer Society, 2015.
- [2] J. Ferlay, S. I., M. Ervik, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. Parkin, D. Forman, and F. Bray, “Cancer incidence and mortality worldwide,” IARC CancerBase, vol. 1.1, no. 11, 2012.
- [3] Z. Kalkan, (2015). “Dosimetric validation of Zeiss INTRABEAM mobile X-ray source and derivation of Transfer Functions for its Flat and Surface Applicators” (Master Thesis), Heidelberg University, Medical Faculty Mannheim.
- [4] Gerbaulet, Alain; Pötter, Richard; Mazeron, Jean-Jacques; Meertens, Harm; Limbergen, Erik Van, eds. (2002). The GEC ESTRO handbook of brachytherapy. Leuven, Belgium: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.
- [5] E. R. Harris, W. Small, “Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer”, Front Oncol. 2017; 7: 317.
- [6] A. Bitterman, E. Shiloni, I. Goldman, R. Hanna-Zaknun, S. Davidovich, and A. e. a. Kramer, “Intraoperative radiotherapy (iort) in early breast cancer,” Harefuah, vol. 153, no. 8, pp. 460–2, 2014.
- [7] "Defining Cancer". National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer> 17 September 2007.

- [8] "Skin Cancer Treatment (PDQ®)". NCI.
<https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-treatment-pdq> 25 October 2013.
- [9] Cakir, BÖ; Adamson, P; Cingi, C (November 2012). "Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer". *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 20 (4): 419–22.
- [10] "General Information About Melanoma". NCI.
<https://www.cancer.gov/types/skin/hp/melanoma-treatment-pdq> 17 April 2014.
- [11] Surveillance Research Program NCI SEER Stat Fact Sheets: Melanoma of the Skin. [Accessed April 23 2015]; US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- [12] "Release: Cancer Survival Rates, Cancer Survival in England, Patients Diagnosed 2005–2009 and Followed up to 2010". Office for National Statistics. 15 November 2011.
<https://web.archive.org/web/20141017061743/http://www.ons.gov.uk/ons/publications/re-reference-tables.html?edition=tcm%3A77-239726>
- [13] World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.14. "Skin Cancer" <https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World%20Cancer%20Report.pdf>
- [14] "How common is skin cancer?". World Health Organization.
<https://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>
- [15] Cancer Facts and Figures 2016. American Cancer Society. Available at:
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. Accessed May 19, 2016.
- [16] B. Monshi, M. Vujic, D. Kivaranovic et al. "The burden of malignant melanoma—lessons to be learned from Austria", *Eur J Cancer*. 2016;56:45–53.

- [17] J. Walker, D. Elliott, C. Kubicky, C. Thomas, Jr., and A. Naik, “Manufacture and evaluation of 3-dimensional printed sizing tools for use during intraoperative breast brachytherapy”, *Adv Radiat Oncol.* 2016 Apr-Jun; 1(2): 132–135.
- [18] B. Imber, S. Wolden, H. Stambuk, E. Matros, L. Wexler, A. Drew, E. Rosen, I. Ganly, G. Cohen, A. Damato, “Novel intraoperative radiotherapy utilizing prefabricated custom three-dimensionally printed high-dose-rate applicators”, *Brachytherapy* 2019 May - Jun; 18(3):277-284. doi: 10.1016/j.brachy.2019.01.012. Epub 2019 Feb 22.
- [19] X350 3D-Printer Quick Start Guide, German RepRap GmbH
<https://www.germanreprap.com>
http://wiki.germanreprap.com/en/x350/quick_start
- [20] R. Kumar, S.D. Sharma, S. Despande, Y. Ghadi, V.S. Shaiju, H.I. Amols and Y. S. Mayya. “Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS) plastic-based low cost tissue equivalent phantom for verification dosimetry in IMRT”, *Journal of applied clinical medical physics*, Vol. 11, number1, Winter 2010.
- [21] J.J. Gálvez Carmona, Granada University, “Simplify3D User guide”
- [22] Technical Specifications ZEISS INTRABEAM, 2012 by Carl Zeiss Meditec AG.
www.meditec.zeiss.com/radiotherapy
- [23] INTRABEAM System from ZEISS Targeted Radiotherapy brochure, Carl Zeiss Meditec AG Goeschwitzer Strasse 51–52
www.zeiss.com/radiotherapy
www.zeiss.com/med/contacts
- [24] V. Casanova, M. Pasquino, G. Russo, P. Grosso, D. Cante, P. Sciacero, G. Girelli, M. Rosa La Porta and S. Tofani, “Dosimetric characterization and use of GAFCHROMIC EBT3 film for IMRT dose verification”, *J Appl Clin Med Phys.* 2013 Mar; 14(2): 158–171.

[25] Efficient Protocols for Accurate Radiochromic Film Calibration and Dosimetry
<http://www.gafchromic.com/documents/Efficient%20Protocols%20for%20Calibration%20and%20Dosimetry.pdf>

[26] A. Palmer, A. Nisbet and D. Bradley, “Verification of high dose rate brachytherapy dose distributions with EBT3 Gafchromic film quality control techniques”, Physics in Medicine & Biology, Volume 58, Number 3.

[27] J. Guinot, A. Rembielak, J. Perez-Calatayud, S. Rodríguez-Villalba, J. Skowronek, L. Tagliaferri, B. Guix, V. Gonzalez-Perez, V. Valentini, G. Kovacs, on behalf of the GEC ESTRO. “GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy”, Radiotherapy and Oncology 126 (2018) 377–385.