

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

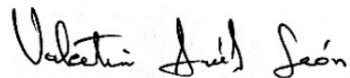
# Dosimetría en haces de radiación usados en la Radioterapia FLASH con haces de electrones de 7 MeV.

**Valentina Avilés León**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Física  
Bogotá D.C, Colombia  
2024



# Dosimetría en haces de radiación usados en la Radioterapia FLASH con haces de electrones de 7 MeV.



**Valentina Avilés León**

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:  
**Magíster en Física Médica**



Directora:  
Ph.D. Sophie Heinrich



Codirectora:  
Ph.D. Maria Cristina Plazas de Pinzón

Línea de Investigación:  
Radioterapia FLASH  
Grupo de Investigación:  
Física Médica

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Física  
Bogotá D.C, Colombia  
2024





Para mí hija Gabriela, mis padres Magaly y Carlos Andrés, a mi hermano Andrés Mauricio, y mi esposo Álvaro H.



# Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. “Reglamento sobre propiedad intelectual” y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Valentina Avilés León

Fecha: 08/02/2024

# Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por darme la fortaleza necesaria para superar cada circunstancia que me hacía desfallecer. Agradezco a mi querida hija Gabriela, quien ha sido el pilar fundamental en la consecución de este logro. A mis padres por su invaluable apoyo y sus palabras de aliento, fueron un faro de luz en los momentos que más lo necesité, estaré eternamente agradecida.

También quiero agradecer de corazón a mi hermano, Andrés Mauricio, y a mi esposo Álvaro H., por ser la fuente inagotable de motivación en mi vida. A la profesora Sophie Heinrich infinitas gracias por ser una guía esencial en mi camino hacia este logro. No puedo dejar de expresar mi gratitud hacia el Instituto Curie por abrir sus maravillosos laboratorios para mí.

Agradezco sinceramente a la profesora María Cristina Plazas por su excepcional guía y tutoría a lo largo de este proceso académico. Su claridad y apoyo inestimable han sido fundamentales para mi desarrollo. Estoy profundamente agradecida por su paciencia y disposición constante, así como por el valioso conocimiento que ha compartido conmigo. Su compromiso y dedicación han marcado una diferencia significativa en mi aprendizaje, y no puedo expresar con palabras cuánto valoro su contribución a mi crecimiento académico.

Por último, no menos importante, agradezco a la Universidad Nacional de Colombia, mi alma mater, por proporcionarme el entorno necesario para crecer académicamente y alcanzar este logro tan importante en mi vida.

# Resumen

## **Dosimetría en haces de radiación utilizados en la Radioterapia FLASH con haces de electrones de 7 MeV.**

El fenómeno radiobiológico conocido como efecto FLASH ha despertado considerable interés en la comunidad científica mundial. Estudios preclínicos han resaltado su notable capacidad para mitigar los efectos colaterales en tejidos sanos mientras mantiene la eficacia en tejidos tumorales. Este procedimiento juega un papel crucial en la expansión de las posibilidades terapéuticas y en mejorar la efectividad de la radioterapia al administrar dosis altas de radiación en intervalos de tiempo extremadamente corto, con tasas de dosis promedio excepcionalmente altas que superan los 40 Gy/s. Es importante destacar que la irradiación instantánea con dosis de energía ultra alta asociada con la Radioterapia FLASH presenta desafíos significativos en la medición y cuantificación de la dosis. La escasez de literatura, protocolos y orientación en este campo es uno de los desafíos que enfrenta esta área de investigación.

A pesar de numerosos estudios sobre dosimetría en radioterapia FLASH, sigue existiendo una brecha considerable en el conocimiento de física médica. Además, considerar la relación entre parámetros temporales del haz de radiación, como la tasa de dosis, dosis por pulso y tasa de dosis promedio dentro del pulso, sigue siendo un desafío significativo. En este trabajo final de maestría, se llevarán a cabo mediciones dosimétricas de haces de electrones de 5 y 7 MeV, tanto en modalidades convencionales como FLASH. Este enfoque jugará un papel crucial en la comprensión de la dosimetría en la Radioterapia FLASH. Se anticipa que procedimientos como la determinación de curvas de PDD, controles de calidad diarios tanto para modalidades FLASH como convencionales, la evaluación de la dosis por pulso [Gy/pulso] en relación con la longitud real del pulso [ $\mu\text{s}$ ], y la determinación de los output factors, entre otras medidas dosimétricas incorporados en este estudio, contribuirán significativamente a la caracterización precisa del haz de electrones para ambas energías. Este enriquecimiento se traducirá en una comprensión más profunda de la dosimetría para haces de electrones de ultra alta energía, fortaleciendo la base de conocimientos esencial para su aplicación en protocolos de aseguramiento de calidad de haces de radiación.

**Palabras clave:** Radioterapia FLASH, radioterapia convencional, acelerador lineal de electrones, dosimetría, QA, PDD, output factors.

# Abstract

## **Dosimetry in radiation beams used in FLASH Radiotherapy with 7 MeV electron beams.**

The radiobiological phenomenon known as the FLASH effect has sparked considerable interest in the global scientific community. Preclinical studies have highlighted its remarkable ability to mitigate adverse effects on healthy tissues while maintaining efficacy in tumor tissues. This procedure plays a crucial role in expanding therapeutic possibilities and improving the effectiveness of radiotherapy by delivering high-energy doses in brief time intervals, with exceptionally high average dose rates exceeding 40 Gy/s. It is noteworthy that instantaneous irradiation with ultra-high energy doses associated with FLASH Radiotherapy poses significant challenges in measuring and quantifying the dose. The scarcity of literature, protocols, and guidance in this field is one of the challenges facing this research area.

Despite numerous studies on dosimetry in FLASH radiotherapy, there remains a considerable gap in medical physics knowledge. Additionally, considering the relationship between temporal parameters of the radiation beam, such as dose rate, dose per pulse, and average dose rate within the pulse, remains a significant challenge. In this final master's thesis proposal, dosimetric measurements of 5 and 7 MeV electron beams will be conducted, both in conventional and FLASH modes. This approach will play a crucial role in understanding dosimetry in FLASH Radiotherapy. It is anticipated that procedures such as determining PDD curves, daily quality controls for both FLASH and conventional modalities, evaluating the dose per pulse [Gy/pulse] in relation to the actual pulse length [ $\mu$ s], and determining output factors, among other dosimetric tests incorporated in this study, will significantly contribute to the precise characterization of the electron beam for both energies. This enrichment will translate into a deeper understanding of dosimetry for ultra-high-energy electron beams, strengthening the essential knowledge base for their application in radiation beam quality assurance protocols.

**Keywords:** FLASH Radiotherapy, conventional radiotherapy, electron linear accelerator, dosimetry, QA, PDD, output factors.

# Contenido

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Declaración de obra original</b>  | <b>vii</b>  |
| <b>Agradecimientos</b>   | <b>viii</b> |
| <b>Resumen</b>   | <b>ix</b>   |
| <b>1 Introducción</b>  | <b>1</b>    |
| <b>2 Estado del arte</b>   | <b>3</b>    |
| <b>3 Planteamiento del problema</b>  | <b>7</b>    |
| 3.1 Pregunta de investigación . . . . .  | 8           |
| 3.2 Hipótesis . . . . .  | 8           |
| <b>4 Justificación</b>   | <b>9</b>    |
| <b>5 Objetivos</b>   | <b>10</b>   |
| 5.1 Objetivo general . . . . .   | 10          |
| 5.2 Objetivos específicos . . . . .  | 10          |
| <b>6 Marco teórico</b>   | <b>11</b>   |
| 6.1 Conceptos fundamentales de radioterapia . . . . .                          | 11          |
| 6.1.1 Dosis absorbida . . . . .  | 11          |
| 6.1.2 Definición de PDD . . . . .  | 12          |
| 6.1.3 Fluencia de Energía . . . . .  | 12          |
| 6.1.4 Cámaras de Ionización . . . . .  | 13          |
| 6.1.5 Recombinación de Iones en Radioterapia . . . . .                         | 14          |
| 6.1.6 Especificación de la Energía del Haz de Electrones . . . . .             | 14          |
| 6.1.7 Factor de salida (Output factor) . . . . .                               | 15          |
| 6.2 Radioterapia Convencional . . . . .  | 15          |
| 6.2.1 Concepto . . . . .   | 15          |
| 6.2.2 Distribución de Dosis en Profundidad en el Eje Central en Agua . . . . . | 15          |
| 6.2.3 Forma General de la Curva de Dosis en Profundidad . . . . .              | 16          |
| 6.2.4 Interacciones de los electrones con un medio absorbente . . . . .        | 16          |
| 6.2.5 Rango . . . . .  | 18          |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 6.2.6    | Región de acumulación (profundidades entre la superficie y $Z_{\max}$ ( $0 \leq Z \leq Z_{\max}$ )) . . . . .     | 20        |
| 6.2.7    | Distribución de dosis en profundidades más allá de $Z_{\max}$ ( $Z > Z_{\max}$ ) . . . . .                        | 21        |
| 6.2.8    | Dosimetría de la radioterapia convencional . . . . .  | 21        |
|          | 6.2.8.1. Conceptualización del Caso de Partículas Cargadas y Dosis . . . . .                                      | 22        |
| 6.3      | Radioterapia FLASH . . . . .  | 22        |
| 6.3.1    | Concepto . . . . .  | 22        |
| 6.3.2    | Historia y panorama mundial de la Radioterapia FLASH . . . . .  | 22        |
| 6.3.3    | Física de la Radioterapia FLASH . . . . .   | 25        |
|          | 6.3.3.1. Parámetros del Haz de Energía . . . . .  | 25        |
|          | 6.3.3.2. Emisiones de Radiación Electrónica . . . . .   | 26        |
|          | 6.3.3.3. Electrones de Ultra Alta Energía y Tasa de Dosis Ultra Alta para la Radioterapia FLASH . . . . .         | 28        |
|          | 6.3.3.4. Monitoreo de Dosis en la Radioterapia FLASH . . . . .  | 28        |
|          | 6.3.3.5. Rango Dosimétrico Dinámico . . . . .   | 28        |
| <b>7</b> | <b>Metodología</b>  | <b>30</b> |
| 7.1      | Acelerador Lineal de Electrones (Electrón-FLASH 4000) . . . . .   | 31        |
| 7.2      | Electrómetro . . . . .  | 33        |
| 7.3      | Osciloscopio y toroide de monitoreo . . . . .   | 34        |
| 7.4      | Detector FLASH-Diamond T60025 . . . . .   | 35        |
| 7.5      | Fantoma de (PMMA) - Placa . . . . .   | 36        |
| 7.6      | Fantoma Cilíndrico . . . . .  | 37        |
| 7.7      | Aplicador . . . . .   | 37        |
| 7.8      | Película Radiocrómica . . . . .   | 38        |
| <b>8</b> | <b>Resultados</b>   | <b>39</b> |
| 8.1      | Control de Calidad Diario - Irradiación Flash y Convencional . . . . .  | 39        |
| 8.2      | Medición de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) con Películas Radiocrómicas - Modo FLASH y CONVENCIONAL . . . . . | 43        |
| 8.3      | Longitud real del pulso [ $\mu s$ ] en función de la longitud del pulso de la consola [ $\mu s$ ] . . . . .       | 53        |
| 8.4      | Dosis por pulso ( $Gy/pulso$ ) en función de la longitud real del pulso ( $\mu s$ ) . . . . .                     | 55        |
| 8.5      | Área promedio del toroide de pulso [ $\mu Wb$ ] en función de la dosis por pulso ( $Gy/pulso$ ) . . . . .         | 57        |
| 8.6      | $Gy/tor$ como función de la duración real del pulso ( $\mu s$ ) . . . . .   | 59        |
| 8.7      | <b><math>Gy/tor</math></b> como función de la duración del pulso en la consola ( $\mu s$ ) . . . . .              | 61        |
| 8.8      | Promedio de <b><math>Gy/tor</math></b> como función de la duración del pulso en la consola [ $\mu s$ ] . . . . .  | 62        |
| 8.9      | Factor de salida para energías de 5 MeV y 7 MeV . . . . .   | 63        |
| <b>9</b> | <b>Conclusiones</b>   | <b>66</b> |



# Lista de Figuras

1. Curvas características de PDD para haces de electrones con diferentes energías.
2. Curva de distribución de dosis en profundidad para haces de electrones, mostrando las definiciones de  $R_q$ ,  $R_p$ ,  $R_{max}$ ,  $R_{50}$  y  $R_{90}$ .
3. Electron-Flash 4000, Instituto Curie.
4. Esquema de funcionamiento del Electron-Flash 4000 [117].
5. Electrómetro PTW UNIDOS webline.
6. Osciloscopio Teledyne LeCroy WavaSurfer 4054HD.
7. Detector de Diamante FLASH-T60025.
8. Fantoma de PMMA - Placa.
9. Fantoma Cilíndrico.
10. Aplicadores de 120, 100, 50 y 40 mm.
11. Películas EBT-XD.
12. Estructura de la película dosimétrica Gafchromic EBT-XD.
13. Configuración Experimental.
14. Gráfico de Control de Calidad Diario - Irradiación FLASH y CONVENCIONAL.
15. Modelo del Electronflash.
16. Configuración para evaluar la Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) con el aplicador de 40 mm.
17. Configuración para evaluar la Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) con el aplicador de 120 mm.

18. Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) medida en el fantoma de PMMA y simulada en agua, obtenida para el haz de electrones de 7 MeV colimado con los aplicadores de a) 120 mm, 4 ( $\mu\text{s}$ ); b) 120 mm, 1 ( $\mu\text{s}$ ); c) 40 mm, 4 ( $\mu\text{s}$ ); d) 40 mm, 1 ( $\mu\text{s}$ ).
19. Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) medida en el fantoma de PMMA y simulada en agua, en modo FLASH obtenida para el haz de electrones de 5 MeV colimado con los aplicadores de a) 120 mm, 4 ( $\mu\text{s}$ ); b) 120 mm, 1 ( $\mu\text{s}$ ); c) 40 mm, 4 ( $\mu\text{s}$ ); d) 40 mm, 1 ( $\mu\text{s}$ ).
20. Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) medida en el fantoma de PMMA y simulada en agua, en modo CONVENCIONAL obtenida para una duración de pulso de 4 ( $\mu\text{s}$ ), para las energías y aplicadores de: a) 7 MeV, 120 mm; b) 7 MeV, 40 mm; c) 5 MeV, 120 mm; d) 5 MeV, 40 mm.
21. Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) en agua, en modo FLASH, con un aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 1 ( $\mu\text{s}$ ) para energías de 5 MeV (curva azul) y 7 MeV (curva verde).
22. Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) en agua, para un haz de electrones de 7 MeV, un aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 4 ( $\mu\text{s}$ ) para los modos de irradiación FLASH (línea azul) y CONVENCIONAL (línea naranja).
23. Relación entre la longitud real del pulso y la longitud del pulso en la consola para los aplicadores de 120, 100, 50 y 40 mm, a energías de 5 MeV (gráficos de la izquierda) y 7 MeV (gráficos de la derecha) en modo FLASH.
24. Relación entre la dosis por pulso [Gy/pulso] y la longitud real del pulso ( $\mu\text{s}$ ) para los aplicadores de 120, 100, 50 y 40 mm, en las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV para un haz de electrones en la modalidad FLASH.
25. Representación de la relación entre la dosis por pulso [Gy/pulso] y la longitud real del pulso ( $\mu\text{s}$ ) para el aplicador de 40 mm, considerando las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV en un haz de electrones bajo el modo FLASH.
26. Representación de la relación entre el área promedio del toroide de pulso ( $\mu\text{Wb}$ ) y la dosis por pulso [Gy/pulso] para diferentes aplicadores, considerando las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV en un haz de electrones bajo el modo FLASH.

27. Representación de la relación entre el área promedio del toroide de pulso ( $\mu\text{Wb}$ ) y la dosis por pulso [ $\text{Gy}/\text{pulso}$ ] para el aplicador de 100 mm, considerando las energías de: 5 MeV (línea gris) y 7 MeV (línea azul) en el modo FLASH.
28. Relación entre  $Gy/tor$  en función de la duración real del pulso ( $\mu\text{s}$ ) para diferentes aplicadores, considerando las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV. c) Relación entre  $Gy/tor$  en función de la duración real del pulso ( $\mu\text{s}$ ) para el aplicador de 120 mm para ambas energías.
29. Relación entre  $Gy/tor$  en función del pulso de la consola ( $\mu\text{s}$ ) para todos los aplicadores para energías de 5 y 7 MeV.
30.  $Gy/tor$  promedio en función de la duración del pulso de la consola ( $\mu\text{s}$ ) para todos los aplicadores para energías de 5 y 7 MeV.
31. Variación del factor de salida en diferentes condiciones y energías: a) Factor de salida normalizado a  $Gy/UM$  para una energía de 7 MeV. b) Factor de salida normalizado a  $D/\text{pulso}$  para una energía de 7 MeV. c) Factor de salida normalizado a  $Gy/UM$  para una energía de 5 MeV. d) Factor de salida normalizado a  $D/\text{pulso}$  para una energía de 5 MeV.

## Lista de tablas

1. Longitudes de trayectoria CSDA en aire y agua para diferentes energías de electrones.
2. Parámetros de configuración del LINAC.
3. Valores normalizados con respecto a la media.
4. Resumen de las mediciones experimentales de la Curva de Profundidad de Dosis Porcentual (PDD) utilizando película EBT-XDV en los modos FLASH y CONVENCIONAL.

# 1 Introducción

El cáncer se considera como una enfermedad genética ocasionada por alteraciones somáticas y/o mutaciones en el ADN [1, 2]. Para el año 2020, se proyecta un registro de aproximadamente 19.3 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo [3]. En Colombia, de acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social, el Instituto Nacional de Cancerología (INC) reportó 5562 casos y 1191 defunciones para el año 2021 [4]. La radioterapia constituye uno de los métodos empleados para tratar esta enfermedad, lo que reduce significativamente la probabilidad de mortalidad en pacientes diagnosticados y, en circunstancias más favorables, puede llevar a la cura. Durante este procedimiento, mediante el uso de radiación ionizante, se aplican rayos de alta energía en tumores sólidos; cuando se combina con la cirugía, estos tratamientos demuestran una notable eficacia. Sin embargo, es importante destacar que la radioterapia puede ocasionar efectos adversos significativos cuando afecta al tejido sano [5-7].

Varios estudios han evidenciado en cultivos celulares *in vitro* que la radioterapia FLASH ejerce un menor efecto sobre el tejido sano en comparación con la radioterapia convencional [1]. Otros autores han corroborado que, a dosis equivalentes, la tasa de muerte celular retardada es menor con la irradiación FLASH que con la irradiación convencional [8, 9]. V. Favaudon, C. Fouillade y M. C. Vozenin llevaron a cabo una investigación con 292 ratones C57BL/6J, los cuales, fueron sometidos a una irradiación torácica bilateral de 17 Gy en modo FLASH con una tasa de dosis de 60 Gy/s de electrones de 4.5 MeV, con un tiempo estimado de menos de 0.5 s, en contraposición a la irradiación convencional con una tasa de dosis de 0.03 Gy/s de rayos gamma de 137 Cs o electrones de 4.5 MeV durante un período superior a 500 s. Se efectuó un seguimiento de 36 semanas tras la irradiación, considerando la gravedad de las lesiones ocasionadas, la tasa de apoptosis y la expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta).

Como resultado, los ratones irradiados con el método convencional desarrollaron neumonía aguda que, tras 24 semanas, progresó a fibrosis pulmonar masiva. En contraste, con el efecto FLASH, los pulmones no manifestaron complicaciones, probablemente debido a la reducción de la apoptosis temprana en células musculares lisas y epiteliales en vasos sanguíneos, bronquios y parénquima pulmonar; no obstante, si la dosis superaba los 23 Gy, surgirían los primeros signos de neumonía, que posteriormente evolucionaría a una fibrosis pulmonar si se alcanzan los 30 Gy. Por el contrario, se ha evidenciado que las condiciones de la radioterapia FLASH no disminuyen la capacidad de erradicar las células tumorales. Este conjunto entre

la preservación del tejido sano y la efectividad en el control del tumor representa un avance significativo que amplía el espectro terapéutico de la radioterapia.

Dichas mediciones se hicieron en un acelerador lineal de electrones que suministra electrones de 4.5 MeV con una tasa de dosis media que puede llegar hasta los 2000  $Gy/s$  [10, 11]. Sin lugar a duda, para adelantar este tipo de estudios se requiere de una gran precisión en imágenes, balística y dosimetría [5]. Por lo tanto, se necesitan equipos con condiciones específicas, aceleradores lineales con altas tasas de dosis, linealidad de monitoreo y producción de haces de alta energía. Por otro lado, para verificar la dosis absoluta en el haz de irradiación tipo FLASH, es necesario contar con detectores que permitan el análisis dosimétrico de la estructura temporal del haz [12].

Actualmente, se llevan a cabo estudios en dosimetría de alto rendimiento, que buscan la fiabilidad en los tratamientos con irradiación pulsada (FLASH), es por eso, que consideramos de vital importancia llevar a cabo una investigación conjunta relacionada con este campo, entre la Universidad Paris-Tec (CNRS- Institut Curie, Orsay) y la Universidad Nacional de Colombia (Departamento de Física).

## 2 Estado del arte

En 1966, los investigadores S. Hornsey y T. Alper llevaron a cabo un experimento para estudiar cómo la tasa de dosis de radiación afecta la mortalidad en ratones. Administraron dosis de 600 roentgens (rads) a los ratones, utilizando diferente tasas de dosis 6.000 rad/min equivalente a 1  $Gy/s$  y 100 rad/min aproximadamente 0,017  $Gy/s$ . Luego, observaron la tasa de supervivencia entre los días 4 y 30. Los resultados fueron sorprendentes. Contrariamente a lo que se podría esperar, la mortalidad no aumentó de manera lineal con la tasa de dosis. En otras palabras, una dosis más alta administrada en un tiempo más corto no siempre resultó en una mayor mortalidad. De hecho, la tasa de supervivencia fue mayor con 6.000 rad/min en comparación con 100 rad/min [124].

V. Favaudon et al. [125] en el año 2014, demostró en estudios *in vitro* que los breves pulsos de radiación submilisegundos presentan una menor propensión a generar inestabilidad genómica en comparación con la irradiación continua y prolongada con la misma dosis total. Estos pulsos extremadamente cortos de radiación reducen significativamente la probabilidad de cambios o alteraciones en la estructura o secuencia de los genes y cromosomas de manera anormal. Para evaluar el potencial de la irradiación a ultrarrápida tasa de dosis en la radioterapia, se investigó el proceso de fibrogénesis pulmonar en ratones expuestos a pulsos cortos ( $\leq 500$  ms) de radiación administrados a una tasa de dosis ultrarrápida ( $\geq 40$   $Gy/s$ , FLASH), en comparación con la irradiación a una tasa de dosis ( $\leq 0.03$   $Gy/s$ , CONV) en dosis únicas. Si bien la irradiación convencional con una dosis de 15 Gy desencadenó fibrosis pulmonar, no se observaron complicaciones al utilizar el modo FLASH con dosis inferiores a 20  $Gy$  durante más de 36 semanas posteriores a la irradiación. Además, se encontró que la irradiación FLASH protegió a las células musculares lisas y epiteliales normales de la apoptosis aguda inducida por radiación, mostrando una eficacia similar a la irradiación convencional en la supresión del crecimiento tumoral. Estos hallazgos sugieren que la radioterapia FLASH podría ofrecer la posibilidad de erradicar por completo los tumores pulmonares y reducir tanto la incidencia como la gravedad de las complicaciones, tanto tempranas como tardías, que afectan al tejido normal [125].

Años posteriores, continuaron los avances en estudios biológicos sobre ultra alta tasa de dosis. Durante este período, numerosos experimentos radiobiológicos *in vivo* demostraron de manera consistente una significativa preservación del tejido normal al utilizar irradiación de electrones a tasas de dosis ultra altas. Estas investigaciones se llevaron a cabo en diversos

animales, incluyendo roedores pequeños [126, 129], peces [130], y mamíferos [131]. Es importante destacar que estos estudios han demostrado una eficacia en el control tumoral igual de eficiente que la radioterapia CONV.

En 2019, se llevó a cabo el primer tratamiento con radioterapia FLASH en un paciente de 75 años que padecía un linfoma cutáneo de células CD30+ T resistente y extendido por toda la superficie cutánea. Anteriormente, se había recurrido a la radioterapia cutánea localizada en más de 110 ocasiones para tratar diversas lesiones cutáneas ulcerativas y/o dolorosas que seguían progresando a pesar de los tratamientos sistémicos. Sin embargo, el paciente mostraba una baja tolerancia a estas radioterapias, lo que se manifestaba en efectos secundarios o toxicidad en la piel tras el tratamiento. A raíz de esto, surgió la hipótesis de que la radioterapia FLASH podría proporcionar una probabilidad similar de control del tumor, pero con menos efectos adversos en la piel [132].

El tratamiento se centró en un tumor cutáneo de 3.5 cm de diámetro y se aplicó utilizando un LINAC de 5.6 MeV diseñado específicamente para la radioterapia FLASH. La dosis prescrita para el Volumen Blanco de Tratamiento (PTV) fue de 15 Gy, administrada en 90 milisegundos. Para garantizar la precisión de la dosificación, se llevaron a cabo mediciones dosimétricas redundantes utilizando películas radiocrómicas y pellets de alanina, tanto antes como después del tratamiento. Estas mediciones confirmaron la consistencia entre las dosis planificadas y las entregadas. Se utilizaron películas radiocrómicas para medir los perfiles de dosis, mientras que, para determinar la dosis absoluta en el centro del haz se emplearon pellets de alanina. La curva de profundidad de dosis (PDD) de la configuración de tratamiento se comparó con la obtenida durante la fase de preparación del tratamiento. Se observó un aumento de la dosis en la superficie cutánea del 90 % al 100 % al utilizar un bolus de 5 mm, sin alteración en el índice  $R_{50}$ . Las mediciones del perfil de dosis antes de la irradiación confirmaron la precisión y homogeneidad del campo definido. Las dosis promedio medidas con alanina antes y después de la irradiación fueron de 15 y 14.8 Gy, respectivamente, concordando con la dosis prescrita. Las dosis absolutas registradas con las películas en el centro del haz fueron de 15.1 y 14.8 Gy, respectivamente. A las tres semanas del tratamiento, durante el pico de las reacciones, se observó una epitelitis de grado 1 y un edema transitorio de grado 1 en los tejidos blandos alrededor del tumor. Sin embargo, tanto el examen clínico como la tomografía de coherencia óptica mostraron una respuesta satisfactoria, sin cambios significativos en la estructura de la piel. Paralelamente, se observó una rápida, completa y duradera respuesta del tumor durante un seguimiento de 5 meses. Estas observaciones, tanto en la piel normal como en el tumor, fueron alentadoras y motivaron una mayor exploración clínica de la radioterapia FLASH. Considerando el primer tratamiento con radioterapia FLASH factible y seguro, con resultados favorables tanto para la piel como para el tumor [132].

En el año 2020 se publicó UHDPulse, un Proyecto de Investigación Conjunta dentro del Pro-

---

grama Europeo de Metrología para la Innovación y la Investigación (EMPIR), que facilita la colaboración entre institutos de metrología europeos, la industria y otras organizaciones para avanzar en la metrología de Investigación y Desarrollo. El proyecto se centra en la metrología para la radioterapia avanzada con haces de partículas de ultra alta tasa de dosis de pulso. Este esfuerzo busca mejorar los estándares de dosimetría en campos como la radioterapia FLASH, la radioterapia con electrones de muy alta energía (VHEE) y los aceleradores médicos impulsados por láser. Se prevé el desarrollo de un marco de medición que incluya estándares de referencia trazables al Sistema Internacional (SI) y métodos de referencia validados para mediciones de dosis. Además, se caracterizarán sistemas de detección y se desarrollarán métodos trazables y validados para dosimetría relativa, junto con la contribución a códigos de práctica. El objetivo final es garantizar tratamientos contra el cáncer más seguros y efectivos desde el punto de vista económico, asegurando que los pacientes reciban su dosis prescrita con precisión [133].

En el estudio sobre dosimetría para nuevos enfoques en radioterapia utilizando aceleradores de electrones de alta energía, K. Kokurewicz et al. (2020) realizaron estudios de dosimetría utilizando haces de electrones con energías de hasta 50 MeV, excediendo los rangos de energía clínica y aproximándose al extremo inferior del rango de electrones de muy alta energía. Estos haces pueden llegar a tumores profundos. Se compararon tres métodos de dosimetría, los cuales, incluían películas radiocromáticas EBT3, cámara de ionización y alanina. No se observó dependencia energética en el rango de 15 a 50 MeV. Los resultados de los tres métodos fueron similares para la dosimetría relativa, aunque la película EBT3 mostró una varianza de varios puntos porcentuales en comparación con las mediciones de cámara de ionización y alanina. Las mediciones absolutas mostraron desviaciones relativamente altas (hasta un 9%) para las películas EBT3, pero los valores medios de las 6 mediciones coincidieron bien con los de la cámara de ionización y alanina, con una desviación media del 1.2% y una desviación máxima del 3%. No se observó dependencia energética dentro de la incertidumbre en el rango de energía estudiado de hasta 50 MeV [134].

En el año 2022, S. Heinrich et al. [135] llevaron a cabo una investigación que implicaba el diseño, la fabricación y la caracterización de un nuevo prototipo de detector de diamante para dosimetría en radioterapia FLASH. Se produjeron varios prototipos de detectores de diodo Schottky de diamante con diseños diferentes en la Universidad de Roma Tor Vergata en colaboración con PTW-Freiburg. Estos dispositivos se sometieron a pruebas bajo haces de electrones UH-DPP. Se evaluó la linealidad de los prototipos hasta alcanzar DPP de aproximadamente  $26 \text{ Gy/pulso}$  y tasas de dosis de aproximadamente  $1 \text{ kGy/s}$ . Además, se llevaron a cabo mediciones de la curva de dosis en profundidad (PDD) en diversas condiciones de irradiación, utilizando películas radiocromáticas como dosímetros de referencia. Se evidenció que la linealidad de respuesta de los prototipos de diamante se ve fuertemente influenciada por el tamaño de su volumen activo y su resistencia en serie. Al ajustar adecuadamente el



diseño, se determinó que la respuesta del detector era lineal hasta al menos  $20 \text{ Gy/pulso}$ . Se realizaron mediciones de PDD con tres aplicadores de LINAC diferentes, caracterizados por valores de DPP en el punto de dosis máxima de 3.5, 17.2 y  $20.6 \text{ Gy/pulso}$ , respectivamente. Los resultados de este estudio demuestran de manera concluyente la viabilidad de un detector de diamante para aplicaciones en radioterapia FLASH [135].

### 3 Planteamiento del problema

El cáncer, un conjunto de enfermedades caracterizadas por la proliferación continua e incontrolada de células, se manifiesta de manera independiente a los errores genéticos en el ADN durante la división celular [13]. Según las estadísticas sobre el cáncer en 2020, se registraron aproximadamente 19.3 millones de casos y alrededor de 10 millones de muertes en todo el mundo [14]. Aunque se estima que las cifras para 2022 siguen siendo similares, es importante tener en cuenta que los informes más recientes datan de 2020. El inicio de la pandemia de COVID-19 generó un retraso en los estudios, investigaciones y estadísticas sobre el cáncer, que se vieron afectados hasta el año 2021 [15, 16]. En Colombia, según las cifras registradas por Globocan en 2020, se notificaron 113221 casos activos de cáncer, consolidándose como una de las principales causas de muerte en el país. La radioterapia emerge como uno de los métodos más eficaces para abordar esta enfermedad, utilizando radiación de alta energía para dañar el ADN de las células cancerosas. Este enfoque puede ser tanto un tratamiento primario como parte de un plan combinado que incluya quimioterapia, cirugía [17, 18, 19] e incluso procedimientos que involucren nanomedicina [20].

La radioterapia FLASH se destaca como un enfoque innovador que ha capturado la atención de la comunidad científica. Su unicidad radica en administrar dosis significativamente altas, que superan los 40  $Gy$ , en períodos extremadamente cortos, típicamente menos de 500 milisegundos. Este enfoque ha demostrado sorprendentemente la capacidad de preservar tejidos sanos, emergiendo como un área de investigación relevante y presentándose como una alternativa tentadora con un futuro prometedor [21].

La dosimetría juega un papel crucial en la radioterapia, permitiéndonos visualizar con precisión la distribución de la dosis [22]. Sin embargo, la irradiación instantánea extrema asociada con la radioterapia FLASH presenta desafíos significativos en la medición y cuantificación de la dosis; la falta de protocolos y guías en este campo es el principal problema a abordar. A pesar de numerosos estudios en los últimos años sobre el funcionamiento de la dosimetría en la radioterapia FLASH, aspectos esenciales de esta área de la física médica siguen siendo en gran medida desconocidos. Por lo tanto, es imperativo fomentar la investigación sobre la dosimetría de la radioterapia FLASH en nuestro país.

Esta propuesta de investigación tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre la caracterización dosimétrica y el monitoreo mediante la aplicación de técnicas de radiación que involucren haces de electrones FLASH de 7 MeV. De esta manera, contribuirá a enriquecer el material intelectual y científico investigado en Colombia.

### 3.1. Pregunta de investigación

- ¿Cómo deben adaptarse las técnicas de medición de dosis y la instrumentación en el modo FLASH de electrones de 7 MeV en comparación con los protocolos convencionales, considerando tanto los nuevos parámetros del haz que deben tenerse en cuenta en los protocolos, el aseguramiento de la calidad y los controles de calidad necesarios al utilizar un prototipo dedicado de acelerador de electrones FLASH preclínico?

### 3.2. Hipótesis

En la búsqueda por desentrañar las complejidades de la dosimetría en la radioterapia FLASH, la meticulosa medición de haces de electrones de 7 MeV, tanto en modos convencionales como FLASH, asume un papel fundamental. Nuestros esfuerzos abarcan un espectro de procedimientos, desde la delineación de la Curva de Profundidad de Porcentaje (PDD) hasta la realización de controles diarios de aseguramiento de calidad para ambas modalidades. Además, exploramos la dosis por pulso [Gy/pulso] en relación con la duración real del pulso [ $\mu$ s], investigando la relación entre el área media del toroide de pulso, utilizado comúnmente como sistema de monitoreo para máquinas FLASH, y la dosis por pulso [Gy/pulso]. Estas investigaciones dosimétricas integradas no solo están destinadas a contribuir significativamente a la caracterización precisa de haces de electrones con energías de 5 a 7 MeV, sino también a mejorar la comprensión fundamental de la dosimetría para haces de electrones de ultraalta energía. Esto, a su vez, fortalece la base esencial para su aplicación en protocolos de aseguramiento de calidad de haces de radiación.

## 4 Justificación

La radioterapia FLASH ha demostrado ser altamente beneficiosa para la preservación del tejido sano, convirtiéndose en un área de gran interés de la física médica. Esta propuesta de investigación está eficientemente justificada, ya que aporta significativamente al avance del conocimiento en los novedosos sistemas de medición de dosis que incorporan haces de electrones con tasas de dosis ultra altas.

El enfoque principal de este estudio se centra en la aplicación de estos sistemas en los protocolos de garantía de calidad de haces. La revisión de investigaciones previas destaca que las ultraaltas tasas de dosis, administradas en intervalos extremadamente cortos, presentan una disminución notable de los efectos colaterales en comparación con la radioterapia convencional, especialmente en el tejido sano.

Se espera que los resultados de este trabajo final de maestría tengan un impacto sustancial en la comunidad de física médica, tanto a nivel nacional como internacional. Además de contribuir a la comprensión dosimétrica de la radioterapia FLASH, este progreso se refleja en la implementación de protocolos sólidos que garantizan la seguridad y eficacia de este tipo de radioterapia, proyectando beneficios para los pacientes que se sometan a futuros tratamientos radioterapéuticos.

# 5 Objetivos

## 5.1. Objetivo general

Ampliar el conocimiento sobre los sistemas de medición de dosis novedosos desarrollados para haces de electrones pulsados de ultra alta tasa de dosis, y su uso en los protocolos de aseguramiento de calidad del haz.

## 5.2. Objetivos específicos

- Realizar mediciones de dosis de los haces utilizados en modo **FLASH** y **CONVENCIONAL**.
- Familiarizarse con el uso de detectores vinculados a la radioterapia **FLASH**.
- Efectuar una comparación dosimétrica en el aseguramiento de la calidad de los haces de radiación implicados en la radioterapia **FLASH** y **CONVENCIONAL**.

# 6 Marco teórico

## 6.1. Conceptos fundamentales de radioterapia

### 6.1.1. Dosis absorbida

Este concepto técnico se aplica comúnmente en la implementación relacionada con los tipos de radiación ionizante, permitiendo describir cualquier fuente de radiación que interactúe con un medio absorbente. En un análisis más conciso, la dosis absorbida está vinculada a la cantidad de radiación entregada en un volumen específico de un material dado. Comprender estos aspectos es crucial para evaluar los efectos adversos asociados con la radiación y para mejorar las metodologías y prácticas en la implementación de estas tecnologías.

En este contexto, la dosis absorbida ( $D$ ) se define como la energía distribuida. La energía distribuida ( $\varepsilon$ ) por radiación a la materia con masa ( $m$ ) en un volumen ( $V$ ) [37] se define como:

$$\varepsilon = (R_{in})_u - (R_{out})_u + (R_{in})_c - (R_{out})_c + \sum Q \quad (6.1.1-1)$$

De esta manera, la energía de las partículas no cargadas incidentes se denota como  $(R_{in})_u$ , por su parte, la energía de las partículas no cargadas que salen de la materia irradiada se denota como  $(R_{out})_u$ . Por otro lado, la energía de las partículas cargadas incidentes se indica como  $(R_{in})_c$  y la energía de las partículas cargadas que emergen de la materia irradiada se identifica como  $(R_{out})_c$ . Finalmente, el término  $\sum Q$  describe el proceso de aniquilación y creación de pares de partículas en el cuerpo irradiado. Cuando ocurre un proceso de creación dentro del cuerpo,  $Q$  toma un carácter negativo, mientras que en un proceso de destrucción,  $Q$  es positivo.

De esta manera, procederemos a determinar la siguiente ecuación, en la cual se define la dosis absorbida en un volumen específico  $V$  de masa  $m$ :

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (6.1.1-2)$$

En el análisis final, se puede concluir que la dosis absorbida  $D$  representa el valor de energía transferida a la materia por unidad de masa en un punto específico. Este parámetro determina

la energía por unidad de masa que permanece en la materia, llevando a la producción de efectos asociados con la radiación.

### 6.1.2. Definición de PDD

El Porcentaje de dosis en profundidad (PDD) se define como la proporción entre la dosis en un punto específico y la dosis máxima a lo largo del eje central de haz de radiación, multiplicada por 100.

$$PDD(\%) = \frac{D(x)}{D(Z_{max})} \times 100 \quad (6.1.2-3)$$

Donde,

- PDD (%) es el porcentaje de dosis en profundidad en valores relativos
- $D(x)$  es la dosis en un punto específico
- $D(Z_{max})$  es el máximo de la curva de PDD y  $Z_{max}$  es la profundidad del máximo

### 6.1.3. Fluencia de Energía

En la evolución de la radioterapia, se han incorporado definiciones técnicas significativas para mejorar la comprensión de los fenómenos asociados con estos procedimientos. Dentro del ámbito de la física médica, la investigación exhaustiva y la interpretación integral de los efectos de la radiación ionizante sobre la materia son esenciales. En este contexto, se aborda un concepto fundamental para la interpretación y el avance de los procedimientos en radioterapia.

La fluencia o flujo de partículas ( $\Phi$ ) se define como el número de partículas ionizantes ( $dN$ ) que atraviesan un área especificada ( $da$ ) en un momento dado ( $t_0$ ), expresado como ( $\Phi = dN/da$ ). Además, cuando cada partícula lleva consigo una cierta cantidad de energía ( $E$ ), la fluencia de energía se define como la tasa de transferencia de energía ( $dR$ ) a través de un área específica ( $da$ ), representada por ( $\Psi = dR/da$ ). Matemáticamente, esta expresión se puede describir de la siguiente manera:

$$\Psi = \frac{dR}{da} = \frac{d(EN)}{da} = E \frac{dN}{da} = E\Phi \quad (6.1.3-4)$$

En la ecuación anterior, tenemos que ( $\Phi$ ) es la fluencia o flujo de partículas, ( $\Psi$ ) es la fluencia de energía, ( $E$ ) es la energía individual de cada partícula. Además, ( $R = EN$ ) representa la energía total.

#### 6.1.4. Cámaras de Ionización

En el campo de la radioterapia, entre las diversas herramientas empleadas en esta disciplina, es crucial destacar un estándar complementario relacionado con la radioterapia: las cámaras de ionización. Estos dispositivos desempeñan un papel esencial en la medición de la dosis absorbida, pero enfrentan desafíos asociados con su nivel de saturación, particularmente debido a las dosis utilizadas en este contexto [39]. Este desafío enfatiza la importancia de establecer estándares dosimétricos que infundan confianza y seguridad durante la ejecución de procedimientos vinculados a la radioterapia.

Los aspectos técnicos relacionados con estas cámaras de ionización generalmente implican la presencia de dos electrodos, a los cuales se aplica una diferencia de potencial para generar un campo eléctrico. En este sentido, cuando la cámara está expuesta a radiación ionizante, las moléculas de gas confinadas en la cámara se ionizan y se excitan, dando lugar a la formación de pares de iones que posteriormente, bajo un proceso físico de barrido, serán dirigidos hacia los electrodos [40, 41].

Aspectos técnicos asociados con su implementación dosimétrica recomiendan que, para cámaras planas-paralelas, la calidad de sus haces debe considerarse dentro del rango  $R_{50} < 4 \text{ g/cm}^2$  ( $E_0 \leq 10 \text{ MeV}$ ) [43]. La energía promedio determinada como ( $E_0 = 2,33R_{50} \text{ MeV}$ ). Según las recomendaciones, la cámara de ionización será calibrada bajo un haz de electrones. De manera similar, el punto de referencia de la cámara de placa paralela debe tomarse en la superficie interna de la ventana de entrada.

Por otro lado, el mismo protocolo recomienda que para haces relacionados con cualidades  $R_{50} \geq 4 \text{ g/cm}^2$  ( $E_0 \geq 10 \text{ MeV}$ ) se pueden implementar con cámaras cilíndricas. Su punto de referencia se toma en el centro del volumen de la cavidad. Sin embargo, las mediciones en haces de electrones deben colocarse a una distancia  $0,5r_{\text{cyl}}$  más profunda. Se recuerda que  $r_{\text{cyl}}$  es el radio de la cavidad en aire [44].

Sin embargo, en el caso de la radioterapia FLASH, se requieren mejoras en la estructura de los modelos convencionales de cámaras de ionización. Estudios han revelado debilidades en las cámaras convencionales, ya que al utilizar dosis por pulso ultra altas, estos modelos no satisfacen eficientemente las necesidades operativas de los elementos en estos procesos tecnológicos [42], principalmente debido a la tasa de recombinación de pares de iones inusualmente alta.

En este sentido, existe la necesidad de proponer nuevas herramientas, mejorando así las técnicas implementadas para abordar estos problemas técnicos y continuar avanzando en esta área de investigación.



### 6.1.5. Recombinación de Iones en Radioterapia

Los electrodos de las cámaras de ionización tienen como objetivo capturar el 100 % de las cargas liberadas dentro de la cavidad de aire, lo que se denomina régimen de saturación, permitiendo la medida precisa del depósito de energía. Por esta razón, la implementación efectiva de la recombinación electrón-ion [46] se vuelve crucial.

En la práctica, existen dos tipos de eventos de recombinación. El primero se refiere a la recombinación general, mientras que el segundo alude a la recombinación inicial. La recombinación inicial ocurre cuando los iones creados provienen del mismo camino de ionización. Esta recombinación inicial es completamente independiente de la tasa de dosis pero muestra dependencia de la densidad de ionización [47].

Por otro lado, la recombinación general o de volumen es la recombinación de pares electrón-ion provenientes de diferentes partículas incidentes. Este término se vuelve extremadamente alto cuando se enfrenta a intensidades de haz ultra altas.

### 6.1.6. Especificación de la Energía del Haz de Electrones

El espectro de electrones es diverso, no pudiendo ser descrito por un solo parámetro de energía. Por lo tanto, es necesario recurrir a diferentes elementos para su caracterización, como la energía más probable ( $E_{p,0}$ ) en la superficie del fantoma, la energía media ( $\bar{E}_0$ ) en esa superficie, y ( $R_{50}$ ), que representa la profundidad donde la dosis absorbida alcanza el 50 % de su valor máximo.

La conexión empírica entre la energía más probable ( $E_{p,0}$ ) en la superficie del fantoma y el alcance práctico  $R_p$  en agua se establece de la siguiente manera:

$$E_{p,0} = 0,22 + 1,09R_p + 0,0025R_p^2 \quad (6.1.6-5)$$

( $E_{p,0}$ ) se mide en MeV, mientras que  $R_p$  se expresa en centímetros. La energía media de los electrones, ( $\bar{E}_0$ ) en la superficie del fantoma está relacionada con la profundidad del semivalor, ( $R_{50}$ ), de la siguiente manera:

$$\bar{E}_0 = CR_{50} \quad (6.1.6-6)$$

Considerando que  $C = 2,33$  MeV/cm para el agua, la profundidad  $R_{50}$  se utiliza como indicador de la calidad del haz en la dosimetría de haces de electrones, siguiendo las pautas del IAEA TRS 398 [121].

### 6.1.7. Factor de salida (Output factor)

El factor de salida (Output factor), correspondiente a una energía específica de electrones, se define como la relación entre la dosis para un tamaño de campo dado (tamaño del aplicador) y la dosis para un aplicador de referencia de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ . Estas mediciones se realizan en  $Z_{\text{max}}$ , dentro de un fantoma, y a una SSD de 100 cm.

## 6.2. Radioterapia Convencional

### 6.2.1. Concepto

A nivel global, la radioterapia es comúnmente reconocida como un procedimiento tecnológico destinado al tratamiento del cáncer. Su proceso implica administrar dosis de energía de radiación (haces de partículas), comúnmente utilizando electrones, fotones, entre otros. Su propósito es proporcionar una dosis moderada con el objetivo de erradicar el tejido expuesto al crecimiento celular descontrolado y, en la medida de lo posible, proteger los tejidos sanos circundantes de efectos adversos [35].

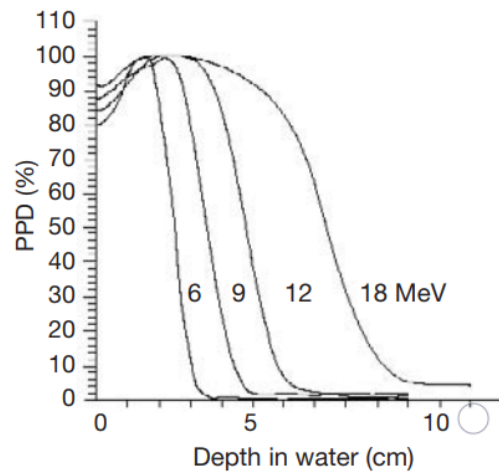
Actualmente se emplean dos métodos de radioterapia: el primero se llama radioterapia de haz externo, donde la fuente de radiación está fuera del paciente que está siendo tratado. El segundo se conoce como radioterapia interna, donde la fuente de radiación ingresa al paciente utilizando fuentes de material radioactivo. Cuando la radiación impacta directamente en las células, daña la información genética almacenada en el ADN, que controla la división celular. En radioterapia, la unidad de dosis utilizada es el gray ( $Gy$ ), donde  $1Gy = 1J/Kg$ . Esta medida representa la cantidad de radiación en relación con la energía impartida por unidad de masa [36].

### 6.2.2. Distribución de Dosis en Profundidad en el Eje Central en Agua

Electrones de baja energía (5 - 20 MeV) se han utilizado para el tratamiento de tumores superficiales, típicamente aquellos ubicados a menos de 5 cm de profundidad, o en el marco de la terapia intraoperatoria. Aunque su aplicación en radioterapia se ha destacado más recientemente, el uso de estas partículas para el tratamiento de tumores se remonta a principios de la década de 1950.

### 6.2.3. Forma General de la Curva de Dosis en Profundidad

La curva general de porcentaje de dosis en profundidad (PDD) se caracteriza por una alta dosis en la superficie. Después de acumularse y alcanzar su pico a cierta profundidad, la dosis comienza a disminuir rápidamente hasta estabilizarse cerca de cero después de unos pocos centímetros, conocido como fondo de bremsstrahlung. Esta descripción específica está respaldada por la información proporcionada en la Figura (6.2.3-1), donde se puede observar la distribución de dosis a diferentes profundidades para varias energías de haces de electrones, considerando un tamaño de campo de tratamiento de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  y una distancia fuente-superficie (SSD) de 100 cm.



**Figura 6.2.3-1:** Curvas características de PDD para haces de electrones con diferentes energías

### 6.2.4. Interacciones de los electrones con un medio absorbente

Los electrones pueden interactuar con la materia a través de la fuerza de Coulomb de diversas maneras. En el proceso de ionización o excitación de átomos, conocido como pérdida de energía colisional o ionizante, se producen colisiones inelásticas con electrones atómicos. Durante estas colisiones, los electrones transfieren energía, causando cambios en el estado de ionización o excitación de los átomos.

Cuando ocurren colisiones elásticas con núcleos atómicos, se observan dispersores elásticos, donde los electrones experimentan un cambio de dirección sin perder energía. En otras situaciones, las interacciones con los núcleos atómicos dan origen a la radiación de bremsstrahlung, un proceso de pérdida radiativa que ocurre durante colisiones inelásticas con núcleos atómicos. Durante estas interacciones, los electrones experimentan aceleraciones, emitiendo radiación electromagnética.

Este conjunto de interacciones proporciona una comprensión detallada de cómo los electrones interactúan con la materia en diferentes circunstancias. Es fundamental destacar que, en colisiones inelásticas, la transferencia de energía cinética puede dar lugar a ionizaciones o convertirse en diversas formas de energía, como energía de fotones o energía de excitación.

En promedio, a lo largo de su alcance completo, un haz de electrones terapéutico pierde alrededor de 2 MeV de energía por centímetro que atraviesa en agua y tejidos con propiedades similares al agua. En las interacciones previamente descritas, la pérdida de energía por unidades de longitud, también conocida como poder de frenado, está directamente vinculada a la energía del electrón y es proporcional a la densidad electrónica del medio.

Es relevante enfatizar que este poder de frenado masivo es mayor en estructuras con un número atómico alto, ya que estos materiales tienen más electrones por gramo en comparación con materiales de bajo número atómico. Por lo tanto, se utiliza con frecuencia el poder de frenado masivo, que es el poder de frenado dividido por la densidad del material absorbente, expresado en  $(\text{MeV}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2})$ . Cuando un electrón participa en interacciones radiativas y contribuye a la generación de rayos X (bremsstrahlung), la eficiencia de la pérdida de energía está vinculada a la energía del electrón y al cuadrado del número atómico del material. Esto sugiere que la producción de rayos X es más efectiva cuando los electrones tienen una mayor energía y cuando interactúan con materiales que tienen un número atómico más alto. En resumen, la forma en que los electrones disipan energía y generan radiación está influenciada por su nivel de energía y la naturaleza del material a través del cual viajan.

La capacidad de dispersión de los electrones cambia aproximadamente en proporción al cuadrado del número atómico e inversamente al cuadrado de la energía cinética. Esta justificación respalda la elección de medios con un número atómico alto para fabricar deflectores de dispersión utilizados en la generación de haces de electrones clínicos en un LINAC.

Los electrones pueden interactuar con la materia a través de la fuerza de Coulomb de diversas maneras. En el proceso de ionización o excitación de átomos, conocido como pérdida de energía colisional o ionizante, se producen colisiones inelásticas con electrones atómicos. Durante estas colisiones, los electrones transfieren energía, causando cambios en el estado de ionización o excitación de los átomos.

Cuando ocurren colisiones elásticas con núcleos atómicos, se observan dispersores elásticos, donde los electrones experimentan un cambio de dirección sin perder energía. En otras situaciones, las interacciones con los núcleos atómicos dan origen a radiación de bremsstrahlung, un proceso de pérdida radiativa que ocurre durante colisiones inelásticas con núcleos atómicos. Durante estas interacciones, los electrones experimentan aceleraciones, emitiendo

radiación electromagnética.

Este conjunto de interacciones proporciona una comprensión detallada de cómo los electrones interactúan con la materia en diferentes circunstancias. Es fundamental destacar que, en colisiones inelásticas, la transferencia de energía cinética puede dar lugar a ionizaciones o convertirse en diversas formas de energía, como energía de fotones o energía de excitación. En promedio, a lo largo de su alcance completo, un haz de electrones terapéuticos pierde alrededor de 2 MeV de energía por centímetro que atraviesa en agua y tejidos con propiedades similares al agua. En las interacciones previamente descritas, la pérdida de energía por unidades de longitud, también conocida como poder de frenado, está directamente vinculada a la energía del electrón y es proporcional a la densidad electrónica del medio.

Es relevante enfatizar que este poder de frenado masivo es mayor en estructuras con un número atómico alto, ya que estos materiales tienen más electrones por gramo en comparación con materiales de bajo número atómico. Por lo tanto, se utiliza con frecuencia el poder de frenado masivo, que es el poder de frenado dividido por la densidad del material absorbente, expresado en  $(MeV \cdot g^{-1} \cdot cm^{-2})$ . Cuando un electrón participa en interacciones radiativas y contribuye a la generación de rayos X (bremsstrahlung), la eficiencia de la pérdida de energía está vinculada a la energía del electrón y al cuadrado del número atómico del material. Esto sugiere que la producción de rayos X es más efectiva cuando los electrones tienen una mayor energía y cuando interactúan con materiales que tienen un número atómico más alto. En resumen, la forma en que los electrones disipan energía y generan radiación está influenciada por su nivel de energía y la naturaleza del material a través del cual viajan.

La capacidad de dispersión de los electrones cambia aproximadamente en proporción al cuadrado del número atómico e inversamente al cuadrado de la energía cinética. Esta justificación respalda la elección de medios con un número atómico alto para fabricar deflectores de dispersión utilizados en la generación de haces de electrones clínicos en un LINAC.

### 6.2.5. Rango

Durante las colisiones inelásticas con otras partículas cargadas del medio absorbente, el electrón experimenta una pérdida gradual de pequeñas fracciones de su energía cinética, lo que conduce al proceso conocido como Aproximación de Disminución Continua (CSDA). La longitud total de la trayectoria del electrón, independientemente de la dirección de su movimiento, se define como la distancia total recorrida a lo largo de su trayectoria real hasta que se detiene. Por otro lado, el alcance de la trayectoria proyectada se define como la suma de estas trayectorias proyectadas en la dirección del eje central del haz. La longitud promedio de la trayectoria (CSDA) del electrón con energía cinética  $E_0$  se determina mediante la integración del recíproco del poder de frenado total.

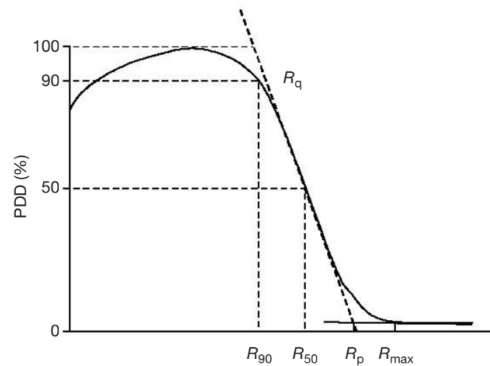
$$R_{CSDA} = \int_0^{E_0} \left[ \frac{S(E)}{\rho} \right]_{\text{tot}}^{-1} dE \quad (6.2.5-1)$$

La Tabla (6.2.5-1) incluye la longitud de CSDA para electrones en el aire y en agua correspondiente a varias energías cinéticas de electrones.

| Energía del electrón (MeV) | Alcance de CSDA en aire (g/cm <sup>2</sup> ) | Alcance de CSDA en agua (g/cm <sup>2</sup> ) |
|----------------------------|--|--|
| 6                          | 3.255  | 3.052  |
| 7                          | 3.756  | 3.545  |
| 8                          | 4.246  | 4.030  |
| 9                          | 4.724  | 4.506  |
| 10                         | 5.192  | 4.975  |
| 20                         | 9.447  | 9.320  |
| 30                         | 13.150                                       | 13.170                                       |

**Tabla 6.2.5-1:** Longitudes de trayectoria de CSDA en aire y agua para diferentes energías de electrones

Para haces de electrones, se consideran dos conceptos importantes de alcance: el alcance máximo ( $R_{\text{max}}$ ) definido en unidades de (cm o g/cm<sup>2</sup>), a pesar de no tener un punto de medición específico, se identifica cuando la extensión de la cola de la curva de dosis en profundidad en el eje central intersecciona con la cola de frenado de bremsstrahlung, en otras palabras, es la mayor profundidad de penetración de electrones en el material. Ahora, el alcance práctico ( $R_p$ ), definido en las mismas unidades (cm o g/cm<sup>2</sup>), consiste en identificar la profundidad en la que una recta tangente, trazada a través de la parte más pronunciada de la curva de dosis en profundidad para electrones, intersecciona con la línea de extrapolación que se origina en la cola de bremsstrahlung. Ambos conceptos se pueden observar en la figura (6.2.5-2).



**Figura 6.2.5-2:** Distribución de dosis en profundidad para haces de electrones, mostrando las definiciones de  $R_q$ ,  $R_p$ ,  $R_{\max}$ ,  $R_{50}$  y  $R_{90}$ .

Las profundidades  $R_{90}$  y  $R_{50}$  (cm o  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) se determinan en la curva PDD de electrones como los puntos donde la PDD alcanza el 90% y el 50%, respectivamente, más allá de  $Z_{\max}$ . Por otro lado, la profundidad  $R_q$  (expresada en cm o  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) se define como el punto donde la recta tangente que pasa por el punto de inflexión de la curva de dosis intersecciona con el nivel máximo de dosis, como se ilustra en la Figura (6.2.5-2).

### 6.2.6. Región de acumulación (profundidades entre la superficie y $Z_{\max}$ ( $0 \leq Z \leq Z_{\max}$ ))

La acumulación de dosis en haces de electrones es significativamente menor en comparación con la acumulación de dosis experimentada por los fotones. Este fenómeno se origina en las interacciones de dispersión que experimentan los electrones al interactuar con el medio absorbente. En la superficie del medio, sus trayectorias siguen la dirección del haz de electrones. Sin embargo, a medida que se adentran, estas partículas adoptan trayectorias más oblicuas respecto a su dirección inicial debido a la dispersión múltiple. Como resultado, hay una disminución en la fluencia de electrones a lo largo del eje central del haz hasta alcanzar el equilibrio entre los electrones dispersados hacia afuera y los dispersados hacia adentro.

Otro elemento significativo es cuando algunos electrones atómicos se ponen en movimiento con una energía cinética muy alta, lo que lleva a ionizaciones adicionales. Estos electrones resultantes se conocen como electrones secundarios o rayos delta.

La dosis en la superficie, expresada como un porcentaje, aumenta a medida que aumenta la energía del haz de electrones. Es relevante destacar que la profundidad de dosis máxima en un haz de electrones no sigue un patrón definido según su energía, sino que está determinada por el diseño de la máquina y los accesorios utilizados.

### 6.2.7. Distribución de dosis en profundidades más allá de $Z_{\max}$ ( $Z > Z_{\max}$ )

La disminución abrupta en la dosis de electrones a profundidades más allá de  $Z_{\max}$  se atribuye a la dispersión y pérdida continua de energía por parte de los electrones. La presencia de bremsstrahlung generado en la cabeza del acelerador, en el espacio entre la ventana del acelerador y el paciente, así como en el medio irradiado, contribuye a la extensión de la curva de profundidad de dosis.

A medida que aumenta la energía de los electrones, también se mejora su capacidad para alcanzar distancias más extensas, lo que significa que su alcance aumenta aún más con el aumento de la energía. La comprensión de la variación en la cantidad de radiación entregada por el haz de electrones en función de su energía se describe mediante el gradiente de dosis de electrones de la siguiente manera:

$$G = \frac{R_p}{(R_p - R_q)} \quad (6.2.7-2)$$

La presencia de bremsstrahlung, como se muestra en las últimas partes de la Figura 1 (a), está asociada con la energía del haz de electrones. Típicamente, esta contaminación es inferior al 1 % para haces de electrones de 4 MeV y menos del 4 % para los de 20 MeV en un acelerador que emplea láminas de dispersión doble.

### 6.2.8. Dosimetría de la radioterapia convencional

En el contexto de la radioterapia, la implementación de mediciones dosimétricas requiere expresar la incertidumbre asociada con este proceso en términos de precisión y exactitud. Lograr una alta precisión en las mediciones implica el manejo cuidadoso de la desviación estándar en la distribución de los resultados de las mediciones. La precisión, en este sentido, está directamente vinculada a la capacidad de reproducibilidad de las mediciones bajo condiciones similares [38]. En cuanto a la exactitud de las mediciones en dosimetría, se refiere a la proximidad del valor esperado real a la cantidad medida. Es importante tener en cuenta que lograr mediciones completamente exactas es desafiante, dado que los márgenes de incertidumbre tienden a surgir en cualquier medición realizada. Por otro lado, la incertidumbre puede conceptualizarse como un parámetro que describe la dispersión de los valores medidos, y su evaluación puede llevarse a cabo a través de métodos estadísticos, entre otros.



### 6.2.8.1. Conceptualización del Caso de Partículas Cargadas y Dosis

En el campo de la física médica y la radioterapia, se enfatiza la importancia de realizar mediciones precisas de la radiación absorbida. Para llevar a cabo estas mediciones, los investigadores a menudo emplean dosímetros con una sensibilidad óptima a la radiación, facilitando la ejecución de estas evaluaciones a través de procedimientos matemáticos. En el caso específico de la deposición de dosis de radiación en un medio, se aborda el estudio del poder de frenado de los electrones mediante el análisis de estos haces en una cavidad de aire. Matemáticamente, estas interacciones pueden explorarse a través de las teorías de cavidad de Bragg-Gray y Spencer-Attix. La primera se centra en el análisis de pequeñas cavidades en comparación con el alcance de las partículas cargadas, como los electrones que las atraviesan. Por otro lado, la fórmula más avanzada de Spencer-Attix considera la generación de electrones en la cavidad debido a colisiones durante el proceso de desaceleración. Así, la ecuación resultante se determina de la siguiente manera:

$$D_{\text{med}} = \frac{Q}{m} \left( \frac{W}{e} \right) \left( \frac{L}{\rho} \right)_{\text{air}}^{\text{med}} \quad (6.2.8-3)$$

En la expresión,  $\left( \frac{Q}{m} \right)$  representa la carga generada en el vacío, siendo  $(Q)$  la magnitud de esta carga y  $(m)$  la masa del gas bajo consideración. Por otro lado,  $\left( \frac{W}{e} \right)$  denota la energía promedio requerida para producir iones por unidad de carga. Además, la notación  $\left( \frac{L}{\rho} \right)_{\text{air}}^{\text{med}}$  se utiliza para caracterizar el poder de frenado de masa en el medio y en el aire, respectivamente [45].

## 6.3. Radioterapia FLASH

### 6.3.1. Concepto

La Radioterapia Flash (Flash-RT) ha sido considerada en las últimas décadas como una técnica radioquirúrgica alternativa utilizada para el tratamiento del cáncer. Esta técnica comúnmente administra dosis de radiación extremadamente altas en períodos de tiempo relativamente cortos ( $>40 \text{ Gy/s}$ ), posicionándola como un enfoque innovador y altamente exitoso que promete la preservación del tejido sano [48].

### 6.3.2. Historia y panorama mundial de la Radioterapia FLASH

La Radioterapia FLASH se caracteriza como un enfoque de vanguardia dentro del campo de la radiación terapéutica. Su terminología innovadora ha desencadenado una revolución en

las metodologías convencionales de tratamiento del cáncer. Este enfoque surgió como resultado de varios estudios destinados a maximizar la eficacia terapéutica mientras se reducen significativamente los efectos adversos en los tejidos sanos [122, 123].

El origen de la Radioterapia FLASH (FLASH-RT) se hizo visible hace poco más de un siglo, marcando un nuevo concepto que ha evolucionado y generado expectativas positivas en el campo de la radioterapia, a pesar de estar en una etapa intensiva de investigación. Uno de los primeros avances en esta área ocurrió a fines de la década de 1950. Los registros indican que en 1959, Dewey y Boag fueron pioneros en un evento que revolucionaría la radiación terapéutica tal como se conocía [49]. Este experimento involucró el uso de dosis de energía extremadamente altas en intervalos de tiempo cortos que irradiaban directamente bacterias. Reveló que, bajo tal exposición, las bacterias eran menos radiosensibles a dosis de radiación ultra altas en comparación con las dosis convencionales de rayos X [50].

En 1967, Town y colaboradores informaron sobre un efecto de protección en las células mamíferas utilizando un solo pulso a una tasa de dosis media de  $\sim 10^7$  Gy/s. En este estudio, se observó una tasa de supervivencia notablemente interesante en células irradiadas con una tasa de dosis ultra alta en comparación con las tasas convencionales [51]. Hendry et al. en 1982 indicaron que al irradiar la cola de un ratón a una tasa de dosis de  $\sim 10^3$  Gy/s se observó resistencia a la necrosis epitelial [52].

Con el tiempo, varios científicos han llevado a cabo investigaciones en el campo de la radioterapia, revelando fenómenos con notables similitudes en diferentes sistemas biológicos [53, 54, 55]. Por otro lado, contrario a lo mencionado anteriormente, otros autores han afirmado no encontrar similitudes al irradiar células utilizando métodos de radiación convencionales o ultra altos [56, 57, 58]. Por ejemplo, Zackrisson et al. no encontraron diferencias significativas en la supervivencia celular al irradiar células de fibroblastos V-79 con dosis ultra altas ( $\sim 4 \times 10^2$  Gy/s) en comparación con dosis convencionales (6 Gy/min) utilizando haces de energía de 50 MeV [59].

Varios estudios han destacado la fuerte relación entre el consumo celular de oxígeno y la radioterapia FLASH [54, 55, 60]. En contraste con los resultados que contradicen las respuestas positivas a la implementación de la Radioterapia FLASH (FLASH-RT), algunos científicos sugieren que, al irradiar células cultivadas para experimentos, exhibieron concentraciones de oxígeno atmosférico que eran completamente diferentes de las concentraciones de oxígeno in vivo.

En 2014, Favaudon, V., y su prestigioso equipo revitalizaron el interés en la FLASH-RT al publicar estudios comparativos sobre su aplicación en el tratamiento de tumores pulmonares en ratones. Este estudio innovador arrojó resultados alentadores. La administración de dosis

ultra altas iguales o superiores a ( $40 \text{ Gy/s}$ ) con una dosis única de  $17 \text{ Gy}$  ( $4.5 \text{ MeV}$ ) utilizando radioterapia FLASH, y dosis convencionales iguales o inferiores a ( $1.8 \text{ Gy/min}$ ) con una dosis única de  $17 \text{ Gy}$  ( $4.5 \text{ MeV}$ ) en modo convencional, mostró significativamente menos fibrosis pulmonar en el primer grupo de ratones. Estos hallazgos sugieren eficacia potencial y efectos secundarios reducidos al usar FLASH-RT en comparación con la radioterapia convencional, destacando su relevancia en la búsqueda de alternativas terapéuticas más efectivas y menos tóxicas [61].

Montay-Gruel, P., et al. en 2017 avanzaron en estudios que, por primera vez, demostraron que el uso de tasas de dosis ultra altas puede reducir el daño al tejido cerebral normal en ratones irradiados, al mismo tiempo que aumentan la dosis hasta 1000 veces más alta que en los tratamientos convencionales, demostrando la preservación del tejido [62]. Otro avance en la investigación produjo resultados igualmente sorprendentes, relacionados estrechamente con la disminución del daño en la división celular y otros aspectos relevantes en el cerebro. Este estudio se basó en la irradiación utilizando la técnica de Radioterapia FLASH (FLASH-RT), que logró demostrar la prevención de lesiones cerebrales en ratones [63]. Hasta la fecha, se han desarrollado diferentes modelos preclínicos centrados en la protección del tejido cerebral normal para diferentes tipos de partículas, obteniendo resultados impresionantes [64, 65, 66]. La evolución de la radioterapia FLASH es notable, y la investigación actual se enfoca en especies más grandes para obtener una mayor similitud con la biología humana. Este enfoque tiene como objetivo avanzar continuamente y acercarse cada día más a un tratamiento que eleve el estándar en cómo abordamos el tratamiento del cáncer en humanos. Ejemplos incluyen resultados en cerdos y gatos, que mostraron mejores resultados [67, 68, 69].

En los datos más recientes y alentadores registrados, se destaca un paciente humano tratado con Radioterapia FLASH (FLASH-RT) en 2019 [70]. El paciente masculino de 75 años diagnosticado con linfoma cutáneo en 1999 había sido tratado con radioterapia convencional, con resultados óptimos pero con baja tolerancia cutánea. Al recibir una dosis de radiación ultra alta a través de FLASH-RT ( $167 \text{ Gy/s}$ ) con una sola fracción de  $15 \text{ Gy}$ , se observó una respuesta favorable durante más de 30 días después del tratamiento. Es importante señalar que se observaron reducciones sustanciales en la toxicidad cutánea, alcanzando niveles inferiores a los inicialmente observados al comienzo del tratamiento de radioterapia FLASH. Estos resultados subrayan los posibles beneficios de la Radioterapia FLASH en términos de eficacia y tolerabilidad en pacientes humanos [71].

Finalmente, los resultados observados hasta ahora transmiten un mensaje alentador sobre la implementación de herramientas radioterapéuticas como la Radioterapia FLASH, demostrando su éxito y su significativo potencial en el campo de la radioterapia. Estas innovaciones tienen el potencial de revolucionar la disciplina de la física médica al proporcionar tratamientos más efectivos para pacientes con cáncer. A medida que la investigación continúa elevando

expectativas y mejorando el potencial de aplicabilidad, se considera la posibilidad de una amplia implementación clínica en el futuro mediante la aplicación generalizada de la Radioterapia FLASH.

### 6.3.3. Física de la Radioterapia FLASH

En el ámbito de la radioterapia FLASH, es instructivo notar que cuando nos referimos al término Tasas de Dosis Ultra Altas, estamos adentrándonos directamente en la fase de administrar tasas de dosis de radiación significativamente más altas que las utilizadas convencionalmente en la radioterapia estándar. Estas características extremas tienen como objetivo abordar nuevos desafíos técnicos, destacando una de las principales barreras clínicas en la Radioterapia FLASH, que está estrechamente ligada a la tecnología empleada y la dosimetría para tasas de dosis ultra altas.

#### 6.3.3.1. Parámetros del Haz de Energía

Con el tiempo, los estudios relacionados con la radioterapia FLASH han utilizado varios tipos de partículas, como los rayos X, iones pesados, protones y electrones, junto con diferentes fuentes de radiación pulsada, como ciclotrones, aceleradores lineales, aceleradores de electrones y sincrotrones, entre otros. Estos dispositivos tecnológicos tienen la capacidad de generar haces de radiación pulsada o cuasi-continua de acuerdo con su principio de aceleración. Aspectos fundamentales relacionados con la duración del pulso o el ciclo de trabajo y su frecuencia de repetición, características intrínsecas asociadas con el tipo de acelerador y partícula utilizada, pueden desempeñar un papel en la amplitud del efecto biológico FLASH, y seguramente son cruciales desde el punto de vista dosimétrico, en particular con respecto a una posible saturación de la eficiencia de detección del dosímetro.

Un ejemplo de esto se puede encontrar en los aceleradores lineales clínicos (LINACs), donde la duración del pulso es de 3-5  $\mu\text{s}$  con una frecuencia de repetición que varía entre 200 y 400 Hz. Es importante tener en cuenta que estos aspectos pueden variar significativamente, lo que podría explicar variaciones en los efectos sobre los tejidos sanos y su preservación.

A medida que las investigaciones sobre la radioterapia FLASH progresaron, surgieron diversas opiniones sobre el parámetro primario a considerar al modular el efecto de preservación [60, 64]. Inicialmente, se creía que la tasa de dosis promedio era el factor determinante. Sin embargo, a medida que avanzaron los estudios preclínicos, los científicos coincidieron en la necesidad de incluir otros parámetros temporales prioritizados. Entre estos, se destacan la tasa de dosis de pulso, que se refiere a la dosis entregada en un pulso dividida por su duración, la frecuencia de repetición del pulso y el tiempo total de administración [60, 72, 73].

Además, se enfatiza la relevancia de la dosis por fracción, pareciendo jugar un papel significativo en este proceso. En este contexto, estudios científicos han demostrado que la dosis por fracción y otros parámetros temporales mencionados anteriormente son cruciales para comprender y optimizar los efectos de la radioterapia FLASH. Este enfoque integral en los aspectos físicos y temporales del haz contribuye a una mejor comprensión y aplicación clínica de esta modalidad innovadora de radioterapia [54].

### 6.3.3.2. Emisiones de Radiación Electrónica

En todo el mundo, la mayoría de los tratamientos radioterapéuticos se llevan a cabo utilizando aceleradores lineales clínicos que emplean rayos X de alta energía. Estos haces poseen una característica crucial para combatir tumores, ya que pueden penetrar en regiones profundas. Sin embargo, es importante destacar que cumplir con los parámetros asociados con las técnicas de radioterapia FLASH representa un desafío, principalmente debido a las dificultades para generar rayos X de alta tasa de dosis a través del proceso de frenado, que tiene un rendimiento muy bajo en las energías clínicas. En este contexto, se ha realizado investigación sobre la Radioterapia FLASH utilizando fuentes de radiación alternativas capaces de reproducir estos haces de dosis ultra altas.

La investigación preclínica marcó el inicio de las primeras fases en el desarrollo de la radioterapia FLASH utilizando haces de electrones generados por aceleradores lineales especializados. Ejemplos de estos aceleradores incluyen el modelo Kinetron de 4.5 MeV [61, 74] y otros modelos como el Oriatron eRT6, que emite a 6 MeV [75, 76]. Estos aceleradores avanzados, ubicados en laboratorios dentro del territorio francés y suizo, ofrecen características que promueven significativamente la investigación en este campo. Su capacidad para proporcionar una amplia gama de estructuras de pulso relativamente accesibles los posiciona como instrumentos ideales para el desarrollo de la radioterapia FLASH.

En 2017, se registraron avances científicos notables en otra región del mundo con respecto a la implementación de un acelerador lineal para irradiación FLASH en animales más pequeños. En la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford, se utilizó un modelo de acelerador lineal clínico (Clinac 2 EX, desarrollado por Varian Medical Systems en Palo Alto, CA, EE. UU.). Durante este estudio, se administró una tasa de dosis promedio de  $220 \text{ Gy/s}$  con un diámetro de aproximadamente 4 cm a ratones. La posición de irradiación elegida involucró colocar al sujeto en una posición de espejo en la cabeza del soporte giratorio del acelerador [77]. Esta investigación impactó significativamente en la adaptación de métodos por parte de otras instituciones de investigación, mejorando así la eficiencia del acelerador y generando perspectivas prometedoras para la radioterapia FLASH. Otra instancia ocurrió en el Hospital Universitario de Skåne en Lund (Estocolmo, Suecia), donde, en 2019, decidieron realizar modificaciones en los parámetros de emisión de haces de electrones de su acelerador lineal

clínico tipo Elekta, logrando la emisión de cantidades de energía ultra altas ( $120 \text{ Gy/s}$ ,  $>250 \text{ Gy/s}$  y  $>1000 \text{ Gy/s}$ ) [78]. De manera similar, varias instituciones prominentes en el campo realizaron ajustes significativos. En el Dartmouth College y el Centro Médico Dartmouth-Hitchcock, se tomaron decisiones para implementar modificaciones correspondientes en sus aceleradores lineales [79].

Un escenario similar se desarrolló en Italia, donde, según la investigación, un acelerador lineal móvil intraoperatorio (Novac7, SIT, Aprilia), cuando se sometió a modificaciones, podría ser utilizado y su compatibilidad con la radioterapia FLASH mejorada. Este equipo logró proporcionar tasas de dosis de hasta  $540 \text{ Gy/s}$ , equivalentes a aproximadamente  $18 \text{ Gy}$  por emisión de pulso, con una frecuencia de repetición de pulso de  $30 \text{ Hz}$  [80]. Así, el desarrollo de este acelerador permitió su optimización hacia un sistema de Electrones FLASH [81, 82]. A nivel global, varias instituciones de investigación y entidades dedicadas a la radioterapia han demostrado un creciente interés y compromiso en explorar su propio material bibliográfico y fortalecimiento científico asociado con la radioterapia FLASH. La comunidad científica reconoce optimistamente los avances de la investigación hasta la fecha, así como las posibilidades y beneficios proyectados de esta tecnología. La capacidad de contribuir significativamente a este campo de investigación no solo acelerará el progreso, sino que también acercará la aplicación de esta metodología a los pacientes humanos.

Recientemente, varios aceleradores lineales médicos se han incorporado a la investigación científica, adaptados y diseñados para administrar dosis ultra altas de haces de electrones. Ejemplos notables incluyen el IntraOp Mobetron y el PMB-Alcen (THERYQ) FLASHknife [81, 83]. El Mobetron, encargado de emitir energías nominales de  $6 \text{ MeV}$  y  $9 \text{ MeV}$ , presenta parámetros que incluyen una tasa de dosis promedio de aproximadamente  $300 \text{ Gy/s}$ , una dosis de pulso máxima (MPD) de  $3 - 3.3 \text{ Gy}$  y una profundidad de tratamiento de  $2 - 2.5 \text{ cm}$ , con un tamaño de campo máximo de  $6 \text{ cm}$  [39]. Por otro lado, el modelo PMB-Alcen FLASHknife recientemente desarrollado de PMB-Alcen tiene una relación cercana con su propio prototipo preclínico Oriatron. Afortunadamente, el progreso continúa, permitiendo que las configuraciones del acelerador sean adecuadas para la ejecución de radioterapia FLASH utilizando electrones de alta energía. A pesar de la necesidad de aumentar la información disponible, algunos analistas expresan la intención de expandir el tratamiento Flash en pacientes humanos. Esta expansión de posibilidades permitiría explorar otros tipos de haces que contribuyan aún más a avanzar en este enfoque terapéutico innovador [84].

### **6.3.3.3. Electrones de Ultra Alta Energía y Tasa de Dosis Ultra Alta para la Radioterapia FLASH**

En el campo de la radioterapia, como se discutió anteriormente, se asume comúnmente que los tumores en los pacientes suelen estar ubicados a profundidades mayores de 10 cm, lo que implica la necesidad de aplicar niveles significativos de energía durante el tratamiento. En este contexto, se sugiere que la administración de dosis de energía ultra alta a través de electrones requeriría niveles en el rango de 50 a 250 MeV. Se presume que estos niveles penetrarán efectivamente las profundidades desafiantes del cuerpo humano, lo que es crucial en la lucha contra la enfermedad [91].

A nivel global, los esfuerzos persisten implacablemente con el propósito de mejorar los dispositivos tecnológicos que permiten la generación de electrones con los niveles de energía requeridos para la implementación de la radioterapia FLASH. La investigación está en curso para el desarrollo de aceleradores u otros dispositivos tecnológicos que materialicen esta tecnología avanzada. Según fuentes internacionales, Maxim y colaboradores lograron desarrollar un aparato de radioterapia electrónica capaz de emitir niveles de energía en el rango de 100 a 200 MeV [92, 93].

### **6.3.3.4. Monitoreo de Dosis en la Radioterapia FLASH**

Un aspecto esencial al considerar la dosimetría en la radioterapia FLASH es el monitoreo en tiempo real durante la administración de la dosis, en contraposición al monitoreo pasivo de dosis que se ha utilizado al principio de los estudios preclínicos. Dado que la tasa de dosis es un requisito esencial e independiente en esta práctica, es crucial enfatizar la importancia de la verificación en el momento de la entrega de la dosis por el acelerador, incluida la dosis por pulso y la tasa de dosis promedio en tiempo real, que continúan siendo de gran interés. Sin embargo, los sistemas típicos de monitoreo clínico también se basan en el principio de la cámara de ionización, que, como se explicó anteriormente, no puede ser confiable en dosis por pulso ultra altas. En este contexto, se anticipa la necesidad de mecanismos alternativos en el campo dosimétrico para obtener lecturas precisas. Aquí es donde se destaca la relevancia del monitoreo, a pesar de los desafíos técnicos que puedan surgir durante la ejecución del procedimiento [85].

### **6.3.3.5. Rango Dosimétrico Dinámico**

En estudios preclínicos, la respuesta biológica a la tasa de dosis ultra alta siempre debe compararse con una condición de control irradiada a una dosis convencional. Idealmente, se deben

utilizar la misma configuración de irradiación y los mismos sistemas de medición de dosis y monitoreo de dosis en ambas condiciones. Sin embargo, esto requeriría sistemas de medición de dosis con un rango dinámico muy grande, es decir, con una respuesta independiente de la tasa de dosis en un rango de hasta cuatro ordenes de magnitud.



## 7 Metodología

El 12 de diciembre de 1909, la Universidad de París y el Institut Pasteur tomaron la decisión conjunta de establecer el Institut du Radium en honor a Marie Curie, quien había sido galardonada dos veces con el Premio Nobel. Su principal objetivo era la investigación de la radiactividad y sus diversas aplicaciones en campos como la física, química, biología y medicina. La institución se dividió en dos laboratorios principales: el Laboratorio Curie, dirigido por Marie Curie y dedicado a la investigación física y química, y el Laboratorio Pasteur, liderado por el Dr. Claudius Regaud, enfocado en estudios biológicos y aplicaciones médicas de la radiactividad. Marie Curie recibió su segundo Nobel en Química en 1911 y justo después de la guerra, se propuso un proyecto para integrar la investigación y las aplicaciones terapéuticas en el Institut du Radium. La Fundación Curie, establecida en 1920, financió investigaciones y facilitó aplicaciones médicas. En 1970, la fusión del Institut du Radium y la Fundación Curie resultó en la creación del Institut Curie, un líder en la lucha contra el cáncer con un enfoque holístico en tratamiento, investigación y educación.

Hoy en día, el Institut Curie se destaca como un centro de investigación de renombre internacional y alberga instalaciones hospitalarias modernas para la atención de pacientes con tipos raros de cáncer. Con una fuerza laboral de más de 3300 profesionales distribuidos en tres ubicaciones: París, Saint-Cloud y Orsay.

Los resultados de este trabajo final de maestría se obtuvieron en el centro de investigación de la sede del Instituto Curie en Orsay. Se enfocó en la unidad de investigación “REPARACIÓN DEL ADN, RADIACIONES Y TERAPIAS INNOVADORAS CONTRA EL CÁNCER”, dedicada al desarrollo de nuevas terapias antitumorales, en combinación con radioterapia y/o quimioterapia, para abordar la resistencia del cáncer al tratamiento y mitigar los efectos adversos. El laboratorio “Casamata” fue el lugar donde se llevaron a cabo las medidas detalladas en las tablas adjuntas. Se emplearon los siguientes materiales para obtener estos resultados:

## 7.1. Acelerador Lineal de Electrones (Electrón-FLASH 4000)



**Figura 7.1.0-1:** Electrón-Flash 4000, Instituto Curie

Dentro de sus recursos, el Instituto Curie cuenta con el acelerador lineal de electrones Electron-Flash 4000, fabricado por S.I.T. - Sordina IORT Technologies S.p.A., una empresa italiana que ha estado a la vanguardia de la innovación desde 1997. Desde entonces, S.I.T. se ha dedicado al desarrollo de enfoques mejorados y altamente innovadores en el campo de la Terapia de Radiación Electrónica Intraoperatoria (IORT) y la Radioterapia Flash (FLASH-RT). Este acelerador de electrones ha sido diseñado específicamente para la investigación en diversas disciplinas, incluyendo biología, química y física, con un enfoque especializado en la aplicación de la radioterapia FLASH. Fue instalado en el Instituto Curie en 2020 con fines de investigación científica [82, 109, 110].

Este acelerador proporciona dos niveles de energía nominal en el haz de electrones: 5 MeV y 7 MeV, diseñados específicamente para modalidades de irradiación FLASH y CONV. Además, ofrece un rango de frecuencia de repetición de pulso entre 1 y 250 Hz, con corrientes máximas de 108 mA y 120 mA para los haces de electrones de 5 MeV y 7 MeV, respectivamente [82]. Se destaca por su capacidad para adaptarse a aplicadores de polimetil metacrilato (PMMA) con diferentes diámetros de irradiación, que van desde 10 mm hasta 120 mm. Además, su impresionante tasa de dosis ultra alta por pulso supera los  $10^6$  Gy/s.

El ElectronFlash 4000 opera a través de una estructura sofisticada de acelerador de ondas estacionarias, funcionando análogamente a las olas del océano impulsando electrones. Esta

estructura opera a una frecuencia de 2.998 GHz en la banda S y, para un rendimiento óptimo, se ajusta a un ritmo específico conocido como el modo de resonancia  $\pi/2$ , que podemos pensar como la melodía perfecta para acelerar eficientemente electrones.

Con una geometría biperiódica, las celdas de aceleración alternan con celdas de acoplamiento no excitadas, creando un patrón similar a tener algunos bailarines en fila moviéndose mientras otros permanecen estáticos. Este diseño contribuye a la eficiencia de la aceleración de electrones.

La generación de electrones se lleva a cabo mediante un cátodo termoiónico capaz de suministrar hasta 120 mA de corriente de pico de pulso. Puedes imaginarlo como un cañón que libera un flujo rápido de electrones, como un río eléctrico. El pulso del cañón se puede ajustar en un rango de 0.5 a 4  $\mu$ s, proporcionando flexibilidad en la operación del sistema.

Para alimentar este sistema complejo, el acelerador es suministrado por un magnetrón de banda S con una impresionante potencia de 3.1 MW. Este magnetrón funciona como una especie de super batería que suministra energía a la sección de aceleración. Además, está protegido por un circulador que actúa como un escudo contra reflejos de potencia accidentales en la guía de ondas del acelerador, proporcionando una capa adicional de seguridad y estabilidad [82].

En la irradiación convencional, el LINAC utiliza dos cámaras de ionización para dosimetría en línea. Estas cámaras se alejan automáticamente del eje del haz al optar por el modo FLASH, evitando así la posible saturación que estas cámaras podrían experimentar en esta modalidad de irradiación. En el modo FLASH, la medición de la corriente del haz se realiza utilizando un par de Transformadores de Corriente del Haz toroidales (llamados “toroides”), que también proporcionan información sobre la duración de cada pulso [82].

La operación de este acelerador de electrones se resume en el siguiente diagrama:

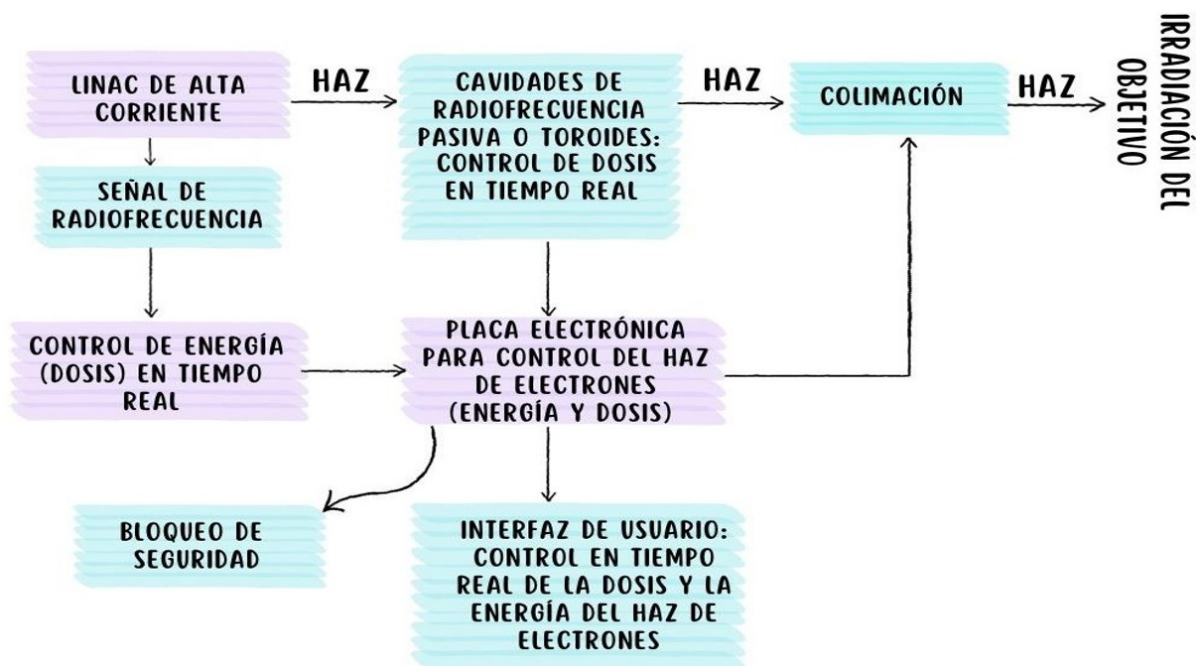


Figura 7.1.0-2: Esquema de funcionamiento del Electron-Flash 4000

## 7.2. Electrómetro

El electrometro utilizado es el PTW UNIDOS webline, un dispositivo clásico que permite la evaluación casi en tiempo real de la dosis mediante la integración numérica del número de cargas provenientes del detector conectado. Se utiliza para leer la señal eléctrica proveniente del detector FlashDiamond.

Esto permite el cálculo eficiente de la radiación total acumulada. La corriente se mide a través de la caída de voltaje en una resistencia en diferentes rangos de medición y resoluciones. Su configuración de alta tensión oscila entre 0 V y  $\pm 400$  V, lo que permite mediciones precisas en una variedad de configuraciones de voltaje. El electrometría tiene una resolución de cuatro dígitos y una excelente estabilidad a largo plazo. A una tasa de dosis convencional, ofrece una respuesta lineal. Muy importante, a una tasa de dosis ultra alta, hemos agregado una capacitancia eléctrica externa para ralentizar la entrada desde el detector y evitar la sobreestimación de la dosis, lo que lo convierte en una herramienta efectiva para mediciones de dosis de tasa ultra alta, siempre que se conecte un detector adecuado a él [118].



Figura 7.2.0-1: PTW UNIDOS webline Electrometer

### 7.3. Osciloscopio y toroide de monitoreo

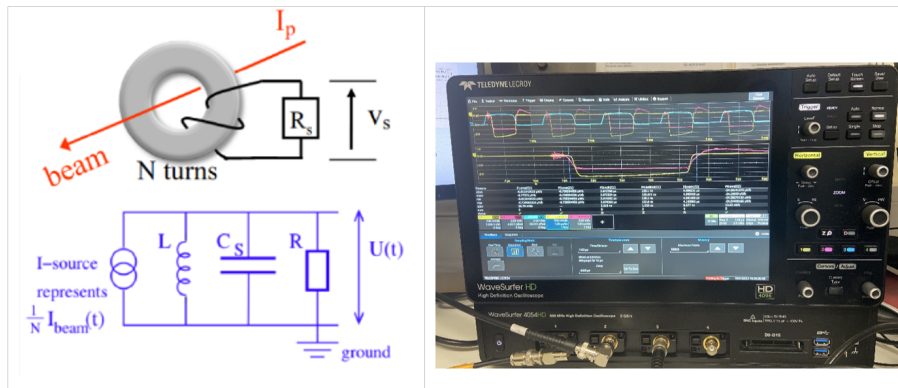


Figura 7.3.0-1: Diagrama de circuito del toroide de monitoreo - Osciloscopio Teledyne LeCroy WavaSurfer 4054HD

Para reemplazar las cámaras de ionización de monitoreo inadecuadas clásicamente utilizadas en los aceleradores lineales clínicos, el sistema de monitoreo ElectronFlash consiste en un transformador toroidal de corriente de haz de Bergoz, que registra el campo magnético creado por el haz de electrones en vacío justo antes de la ventana de salida del acelerador y lo transforma en un voltaje que puede ser registrado por un osciloscopio con una resolución temporal lo suficientemente alta como para resolver la forma y la duración de cada pulso individual.

En la Figura (7.3.0-1), podemos ver una secuencia de 5 pulsos y un acercamiento al primer pulso. El osciloscopio Teledyne LeCroy WavaSurfer 4054HD cuenta con una serie de características clave que lo hacen interesante y eficiente en su uso. Con un ancho de banda de 200 MHz, es capaz de capturar con precisión señales de alta frecuencia. Su frecuencia de muestreo de 2.5 GS/s en 4 canales permite la adquisición simultánea de múltiples señales. Además, ofrece una capacidad máxima de adquisición de 25 Mpts para un análisis detallado, 4 canales de entrada para la visualización simultánea de señales y una resolución vertical constante de 12 bits para mediciones precisas. Con más de 30 sondas disponibles en 9 categorías, este osciloscopio se adapta a diversas aplicaciones. Su interfaz de usuario MAUI con función OneTouch simplifica las operaciones y su sensibilidad variable permite ajustar la respuesta según la impedancia de entrada, con opciones que van desde 1 mV/div hasta 10 V/div para 1 M $\Omega$ , y de 1 mV/div hasta 1 V/div para 50  $\Omega$ , proporcionando flexibilidad en las mediciones y el análisis de señales [112].

## 7.4. Detector FLASH-Diamond T60025



Figura 7.4.0-1: detector FLASH-Diamond T60025

El detector FLASH-diamond de PTW, recientemente desarrollado y específicamente diseñado para medir tasas de dosis ultra-altas y utilizado en dosimetría flash, es un dispositivo compuesto por diamantes monocristalinos sintéticos. Este detector de estado sólido ha sido adaptado para dosis ultra-altas por pulso mediante la disminución del volumen sensible y la modificación de la concentración de dopaje en la capa tipo p del diodo Schottky de diamante. Estas características resultan en una respuesta lineal a tasas de dosis ultra-altas. El detector aparentemente no muestra dependencia de la tasa de dosis ni de la dosis por pulso, pero es importante señalar que, debido a su muy reciente comercialización (2022), solo unas pocas



muestras se utilizan actualmente en los laboratorios.

Además, realiza mediciones tanto en modos convencionales como FLASH sin necesidad de corrección. Un aspecto crucial de este dispositivo es también su trazabilidad a los estándares primarios, ya que es posible calibrarlo utilizando, por ejemplo, el haz de referencia de Cobalto-60. Adicionalmente, ofrece una resolución espacial excepcional. Esto se traduce en mediciones altamente precisas, incluso en campos pequeños, con una variabilidad mínima en la dosis absorbida en agua. En resumen, este magnífico detector no solo proporciona una respuesta lineal independientemente de la dosis, sino que también asegura mediciones precisas y fiables bajo una variedad de condiciones y tamaños de campo [113, 114].

## 7.5. Fantoma de (PMMA) - Placa

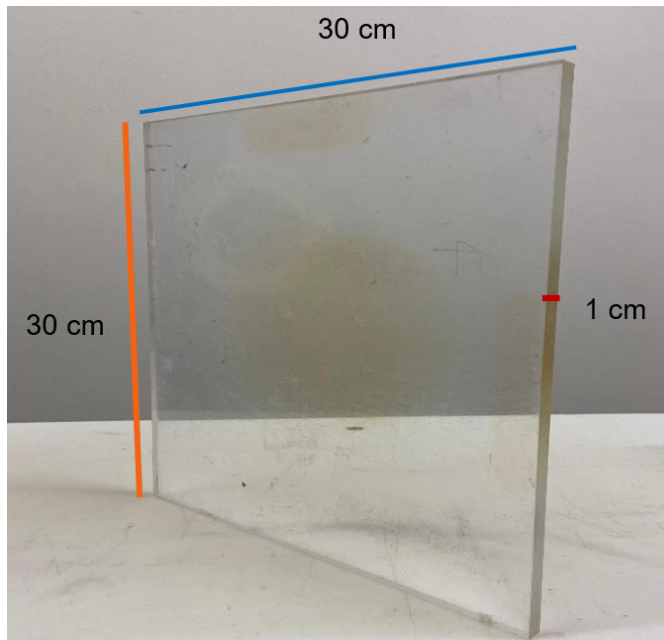


Figura 7.5.0-1: Phantom de PMMA - Placa

El fantoma sólido de polimetilmetacrilato (PMMA) tiene unas dimensiones de 30 x 30 cm con un espesor de 1 cm. La densidad del PMMA es de  $1.18 \text{ g/cm}^3$ , cercana a la densidad del agua, y se utiliza como medio de referencia en lugar del agua por razones prácticas.

## 7.6. Fantoma Cilíndrico

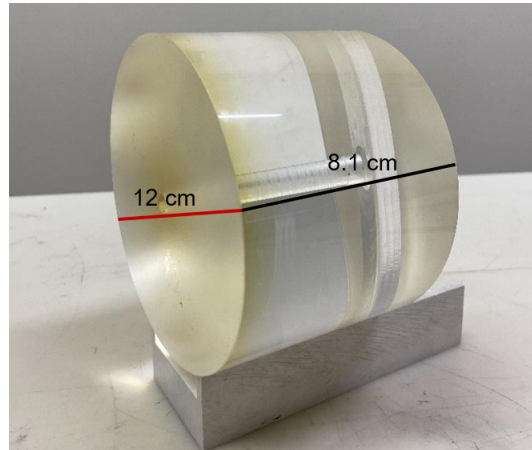


Figura 7.6.0-1: (Phantom cilíndrico)

El fantoma cilíndrico de fabricación casera es un fantoma sólido de polimetilmetacrilato (PMMA) con un diámetro de base de 12 cm, un radio de 6 cm y una altura de 8.1 cm, con un inserto en las dimensiones del detector FLASH-diamond. Se utiliza como un fantoma semi-infinito.

## 7.7. Aplicador

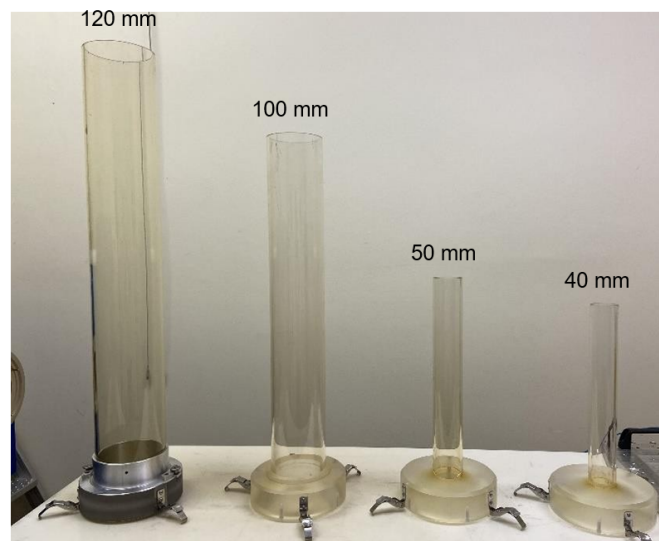


Figura 7.7.0-1: Aplicadores (120, 100, 40, 50) mm



Los aplicadores de polimetilmetacrilato (PMMA) de diferentes diámetros (120, 100, 50 y 40 mm) y diferentes longitudes tienen un grosor de pared de 5 mm. Los aplicadores están destinados a enfocar parcialmente el haz de electrones mediante la dispersión de los electrones divergentes en las paredes del aplicador. Sin embargo, medimos aproximadamente una disminución del 50% en la corriente del eje central al final de los aplicadores más largos (diámetro 120 mm, longitud 110 mm).

## 7.8. Película Radiocrómica



**Figura 7.8.0-1:** Película Radiocrómica EBT-XD

A pesar de ser detectores pasivos con un tiempo de lectura retardado de 24 horas, las películas radiocrómicas se han utilizado como dosímetros de referencia para la dosimetría FLASH desde el inicio de los estudios preclínicos debido a su independencia de la tasa de dosis. La película EBT-XD se caracteriza por su capacidad de autodesarrollo y ha sido diseñada específicamente para ofrecer un rendimiento excepcional en un rango de dosis absorbidas de 0.4 a 40 Gy. Su capa activa, con un espesor de 25  $\mu\text{m}$ , contiene componentes activos, un colorante marcador, estabilizadores y otros elementos que garantizan una respuesta independiente de la energía. Esta capa activa se posiciona entre dos superficies mates de poliéster transparente, cada una con un grosor de 125  $\mu\text{m}$ , como se ilustra en la Figura (7.8.0-1).

|   |
|---|
| <b>Base de poliéster transparente con superficie mate</b> |
| <b>Capas activas</b>                                      |
| <b>Base de poliéster transparente con superficie mate</b> |

**Tabla 7.8.0-1:** Estructura de Película Dosimétrica Gafchromic EBT-XD

La inclusión del colorante marcador amarillo, junto con el uso de un escáner de películas RGB y el software FilmQA PRO<sup>TM</sup>, optimiza completamente todos los beneficios dosimétricos que esta película ofrece [115, 116, 116]

## 8 Resultados

### 8.1. Control de Calidad Diario - Irradiación Flash y Convencional

Para comenzar, se aplicó un protocolo de Garantía de Calidad (QA) diario. El QA diario es un protocolo estándar implementado en todos los centros de radioterapia para asegurar la consistencia de la calibración del sistema de monitoreo de los LINACs. Como primer paso, se verificó meticulosamente la integridad del montaje experimental. Este montaje estaba compuesto por un aplicador de 120 mm, un fantoma cilíndrico de PMMA con la inserción del detector FlashDiamond en su centro, una placa adicional de PMMA de 10 mm colocada entre el aplicador del LINAC y el fantoma cilíndrico para asegurar la acumulación de dosis, y un soporte que permitía elevar el detector a la altura del aplicador. Las figuras (8.1.0-1) y (8.1.0-2) muestran el montaje experimental y su diagrama esquemático, respectivamente. Es importante destacar que, en el modo CONV, la radiación se mide a través del detector FlashDiamond.

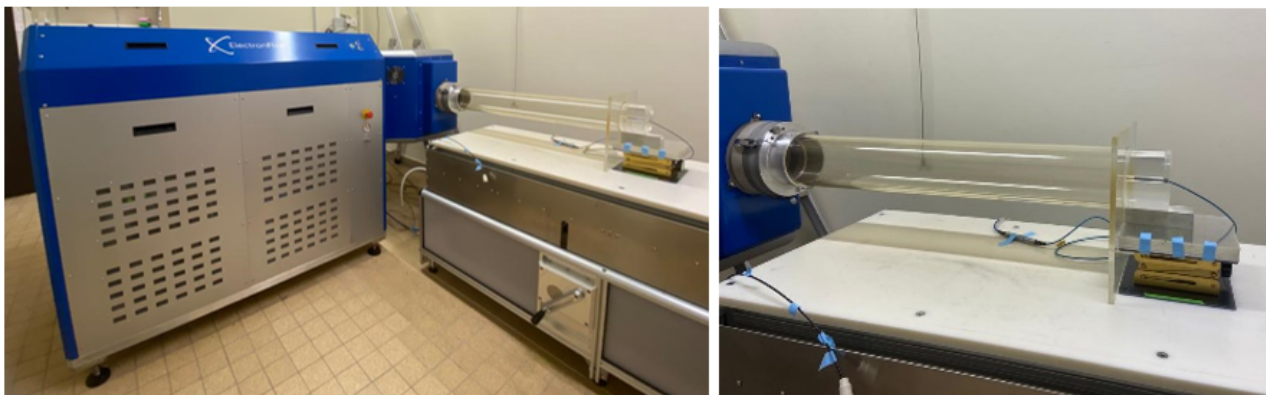
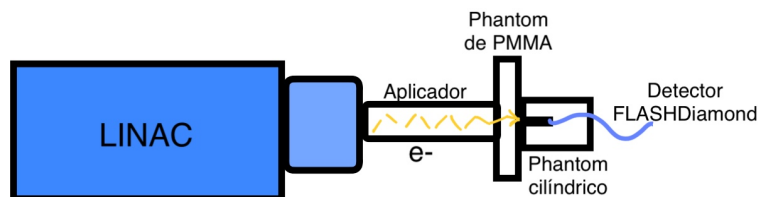


Figura 8.1.0-1: Estructura Experimental



**Figura 8.1.0-2:** Diagrama esquemático del montaje experimental

A continuación, se configuró el acelerador en la consola utilizando un aplicador de 120 mm y una energía de 7 MeV posicionando la cabeza del acelerador horizontalmente para ambos modos de irradiación. Se establecieron parámetros específicos: para el modo de tasa de dosis CONV, no se emiten electrones desde la pistola, pero la potencia de radiofrecuencia es lo suficientemente alta para remover electrones de las cavidades de aceleración. El pulso de radiofrecuencia tiene una duración de 5 microsegundos ( $\mu s$ ) y su frecuencia de repetición (FRP) se establece en 10 Hz. El haz es monitoreado y detenido automáticamente por un par de cámaras de monitoreo de ionización estándar al configurarse en 1000 unidades monitor ( $UM$ ).

Para el modo FLASH, el límite de la radiación no se establece en  $UM$ , sino en número de pulsos. El número de secuencias fue 1, con una Frecuencia de Repetición de Pulso (PRF) de 100 Hz y un número de pulsos (repeticiones) de 3. Estos ajustes se detallan en la Tabla [8.1.0-1].

| <b>Configuración Electron-FLASH</b> |                 |              |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|
|                                     | <b>Estandar</b> | <b>FLASH</b> |
| Diametro del aplicador              | 120 mm          | 120 mm       |
| Energía                             | 7 MeV           | 7 MeV        |
| Posición                            | Horizontal      | Horizontal   |
| Dosis maxima                        | 1000 $UM$       | -            |
| Secuencia de configuración          | 1               | 1            |
| PRF                                 | 10 Hz           | 100 Hz       |
| Numero de repeticiones              | 10000           | 3            |
| Duracion del pulso                  | 5 $\mu s$       | 5 $\mu s$    |

**Tabla 8.1.0-1:** Parámetros de Configuración del LINAC

El sistema de monitoreo ElectronFlash utiliza un transformador toroidal de corriente de haz de Bergoz para capturar el campo magnético generado por los electrones justo antes de la ventana de salida del acelerador. Este transformador convierte dicho campo magnético en un voltaje que puede ser registrado por un osciloscopio con alta resolución temporal, permitiendo una visualización precisa de la forma y duración de cada pulso individual. Se registra

la tasa de dosis como ( $Gy/UM$ ) y los  $UM/pulso$ , donde los  $UM$  representan el área bajo la curva del voltaje del toroide mostrado en el osciloscopio, expresado en  $[V.\mu s]$ , o, de manera equivalente, en  $[\mu Wb]$ . Considerando el principio funcional del toroide, se espera que este valor sea proporcional a la dosis por pulso. Es importante subrayar la arbitrariedad de las unidades de monitoreo en las dos condiciones:  $UM$  en modo convencional (CONV) y “tor” en modo FLASH. Este procedimiento de QA diario tiene como objetivo evaluar la estabilidad de la calibración de los dos sistemas de monitoreo: las cámaras de monitoreo y el toroide de monitoreo. Es una parte esencial de la rutina para asegurar consistencia y precisión en las mediciones subsiguientes.

Las mediciones se repitieron 5 veces al día y se realizaron casi todos los días durante un mes. En la Figura (8.1.0-3), se muestran el promedio diario de la  $dosis/UM$  (siendo las  $UM$  de la cámara de monitorización o las  $UM$  del toroide) y la desviación estándar relativa diaria para ambos modos. Durante el mes, la  $dosis/UM$  varió con una desviación estándar relativa general para los valores normalizados de FLASH de aproximadamente 4.76%. Estos resultados indican una diferencia manejable, pero significativa día a día que aún no se comprende completamente. Sin embargo, esto podría justificarse debido a que el prototipo FLASH-Diamond no ha sido completamente caracterizado en términos de estabilidad, lo que podría reflejar un problema en la medición de la dosis.

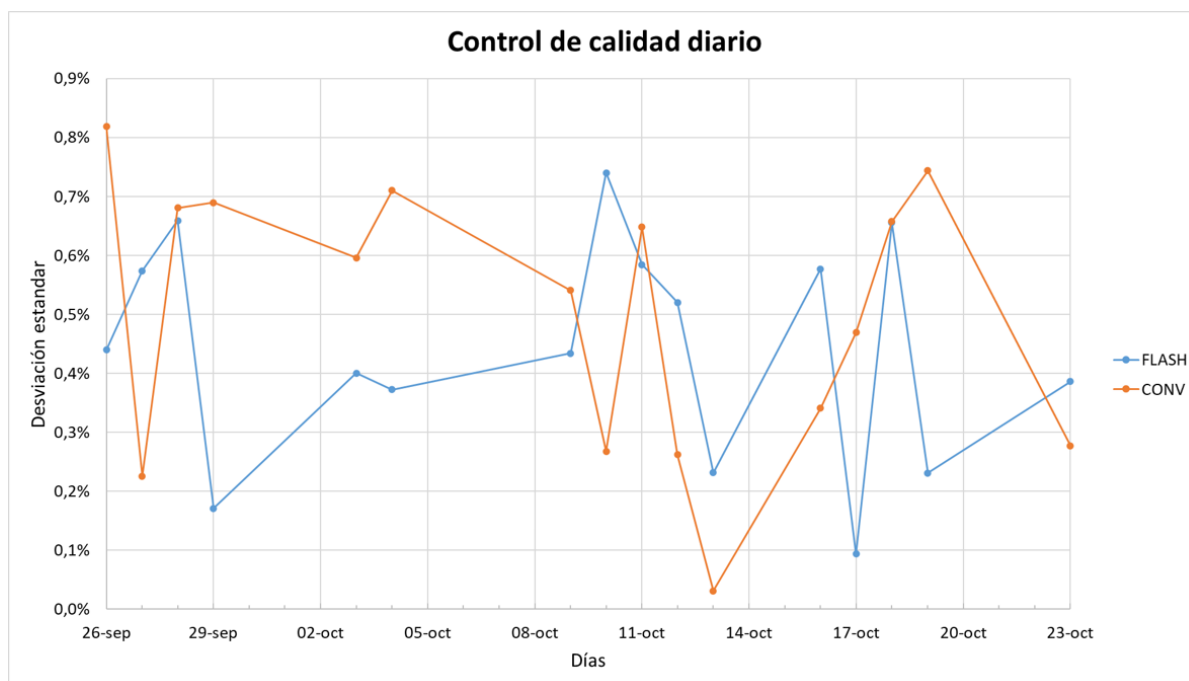
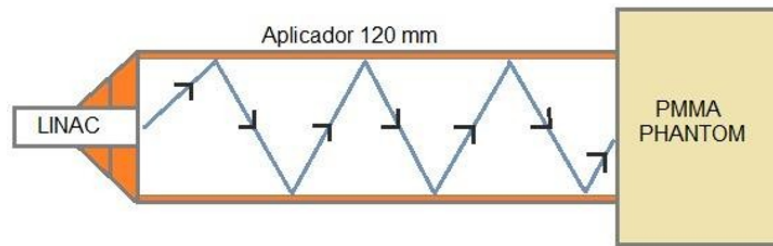


Figura 8.1.0-3: Gráfico de Control de Calidad Diario - Irradiación FLASH y CONVENCIONAL

Se considera otra posibilidad, donde tanto los valores del detector como los del monitor son correctos, pero la relación entre ellos podría alterarse debido a ligeras variaciones en la energía y distribución angular del haz. Cuando los electrones interactúan con el medio, experimentan múltiples dispersiones debido a la fuerza de Coulomb entre los electrones del haz de radiación y los electrones atómicos del medio. Esto resulta en componentes de velocidad y desplazamientos laterales respecto a su dirección inicial, conduciendo a variaciones en la energía y distribución angular. Este escenario se apoya visualmente en la Figura (8.1.0-4). Es crucial notar que la distancia entre el monitor y el detector es de más de un metro ( $d=110$  cm), agregando significancia a esta consideración.



**Figura 8.1.0-4:** Modelo del Electron-Flash

La variación diaria de irradiación a irradiación en la Figura (8.1.0-3) varía de 0.818 % a 0.031 % para la radioterapia CONV (línea naranja). En el caso del modo FLASH, el punto más alto es de 0.740 %, mientras que el valor más bajo es de 0.093 % (línea azul). Esto muestra que la repetibilidad de irradiación a irradiación para un día dado es mucho mejor que la reproducibilidad de un día a otro.

En la Tabla (8.1.0-2), también se muestra la desviación estándar diaria obtenida en cada uno de los días del control de calidad. Para normalizar estos valores de desviación estándar, se utilizó la media de cada condición, las unidades de medida para el modo CONV en  $[UM]$  y para la irradiación FLASH en  $[\mu Wb]$ , que se leen en el osciloscopio en  $[\mu Wb]$ .

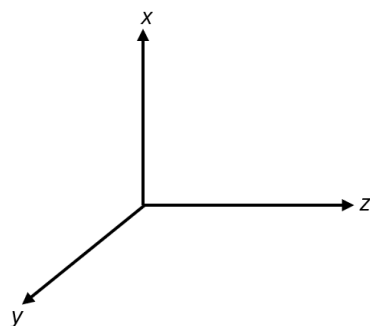
|        | FLASH        | FLASH               | CONV        | CONV                |
|--------|--------------|---------------------|-------------|---------------------|
| Día    | Media Gy/tor | Desviación Estándar | Media Gy/UM | Desviación Estándar |
| 26-sep | 0.310        | 0.4 %               | 0.0069      | 0.8 %               |
| 27-sep | 0.313        | 0.6 %               | 0.0072      | 0.2 %               |
| 28-sep | 0.334        | 0.7 %               | 0.0073      | 0.7 %               |
| 29-sep | 0.321        | 0.2 %               | 0.0074      | 0.7 %               |
| 03-oct | 0.330        | 0.4 %               | 0.0075      | 0.6 %               |
| 04-oct | 0.322        | 0.4 %               | 0.0068      | 0.7 %               |
| 09-oct | 0.316        | 0.4 %               | 0.0069      | 0.5 %               |
| 10-oct | 0.329        | 0.7 %               | 0.0068      | 0.3 %               |
| 11-oct | 0.310        | 0.6 %               | 0.0068      | 0.6 %               |
| 12-oct | 0.316        | 0.5 %               | 0.0072      | 0.3 %               |
| 13-oct | 0.313        | 0.2 %               | 0.0073      | 0.0 %               |
| 16-oct | 0.309        | 0.6 %               | 0.0067      | 0.3 %               |
| 17-oct | 0.306        | 0.1 %               | 0.0063      | 0.5 %               |
| 18-oct | 0.320        | 0.7 %               | 0.0065      | 0.7 %               |
| 19-oct | 0.330        | 0.2 %               | 0.0071      | 0.7 %               |
| 23-oct | 0.300        | 0.4 %               | 0.0069      | 0.3 %               |

Tabla 8.1.0-2: Valores normalizados con respecto a la media

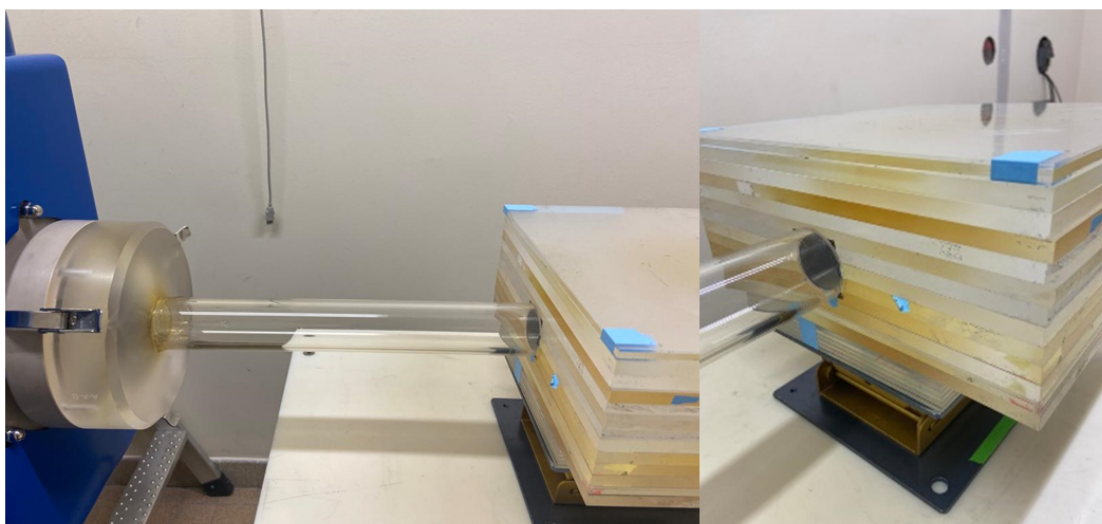
## 8.2. Medición de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) con Películas Radiocrómicas - Modo FLASH y CONVENCIONAL

La medición de la Dosis en Profundidad Relativa (PDD) se llevó a cabo en un fantoma de PMMA, utilizando películas radiocrómicas EBT-XD, que se consideran independientes de la tasa de dosis. Se quería investigar la consistencia de la PDD con respecto al diámetro y la longitud del aplicador, y con respecto a la longitud del pulso en modo FLASH.

Para cada adquisición, se colocó una película de  $4 \times 4 \text{ cm}^2$ , paralela al eje del haz (eje z), y otra película de  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  se dispuso en la superficie, perpendicular al haz de radiación (eje x), sistema de coordenadas presentes en la Figura 8.2.0-1. La película perpendicular se colocó para evitar posibles artefactos en los primeros milímetros de la película longitudinal. Estas películas se expusieron a una dosis entre 10 y 15 Gy para dos aplicadores (40 y 120 mm) y dos longitudes de pulso, 4 y 1 ( $\mu\text{s}$ ). El procedimiento descrito se ilustra en las Figuras 8.2.0-2 y 8.2.0-3.



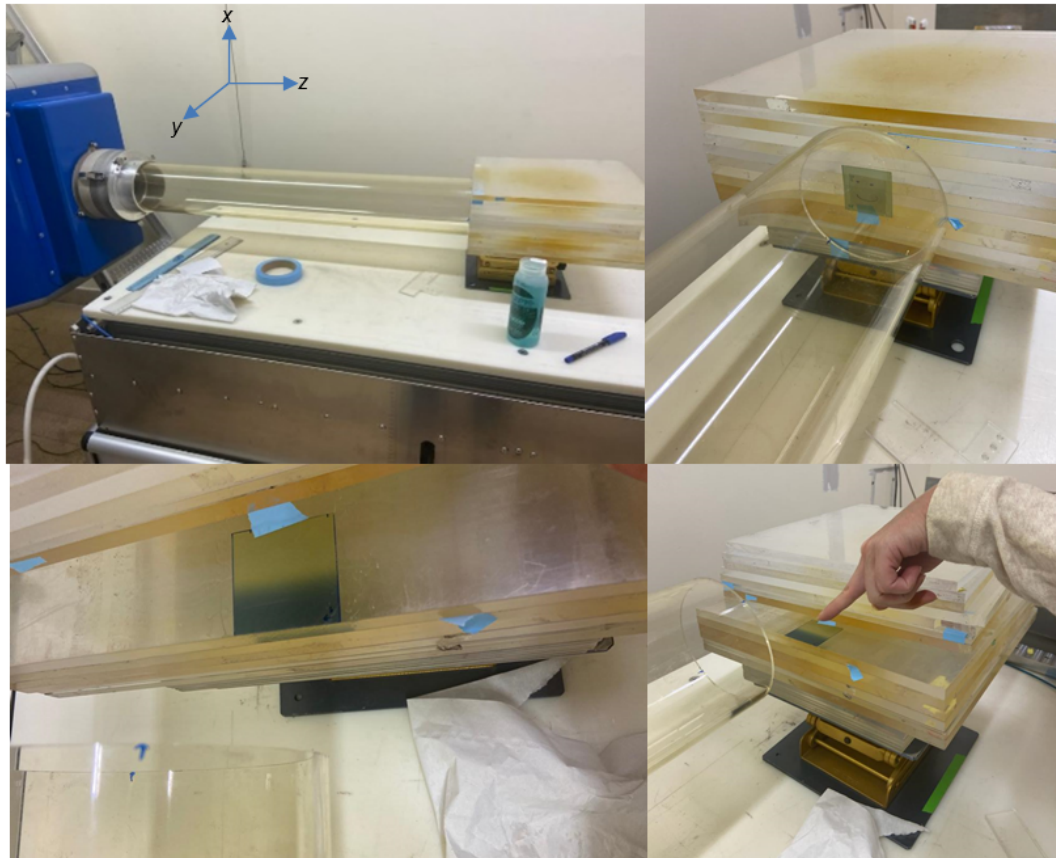
**Figura 8.2.0-1:** Sistema de coordenadas del haz de radiación



**Figura 8.2.0-2:** Configuración para evaluar la Dosis en Profundidad Relativa (PDD) con el aplicador de 40 mm

Este proceso nos permitió determinar los valores de la Dosis en Profundidad Relativa (PDD), que se midieron 24 horas después escaneando las películas con un escáner Epson 800 de 48 bits. Los mapas de dosis se evaluaron utilizando el software FilmQA Pro [123], aplicando protocolos de triple canal y estándares de dosis de referencia.

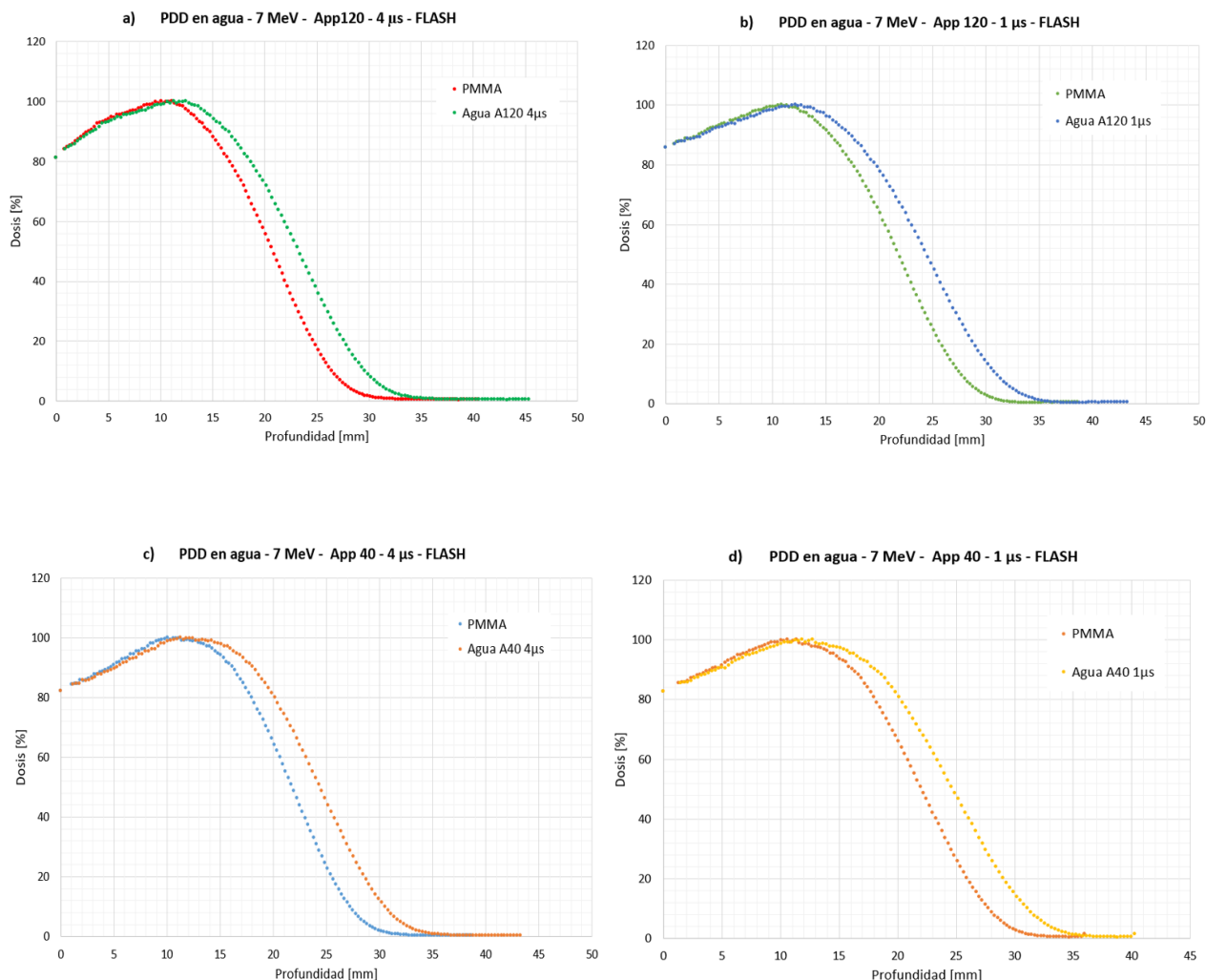




**Figura 8.2.0-3:** Configuración para evaluar la Dosis en Profundidad Relativa (PDD) con el aplicador de 120 mm

Las siguientes representaciones gráficas de la curva de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) muestran datos experimentales medidos a lo largo del eje del haz (eje z), variando con la profundidad en el fantoma de PMMA. La PDD en agua se calcula utilizando la fórmula analítica del TRS-398. Estos datos corresponden a los aplicadores de 40 mm y 120 mm, utilizados con haces de electrones de energías de 5 y 7 MeV, como se indica en cada gráfica de la figura 8.2.0-4.





**Figura 8.2.0-4:** Curva de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) medida en el fantoma de PMMA y simulada en agua, obtenida para el haz de electrones de 7 MeV colimado con los aplicadores de a) 120 mm, 4  $\mu$ s; b) 120 mm, 1  $\mu$ s; c) 40 mm, 4  $\mu$ s; d) 40 mm, 1  $\mu$ s

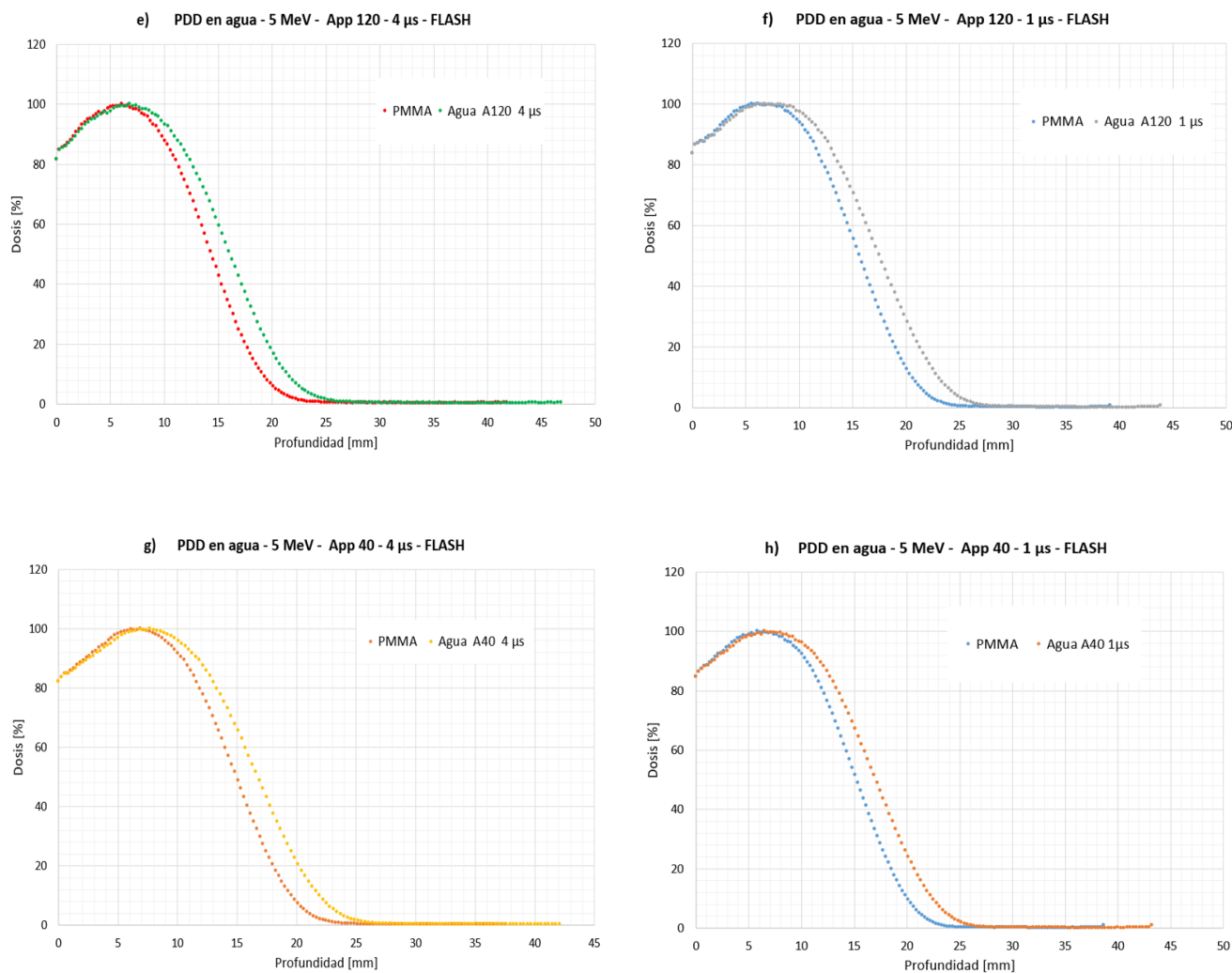
La Figura 8.2.0-4 muestra la caracterización dosimétrica a través de la medición de las curvas de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) en modo FLASH para una energía de 7 MeV. En las figuras (a, b), se utilizó un aplicador de 120 mm con duraciones de pulso de 4 y 1  $\mu$ s, respectivamente, y en las figuras (c, d), se utilizó un aplicador de 40 mm con duraciones de pulso de 4 y 1  $\mu$ s, respectivamente. Cada gráfico presenta dos curvas, una que representa la PDD en PMMA y otra en agua, como se especifica en la figura.

La información relacionada con las curvas de dosis en profundidad se normalizó a su valor máximo a profundidades de 11.26 mm, 12.15 mm, 11.26 mm y 12.74 mm para la curva de agua en las figuras (a, b, c y d), respectivamente. Estos valores indican la profundidad a la

cual la dosis alcanza su valor máximo ( $R_{100}$ ). Dado que las PDD de electrones exhiben un típico “plateau” alrededor de la dosis máxima, el valor máximo real del píxel de la película en esta región puede estar influenciado por el ruido aleatorio de la película. No obstante, la consistencia de la posición del plateau puede ser verificada visualmente y resulta satisfactoria.

Los valores de profundidad a los cuales la dosis disminuye hasta el 90 % de su valor máximo ( $R_{90}$ ) son: 16.59 mm para la gráfica (a), 17.18 mm para la gráfica (b), y 18.07 mm para las gráficas (c) y (d). En cuanto a la profundidad donde la dosis alcanza el 50 % de su valor máximo, los valores son 23.41 mm, 24.59 mm, 24.30 mm y 24.59 mm, respectivamente. A partir de los datos de la curva de PDD, se calculó el rango práctico obteniendo longitudes de 29.52 mm, 31.03 mm, 30.65 mm y 31.03 mm, respectivamente. Finalmente, es relevante señalar que la dosis por pulso para cada combinación de irradiación se determinó dividiendo la dosis total por el número de pulsos entregados, resultando en 3.63 *Gy/pulso*, 0.62 *Gy/pulso*, 16.94 *Gy/pulso* y 2.91 *Gy/pulso* para las figuras (a), (b), (c) y (d).

La Figura **8.2.0-5** muestra las curvas de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) para una energía de 5 MeV, considerando diferentes configuraciones de aplicadores y duraciones de pulso en modo FLASH. Para el aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 4.0  $\mu$ s, correspondiente a la gráfica (e), los resultados obtenidos fueron:  $R_{100} = 6.81$  mm,  $R_{90} = 10.96$  mm,  $R_{50} = 16.00$  mm,  $R_p = 20.11$  mm, y una dosis por pulso de 1.75 *Gy*. Al reducir la duración del pulso a 1.0  $\mu$ s, gráfica (f), se observó un aumento con respecto a la gráfica (e) en  $R_{90}$  (12.15 mm) y  $R_{50}$  (17.48 mm), con una dosis por pulso de 0.33 *Gy*. Para el aplicador de 40 mm y una duración de pulso de 4.0  $\mu$ s, se registraron valores de  $R_{100} = 7.70$  mm,  $R_{90} = 11.85$  mm,  $R_{50} = 16.89$  mm,  $R_p = 21.23$  mm, y una dosis por pulso de 8.67 *Gy*. Con una duración de pulso de 1.0  $\mu$ s, los resultados fueron:  $R_{100} = 6.52$  mm,  $R_{90} = 11.85$  mm,  $R_{50} = 17.18$  mm,  $R_p = 21.61$  mm, y una dosis por pulso de 1.44 *Gy*. Estos resultados sugieren variaciones en la profundidad de penetración y en la dosis por pulso dependiendo de la configuración del LINAC.

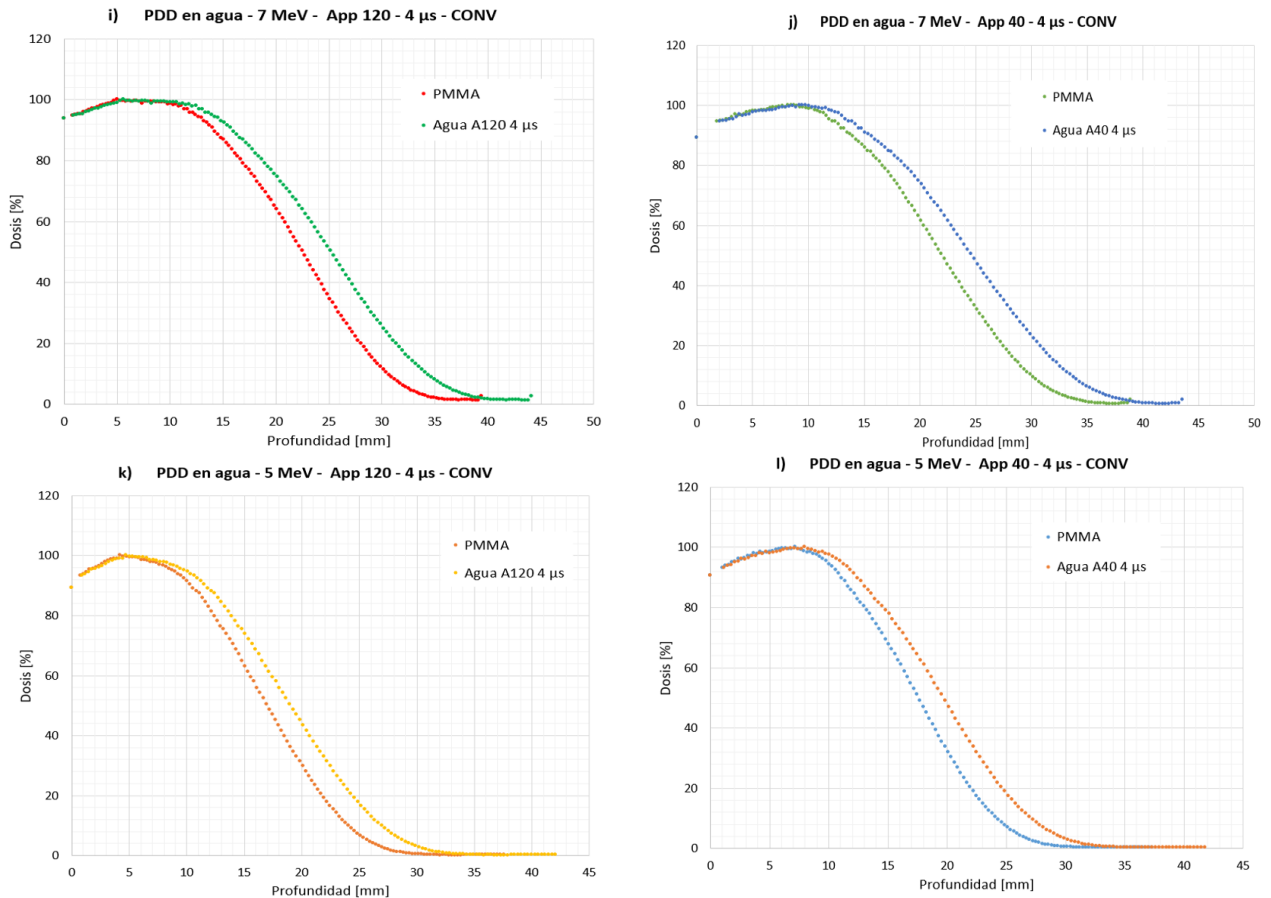


**Figura 8.2.0-5:** Curva de Dosis en Profundidad Relativa (PDD) medida en el fantoma de PMMA y simulada en agua, en modo FLASH, obtenida para el haz de electrones de 5 MeV colimado con aplicadores de e) 120 mm, 4  $\mu$ s; f) 120 mm, 1  $\mu$ s; g) 40 mm, 4  $\mu$ s; h) 40 mm, 1  $\mu$ s

La Figura 8.2.0-6 muestra la PDD en modo convencional, acompañada de un análisis dosimétrico detallado. Utilizando el LINAC con una energía de 7 MeV y un aplicador de 120 mm, con una duración de pulso de 4.0  $\mu$ s, se obtuvieron los siguientes resultados:  $R_{100} = 5.63$  mm,  $R_{90} = 16.00$  mm,  $R_{50} = 25.18$  mm,  $R_p = 31.78$  mm, y una dosis por pulso de 0.04 Gy. Para la misma configuración, pero con una energía de 5 MeV, se observaron los valores siguientes:  $R_{100} = 4.74$  mm,  $R_{90} = 11.55$  mm,  $R_{50} = 18.96$  mm,  $R_p = 23.87$  mm, y una dosis por pulso de 0.01 Gy.

En el caso del aplicador de 40 mm con una energía de 7 MeV y una duración de pulso de 4.0  $\mu$ s, se registraron resultados para  $R_{100} = 9.18$  mm,  $R_{90} = 15.70$  mm,  $R_{50} = 24.59$  mm,  $R_p =$

31.03 mm, y la dosis por pulso fue de 0.21 Gy. Para una energía de 5 MeV con la misma configuración, se obtuvieron valores de  $R_{100} = 8.00$  mm,  $R_{90} = 12.44$  mm,  $R_{50} = 19.85$  mm,  $R_p = 25.00$  mm, y una dosis por pulso de 0.02 Gy.



**Figura 8.2.0-6:** La curva de Porcentaje de Dosis en Profundidad (PDD), medida en un fantoma de PMMA y simulada en agua, en el modo Convencional, se obtuvo para una duración del pulso de 4 μs, para las siguientes energías y aplicadores: i) 7 MeV, 120 mm, j) 7 MeV, 40 mm, k) 5 MeV, 120 mm, l) 5 MeV, 40 mm

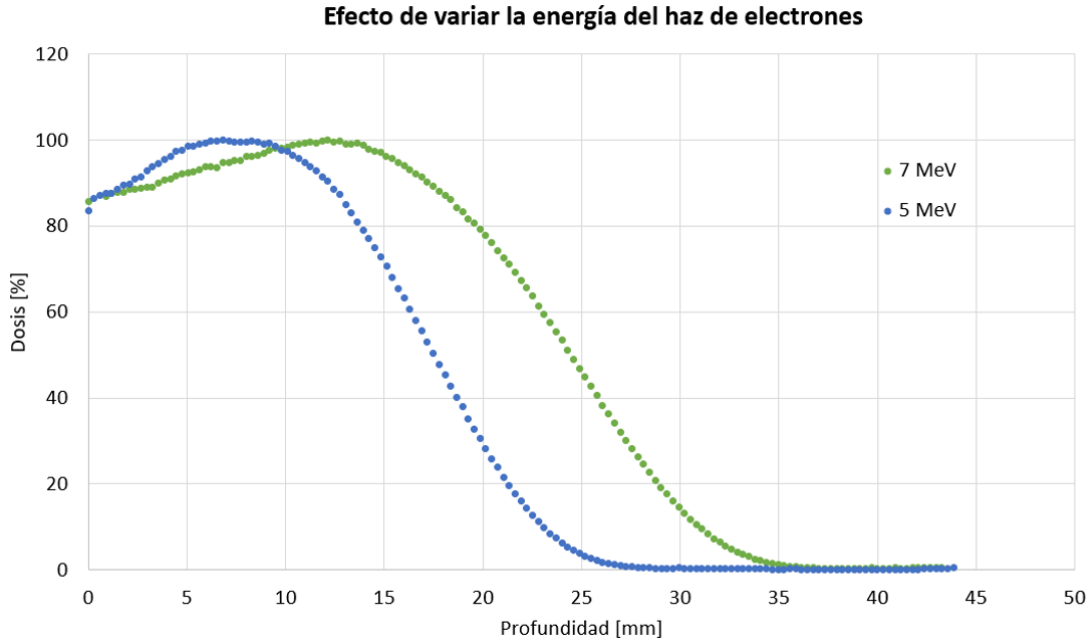
Todos los datos mencionados anteriormente se resumen en la Tabla 8.2.0-1, que muestra que al mantener constantes parámetros como el aplicador y la duración del pulso en μs, la profundidad a la que se alcanza el valor máximo de dosis ( $R_{100}$ ) es mayor para energías de 7 MeV. Al reducir la energía del haz a 5 MeV, la profundidad del valor máximo de dosis disminuye. A menor energía, los electrones penetran menos en el tejido, resultando en valores de  $R_{100}$  y  $R_{50}$  más superficiales para la energía de 5 MeV en comparación con haces de electrones de mayor energía (7 MeV).

| Aplic (mm) | Ene (MeV) | Dur pul ( $\mu$ s) | $R_{100}$ | $R_{50}$ | $R_{90}$ | Rp    | X-Ray-Back | $E_{p0}$ | $E_0$ | Gy /UM | Gy/pul | Mod |
|------------|-----------|--------------------|-----------|----------|----------|-------|------------|----------|-------|--------|--------|-----|
| 120        | 7         | 4.0                | 11.26     | 23.41    | 16.59    | 29.52 | 0.68       | 6.08     | 5.45  | 0.37   | 3.63   | FLS |
| 120        | 5         | 4.0                | 6.81      | 16.00    | 10.96    | 20.11 | 0.46       | 4.10     | 3.73  | 0.22   | 1.75   | FLS |
| 40         | 7         | 4.0                | 11.26     | 24.30    | 18.07    | 30.65 | 0.18       | 6.33     | 5.66  | 1.74   | 16.94  | FLS |
| 40         | 5         | 4.0                | 7.70      | 16.89    | 11.85    | 21.23 | 0.35       | 4.34     | 3.93  | 1.17   | 8.67   | FLS |
| 120        | 7         | 1.0                | 12.15     | 24.59    | 17.18    | 31.03 | 0.47       | 6.41     | 5.73  | 0.35   | 0.62   | FLS |
| 120        | 5         | 1.0                | 6.81      | 17.48    | 12.15    | 21.99 | 0.64       | 4.50     | 4.07  | 0.22   | 0.33   | FLS |
| 40         | 7         | 1.0                | 12.74     | 24.59    | 18.07    | 31.03 | 1.35       | 6.41     | 5.73  | 1.69   | 2.91   | FLS |
| 40         | 5         | 1.0                | 6.52      | 17.18    | 11.85    | 21.61 | 1.00       | 4.42     | 4.00  | 0.96   | 1.44   | FLS |
| 120        | 7         | 4.0                | 5.63      | 25.18    | 16.00    | 31.78 | 2.49       | 6.57     | 5.87  | 0.01   | 0.04   | CNV |
| 120        | 5         | 4.0                | 4.74      | 18.96    | 11.55    | 23.87 | 0.29       | 4.89     | 4.42  | 0.01   | 0.01   | CNV |
| 40         | 7         | 4.0                | 9.18      | 24.59    | 15.70    | 31.03 | 1.84       | 6.41     | 5.73  | 0.03   | 0.21   | CNV |
| 40         | 5         | 4.0                | 8.00      | 19.85    | 12.44    | 25.00 | 0.21       | 5.13     | 4.63  | 0.03   | 0.02   | CNV |

**Tabla 8.2.0-1:** Resumen de medidas experimentales de la Curva de Porcentaje de Dosis en Profundidad (PDD) utilizando película EBT-XDV en modos FLASH y CONV

Este patrón se observa consistentemente en las profundidades de  $R_{90}$  y  $R_{50}$  al variar exclusivamente la energía del haz de electrones de 7 a 5 MeV. Esto es evidente en la Figura (8.2.0-7), que ilustra la Curva de Porcentaje de Dosis en Profundidad (PDD) en modo FLASH utilizando un aplicador de 120 mm y una duración del pulso de 1  $\mu$ s para energías de 5 MeV (curva azul) y 7 MeV (curva verde). Se observa un desplazamiento hacia la derecha en la curva correspondiente a la energía de 7 MeV, lo que indica una mayor penetración y, consecuentemente, mayores profundidades para  $R_{100}$ ,  $R_{90}$  y  $R_{50}$ . Mientras tanto, para la energía de 5 MeV, se evidencia un desplazamiento hacia la izquierda, lo que denota una menor penetración en la profundidad donde la dosis alcanza el 90 % de su valor máximo. Este desplazamiento resulta en un valor de  $R_{90}$  de 17,18 mm para la energía de 7 MeV y 12,15 mm para el haz de 5 MeV. La energía media de los electrones en la superficie del fantoma ( $\bar{E}_0$ ) muestra una tendencia decreciente a medida que la energía de los electrones disminuye. Esta variación en ( $\bar{E}_0$ ) está directamente relacionada con  $R_{50}$  a través de la fórmula empírica 6.1.6-6. La relación directamente proporcional entre estas variables implica que cualquier cambio en  $R_{50}$  se reflejará proporcionalmente en ( $\bar{E}_0$ ). En este contexto, el análisis previo indicó que al reducir la energía del haz de electrones de 7 a 5 MeV se produjo una disminución en la profundidad en la que la dosis alcanza el 50 % de su valor máximo,  $R_{50}$ . Por lo tanto, se espera que el valor de ( $\bar{E}_0$ ) disminuya proporcionalmente. Esta afirmación está respaldada por todos los valores de ( $\bar{E}_0$ ) correspondientes a energías de 5 MeV bajo condiciones de constantes como el aplicador, duración del pulso y modo de irradiación, como

se verifica en la Tabla (8.2.0-1) y se refleja en la Figura (8.2.0-7).



**Figura 8.2.0-7:** La curva de Profundidad de Dosis en Porcentaje (PDD) en agua, en modo FLASH, con un aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 1  $\mu$ s para energías de 5 MeV (curva azul) y 7 MeV (curva verde)

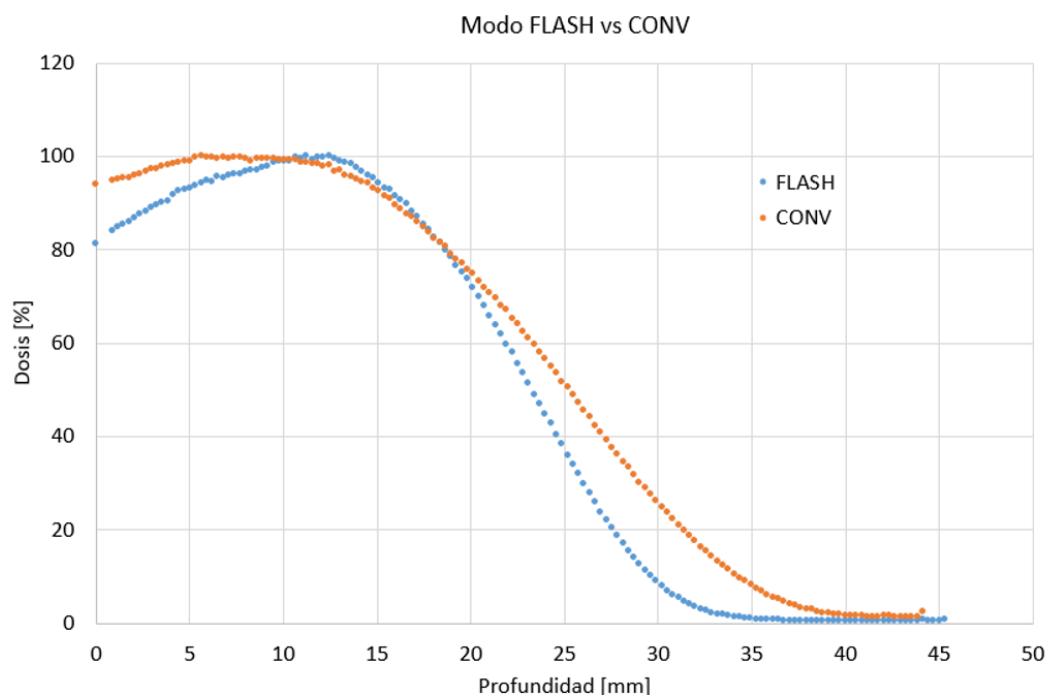
Durante las irradiaciones en modo FLASH, al mantener constantes los parámetros, excepto la energía del haz de electrones que se reduce de 7 a 5 MeV, se observa una notable disminución de aproximadamente 9 mm en el rango práctico ( $R_p$ ), según se detalla en la Tabla 8.2.0-1. En contraste, en el modo CONV, se aprecia una reducción en el valor de  $R_p$  únicamente al disminuir la energía. Según el comportamiento observado del rango práctico en relación con la energía del haz de electrones, se prevé que la energía más probable en la superficie del fantoma ( $E_{p,0}$ ) disminuirá con la reducción de  $R_p$ . La reducción de la energía del haz de electrones resultará en una disminución tanto de  $E_{p,0}$  como de  $R_p$ . Esta conclusión se fundamenta en relaciones empíricas 6.1.6-5 y puede ser corroborada con los datos presentados en la Tabla 8.2.0-1.

Sin embargo, las magnitudes de ( $\bar{E}_0$ ) pueden variar entre los modos FLASH y CONV, como se evidencia en la Figura (8.2.0-8). Con parámetros idénticos, como un haz de electrones de 7 MeV con un aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 4  $\mu$ s, al comparar los modos de irradiación FLASH y CONV, se observa que los valores de ( $\bar{E}_0$ ) son más altos para el modo CONV. A pesar de esto, se puede observar que ( $R_p$ ) es más alto para CONV (curva naranja). Esto sugiere que los haces FLASH y CONV tienen un espectro de energía diferente, y más particularmente, la forma de la PDD CONV sugiere que la energía CONV podría ser más

dispersa, menos monoenergética que la energía FLASH. Esto tiene sentido, ya que sabemos que el haz CONV se crea únicamente con electrones arrancados de la cavidad aceleradora por la potencia de radiofrecuencia. Esto implica que el haz CONV está compuesto por electrones originados desde diferentes puntos a lo largo de la línea de la sección aceleradora, que luego ganan más o menos energía cinética mientras viajan a través de la longitud restante de la sección aceleradora.

Por otro lado, podemos observar que en cada modo, la modificación del aplicador o la longitud del pulso afectaron solo marginalmente las características de la PDD. La energía superficial del haz parece ligeramente más alta para el Aplicador 40 mm, lo cual podría explicarse por el hecho de que este aplicador es más corto y los electrones que interfieren con el fantoma pueden haber experimentado menos dispersión. También parece que los haces FLASH de 1  $\mu\text{s}$  son ligeramente más energéticos que los haces de 4  $\mu\text{s}$ .

Finalmente, en la Tabla (8.2.0-1), se observa que la dosis por pulso ( $Gy/pulso$ ) y ( $Gy/UM$ ) en ambos modos de irradiación FLASH y CONV son consistentemente más altas al utilizar el aplicador de 40 mm. Esta disparidad se explica porque el aplicador tiene una longitud más corta en comparación con el aplicador de 120 mm.



**Figura 8.2.0-8:** Curva de Profundidad de Dosis en Porcentaje (PDD) en agua, para un haz de electrones de 7 MeV, un aplicador de 120 mm y una duración de pulso de 4  $\mu\text{s}$  para los modos de irradiación FLASH (línea azul) y CONV (línea naranja)

### 8.3. Longitud real del pulso [ $\mu\text{s}$ ] en función de la longitud del pulso de la consola [ $\mu\text{s}$ ]

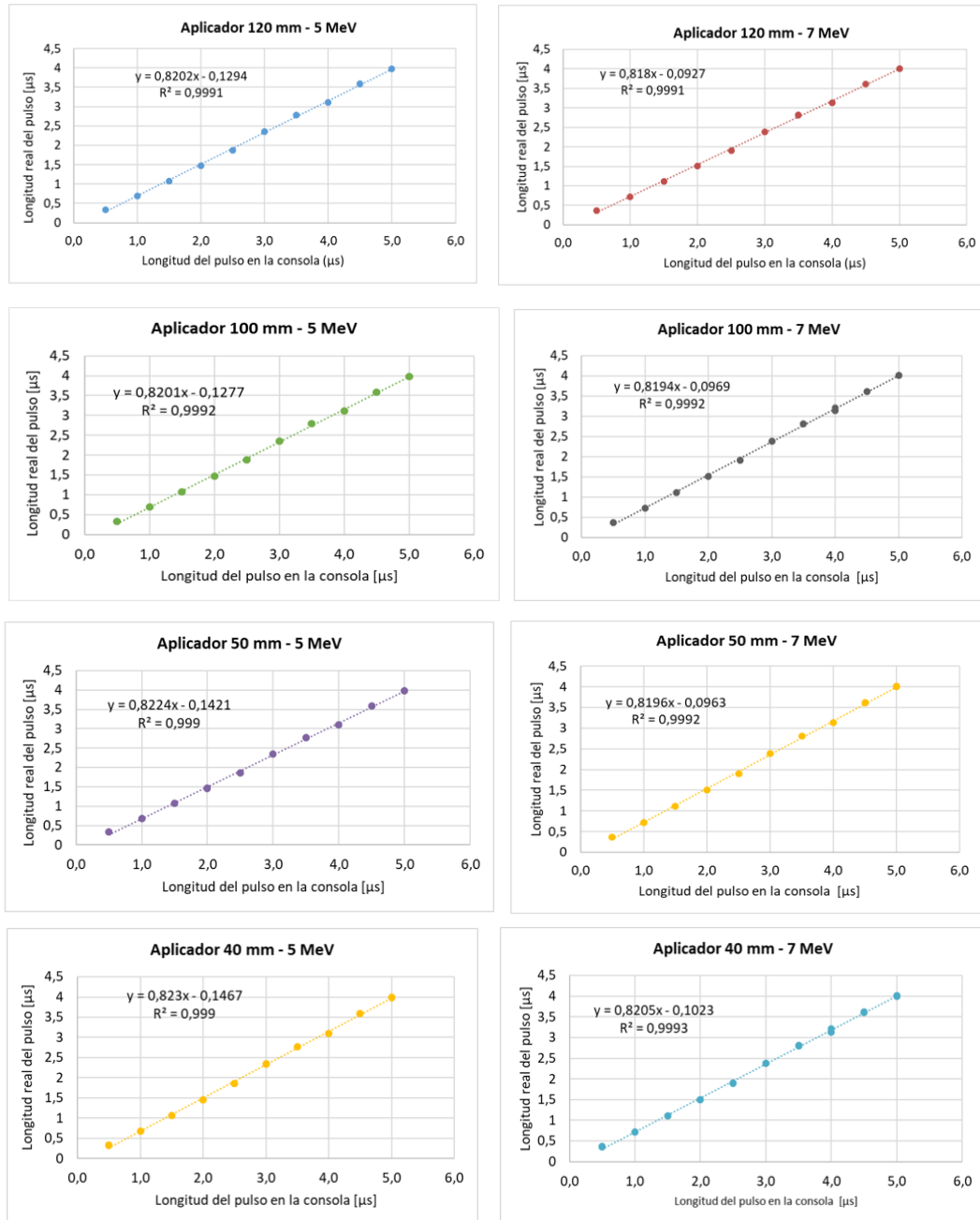


Figura 8.3.0-1: Relación entre la longitud real del pulso y la longitud del pulso en la consola para los aplicadores de (120, 100, 50, 40) mm, a energías de 5 MeV (gráficos a la izquierda) y energías de 7 MeV (gráficos a la derecha) en modo FLASH

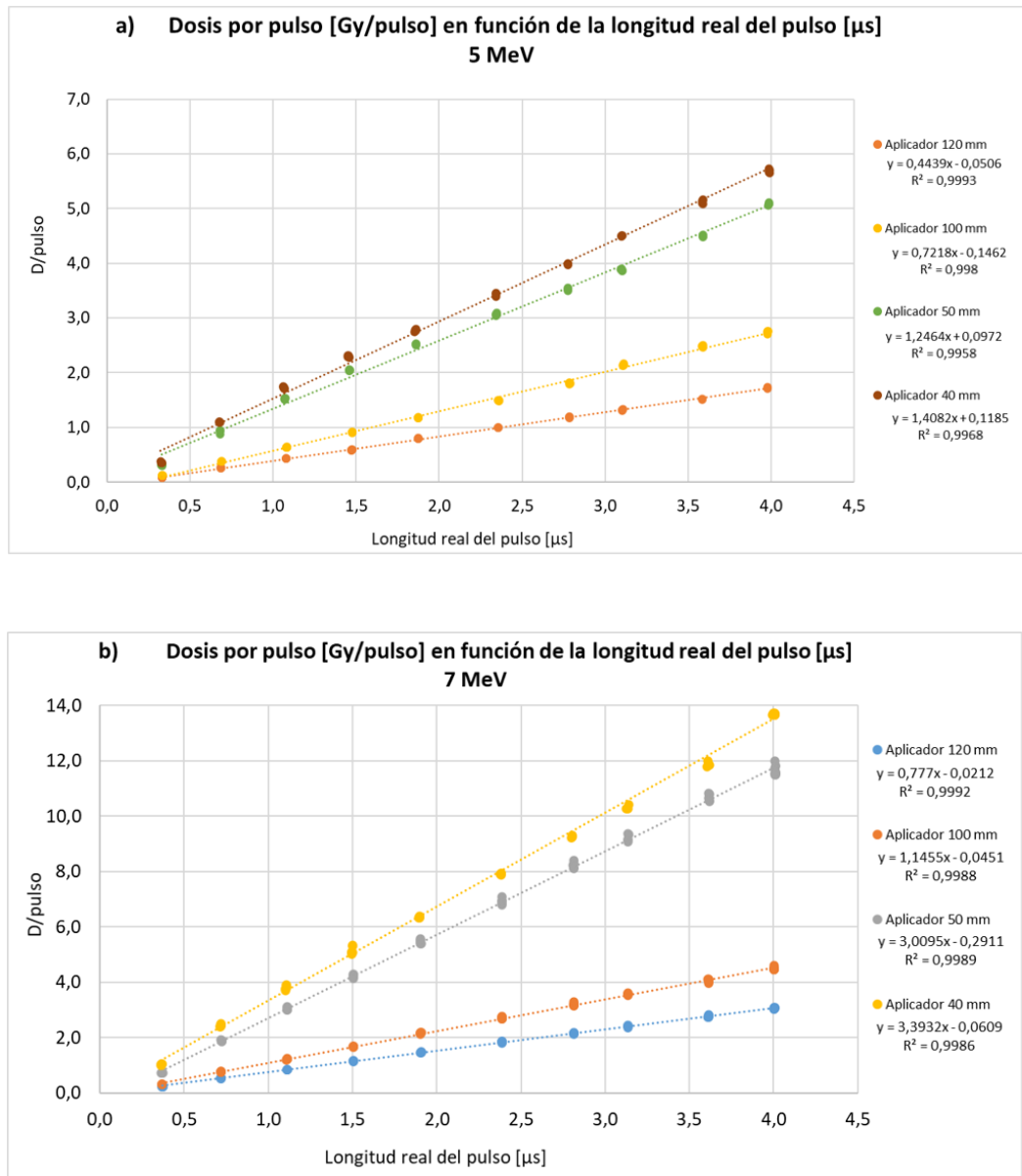


Para caracterizar las propiedades temporales de los haces de electrones de 5 y 7 MeV en modo FLASH, se realizaron mediciones que involucraron la adquisición de 5 pulsos consecutivos. Cada pulso proporcionó un valor para la longitud real del pulso en cada configuración de longitud de pulso establecida en la consola. La variación en la longitud del pulso en la consola se llevó a cabo en el rango de ( $0.5 \mu\text{s}$ ) a ( $5.0 \mu\text{s}$ ), como se ilustra en la Figura (8.3.0-1). En esta figura, se representan las relaciones entre la longitud real del pulso en función de la longitud del pulso en la consola para diferentes aplicadores, con los gráficos de la izquierda correspondientes a la energía de (5 MeV) y los gráficos de la derecha a la energía de (7 MeV).

En la consola, se establecieron valores constantes para ambas energías, específicamente (5.0, 4.5, 4.0, 3.5, 3.0, 2.5, 2.0, 1.5, 1.0 y 0.5) ( $\mu\text{s}$ ). Según los datos registrados en la Figura (8.3.0-1) para el haz de electrones de 5 MeV, se obtuvieron valores aproximados de longitud real del pulso de (3.98, 3.59, 3.11, 2.78, 2.36, 1.87, 1.47, 1.08, 0.69 y 0.33) ( $\mu\text{s}$ ), respectivamente, para cada configuración de longitud de pulso en la consola, manteniendo el orden mencionado. Es importante notar que estos valores se mantuvieron constantes día tras día, como se confirma en los gráficos de la Figura 23, donde se utilizó un aplicador diferente cada día.

Por otro lado, para la energía de (7 MeV) (gráficos de la derecha), se obtuvieron valores de longitud real del pulso de aproximadamente (4.0, 3.61, 3.15, 2.81, 2.39, 1.91, 1.51, 1.11, 0.72 y 0.37) ( $\mu\text{s}$ ), respectivamente. Se observa que los valores de la longitud real del pulso fueron ligeramente más altos para la energía de (7 MeV). Además, el gráfico muestra una relación lineal y proporcionalmente constante entre los valores de la longitud real del pulso ( $\mu\text{s}$ ) y la longitud del pulso en la consola ( $\mu\text{s}$ ). A pesar de que los valores de la longitud real del pulso son consistentemente más bajos que los valores fijos de la longitud del pulso en la consola, esta relación se mantuvo constante a medida que la longitud del pulso en la consola disminuyó de ( $5.0 \mu\text{s}$ ) a ( $0.5 \mu\text{s}$ ).

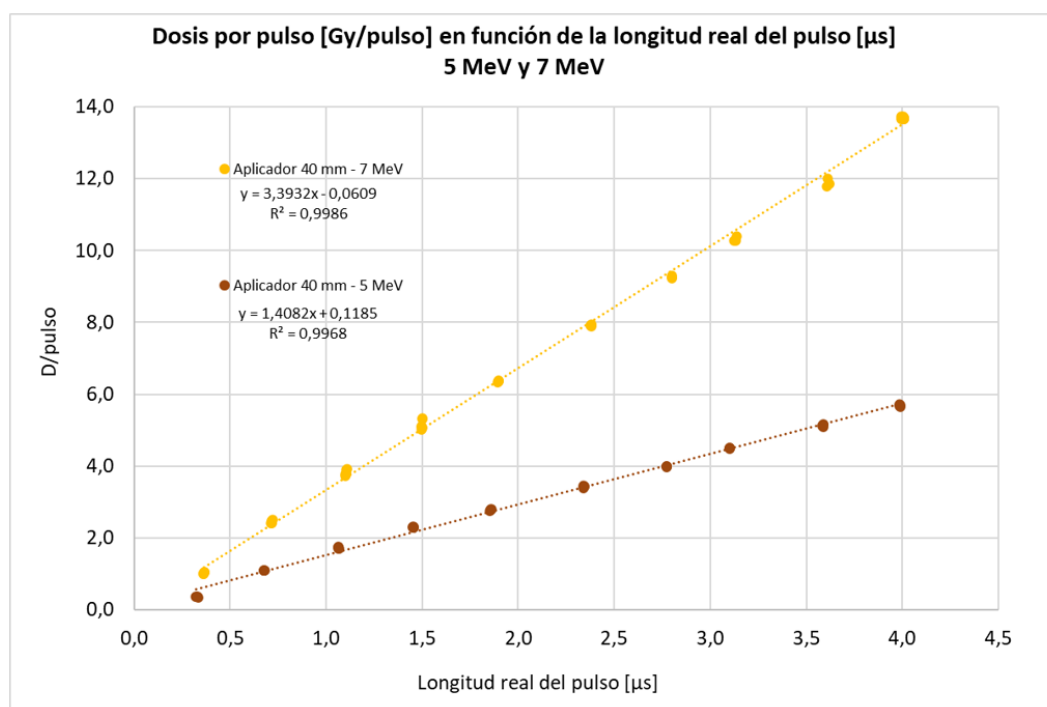
## 8.4. Dosis por pulso ( $Gy/pulso$ ) en función de la longitud real del pulso ( $\mu s$ )



**Figura 8.4.0-1:** Relación entre dosis por pulso ( $Gy/pulso$ ) y duración real del pulso ( $\mu s$ ) para aplicadores de 120, 100, 50 y 40 mm, a energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV para un haz de electrones en modo FLASH

En la Figura 8.4.0-1, se presenta la dosis por pulso ( $D/pulso$ ) en relación con la duración real del pulso para el modo de irradiación FLASH. El gráfico a) muestra esta relación para una energía de haz de electrones de 5 MeV, considerando diferentes aplicadores: 120 mm

(línea naranja), 100 mm (línea amarilla), 50 mm (línea verde) y 40 mm (línea roja). De manera similar, la gráfica b) presenta las relaciones para una energía de 7 MeV, con cada aplicador especificado en el gráfico. Ambos gráficos exhiben un comportamiento lineal entre  $D/pulso$  y la duración real del pulso para todos los aplicadores. Se observa que a medida que el valor de la duración real del pulso aumenta,  $D/pulso$  también aumenta, lo que indica una relación directa entre estos dos parámetros. Además, se destaca que esta relación se vuelve más pronunciada cuando el diámetro del aplicador es menor; es decir, a medida que la distancia a la fuente disminuye, el valor de  $D/pulso$  aumenta. Este hallazgo sugiere que la distancia a la fuente tiene un impacto significativo en la dosis por pulso, a pesar de la presencia del aplicador, lo que indica que el haz sigue siendo significativamente divergente. Se observa una pendiente más pronunciada en las líneas correspondientes a los datos tomados con el aplicador de 40 mm en ambos gráficos, mientras que se registra una pendiente más suave para los datos proporcionados con el aplicador de 120 mm.

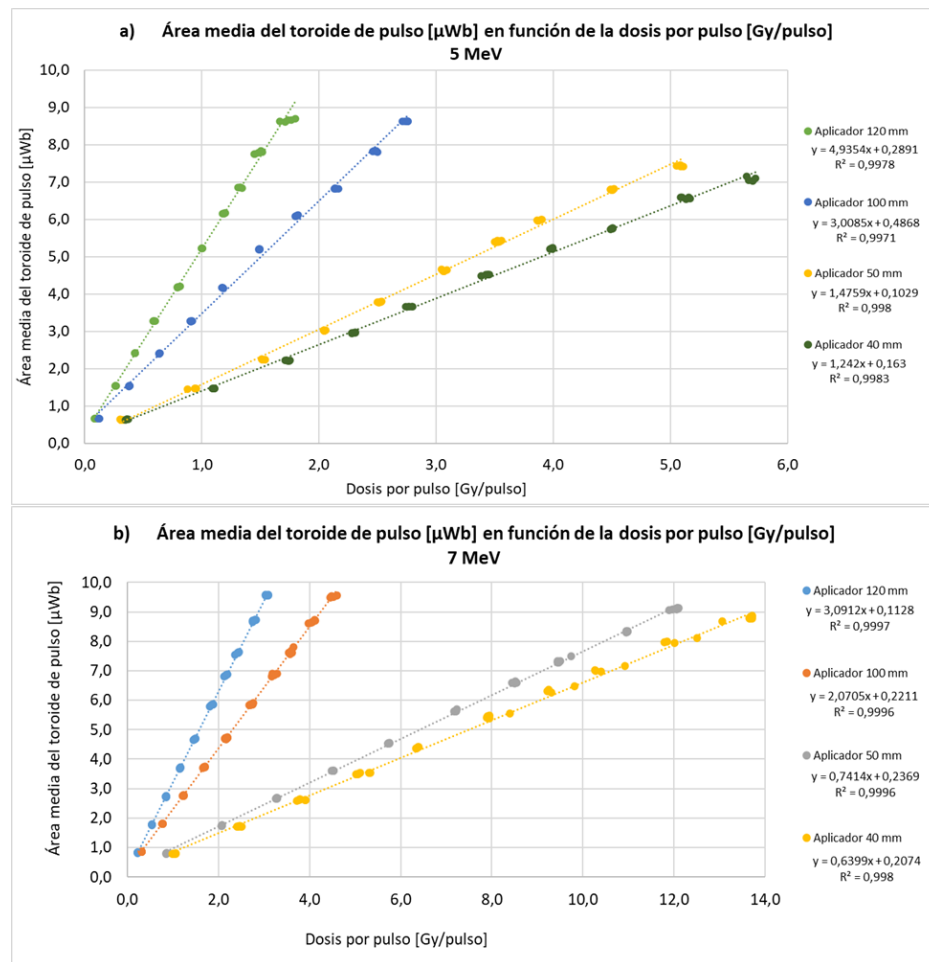


**Figura 8.4.0-2:** Representación de la relación entre dosis por pulso [Gy/pulso] y duración real del pulso [μs] para el aplicador de 40 mm, considerando las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV en un haz de electrones bajo el modo FLASH

La Figura 8.4.0-2, se analiza el impacto de la energía en la relación entre la dosis por pulso ( $D/pulso$ ) y la duración real del pulso. Se observa que bajo condiciones constantes como el aplicador y la duración real del pulso, variar la energía resulta en valores significativamente más altos para esta relación a una energía de 7 MeV (línea amarilla). Esto indica que un aumento en la energía lleva a valores más altos de la relación  $D/pulso$ , lo cual se explica por

la optimización del sistema realizada por el constructor para un haz de 7 MeV.

## 8.5. Área promedio del toroide de pulso [ $\mu\text{Wb}$ ] en función de la dosis por pulso ( $\text{Gy}/\text{pulso}$ )

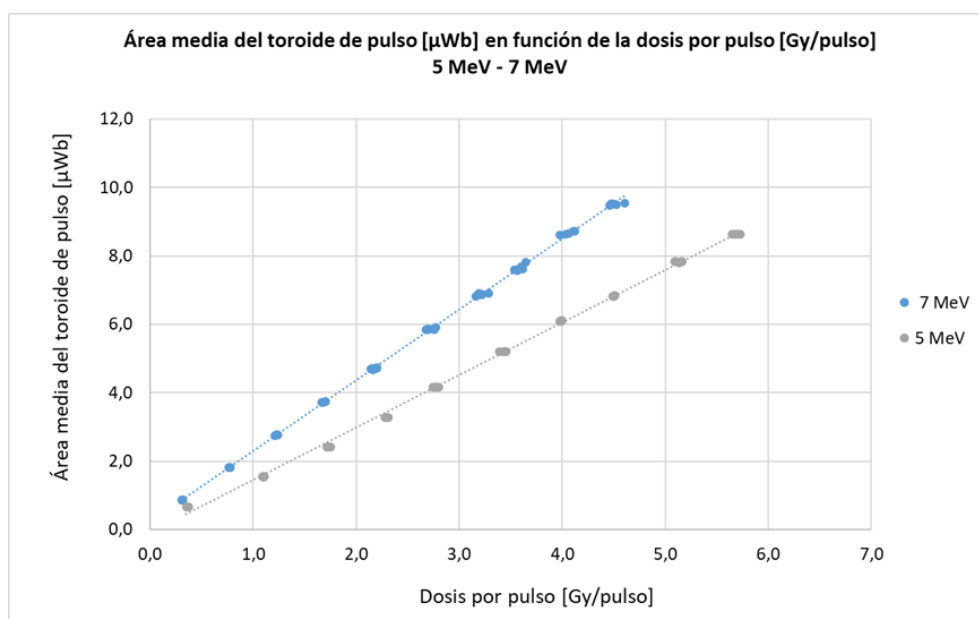


**Figura 8.5.0-1:** Representación de la relación entre el área promedio del toroide de pulso [ $\mu\text{Wb}$ ] en función de la dosis por pulso [ $\text{Gy}/\text{pulso}$ ] para diferentes aplicadores, considerando las energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV en un haz de electrones bajo el modo FLASH

En la Figura 8.5.0-1, se presenta el área promedio del toroide de pulso [ $\mu\text{Wb}$ ] en función de la dosis por pulso ( $\text{Gy}/\text{pulso}$ ) para energías de 5 MeV (Gráfico A) y 7 MeV (Gráfico B) en el modo de irradiación FLASH. Al analizar las líneas en ambos gráficos se revela una relación lineal entre las dos variables, donde el área promedio del toroide de pulso [ $\mu\text{Wb}$ ] aumenta a medida que la dosis por pulso ( $\text{Gy}/\text{pulso}$ ) aumenta. Cabe destacar que la medición de la

corriente del haz en ElectronFlash se realiza utilizando toroides, y sus corrientes se registran en el osciloscopio en  $\mu\text{Wb}$ , equivalente a  $[\text{V}\cdot\text{s}]$ .

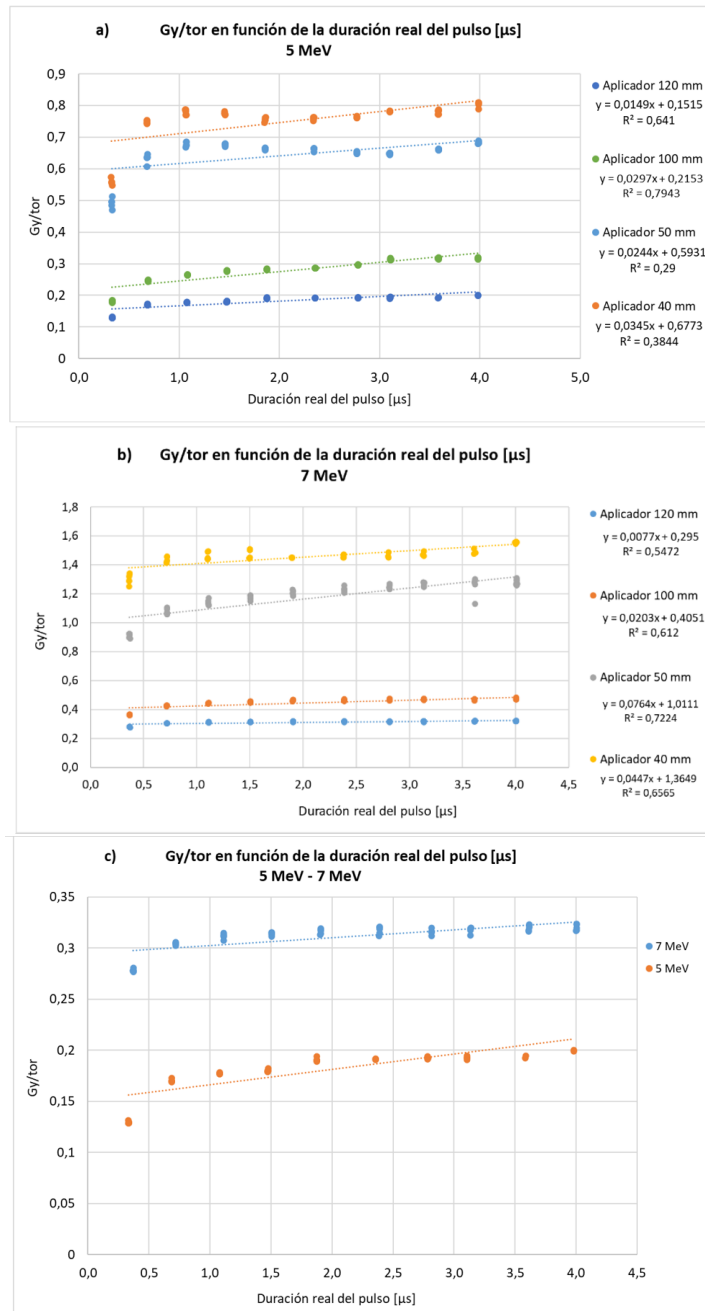
Además, al comparar el comportamiento de las curvas proporcionadas por cada aplicador, se ilustra la necesidad de realizar una calibración de  $UM$  para cada configuración, ya que la dosis absorbida obviamente se ve afectada por la configuración, mientras que la señal del toroide, situada dentro de la máquina, refleja solo la salida del acelerador y es independiente de la configuración implementada aguas abajo. Por lo tanto, se confirma el efecto del aplicador en la relación entre el área promedio del toroide de pulso  $[\mu\text{Wb}]$  y la dosis por pulso  $[\text{Gy}/\text{Pulso}]$ .



**Figura 8.5.0-2:** Representación de la relación entre el área promedio del toroide de pulso ( $\mu\text{Wb}$ ) como función de la dosis por pulso ( $\text{Gy}/\text{pulso}$ ) para el aplicador de 100 mm, considerando energías de: 5 MeV (línea gris) y 7 MeV (línea azul) en el modo FLASH

En la Figura (8.5.0-2) se analiza en detalle la relación entre el área promedio del toroide de pulso  $[\mu\text{Wb}]$  y dosis por pulso  $[\text{Gy}/\text{pulso}]$  para el aplicador de 100 mm. Se destaca un notable aumento en esta relación al usar una energía de 7 MeV en comparación con 5 MeV. Este aumento no se esperaba y puede atribuirse a una dispersión del haz diferente entre la ventana de salida y el punto de detección para los dos haces. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para la aplicación práctica del sistema de monitoreo, requiriendo una calibración específica de la energía.

## 8.6. $Gy/tor$ como función de la duración real del pulso ( $\mu s$ )



**Figura 8.6.0-1:** Relación entre  $Gy/tor$  como función de la duración real del pulso ( $\mu s$ ) para diferentes aplicadores, considerando energías de: a) 5 MeV y b) 7 MeV  
 c) Relación entre  $Gy/tor$  como función de la duración real del pulso [ $\mu s$ ] para el aplicador de 120 mm para ambas energías

En la radioterapia convencional, la dosis de radiación administrada a un paciente se mide en Gray ( $Gy$ ), que es la unidad de medida de la dosis absorbida, definida como la cantidad de energía ionizante absorbida por unidad de masa de tejido ( $1Gy = 1Joule/kg$ ). Esta dosis se controla mediante unidades de monitorización ( $Gy/UM$ ), que son una medida práctica utilizada en los aceleradores lineales clínicos para cuantificar la cantidad de radiación entregada. En la radioterapia convencional, la dosis entregada por unidad de monitorización ( $Gy/UM$ ) es una medida de la eficiencia del sistema de administración de la dosis. Esta relación permite ajustar el número de  $UM$  necesarios para entregar la dosis prescrita al paciente. Las unidades de monitorización ( $UM$ ) se calibran utilizando cámaras de ionización, que registran la cantidad de radiación entregada en términos de carga eléctrica generada por la ionización del aire dentro de la cámara.

En el contexto de la radioterapia Flash, que utiliza haces de electrones de ultra alta dosis administrados en fracciones de segundo, la monitorización de la dosis requiere un sistema capaz de registrar estos pulsos extremadamente rápidos. El sistema ElectronFlash sustituye las cámaras de ionización por un transformador toroidal de corriente de haz de Bergoz, que mide el campo magnético generado por el haz de electrones y lo convierte en un voltaje que puede ser registrado por un osciloscopio de alta resolución temporal.

La unidad “tor” en el sistema ElectronFlash se refiere al valor del área bajo la curva del voltaje del toroide mostrado en el osciloscopio, expresado en microWeber ( $\mu Wb$ ). El Weber ( $Wb$ ) es una unidad de flujo magnético en el Sistema Internacional de Unidades (SI), y  $1\mu Wb$  es equivalente a  $1V \cdot \mu s$ . Esta medida es proporcional a la dosis por pulso de electrones entregada, pero no es directamente comparable con las unidades de monitorización  $UM$  utilizadas en la radioterapia convencional, ya que el toroide y la cámara de ionización miden diferentes cantidades físicas.

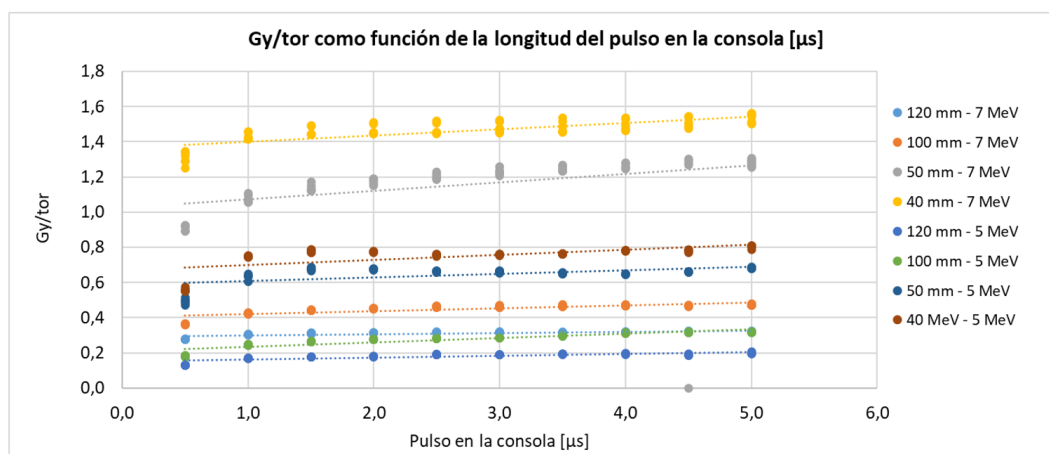
Es importante subrayar que aunque tanto  $Gy/UM$  como  $Gy/tor$  se utilizan para medir la dosis de radiación, representan diferentes formas de monitorización debido a las distintas tecnologías empleadas. En la radioterapia convencional, las  $Gy/UM$  se basan en la ionización del aire, mientras que las  $Gy/tor$  se basan en el flujo magnético generado por el haz de electrones en el sistema ElectronFlash.

Las unidades de monitorización en las dos modalidades no son directamente comparables. La unidad “tor” proporciona una medida precisa de la dosis por pulso en el sistema Flash, lo cual es crucial para la entrega segura y eficaz de radioterapia a tasas de dosis ultra altas.

En la Figura (8.6.0-1), se presenta la relación de  $Gy/tor$  como función de la duración real del pulso para energías de 5 MeV y 7 MeV. Es digno de destacar que el valor de las unidades  $Gy/tor$  debería teóricamente permanecer constante a lo largo de los valores

de la duración real del pulso. Sin embargo, al examinar más de cerca el comportamiento de esta relación para cada aplicador, se observa que los valores de *Gy/tor* son significativamente [incompletado] al utilizar longitudes de pulso más cortas, como se evidencia en los gráficos a) y b). Este comportamiento, observado con ambas energías y ambos aplicadores (significando en un rango más amplio de dosis por pulso), es inesperado y requiere una investigación más detallada.

## 8.7. *Gy/tor* como función de la duración del pulso en la consola ( $\mu\text{s}$ )



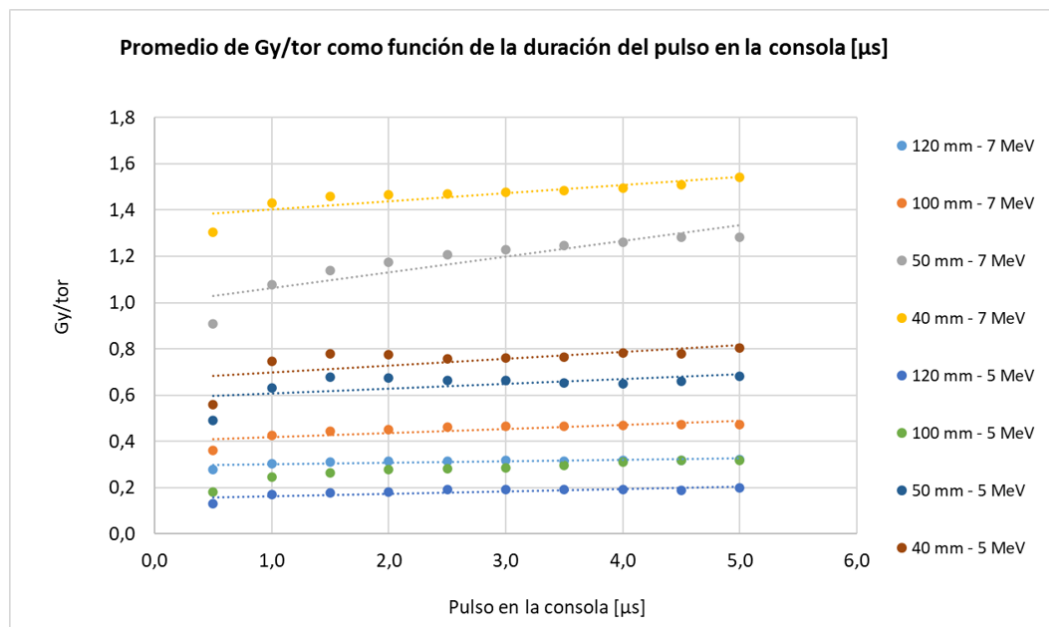
**Figura 8.7.0-1:** Relación entre *Gy/tor* como función del pulso de la consola ( $\mu\text{s}$ ) para todos los aplicadores para energías de 5 y 7 MeV

La Figura 8.7.0-1 ilustra la relación entre el *Gy/tor* promedio y la duración del pulso de la consola ( $\mu\text{s}$ ) en todos los aplicadores para energías de 5 y 7 MeV. Es importante destacar una tendencia consistente donde los aplicadores de 40 mm y 50 mm exhiben valores de *Gy/tor* promedio más altos en comparación con otros, independientemente de la energía. Además, al examinar el impacto de la variación de energía manteniendo constante el aplicador, surge un hallazgo significativo: la energía de 7 MeV produce consistentemente valores de *Gy/tor* más altos. Esta observación subraya la influencia directa de la energía en la relación entre *Gy/tor* y duración del pulso de la consola.

La representación gráfica del *Gy/tor* promedio como función de la duración del pulso de la consola no solo ofrece insights cuantitativos, sino que también destaca la estabilidad asociada con esta métrica. Esta estabilidad reafirma el papel crítico de la energía en la formación de la relación entre *Gy/tor* y duración del pulso de la consola, proporcionando información valiosa para optimizar los parámetros de irradiación.



## 8.8. Promedio de $Gy/tor$ como función de la duración del pulso en la consola [ $\mu s$ ]



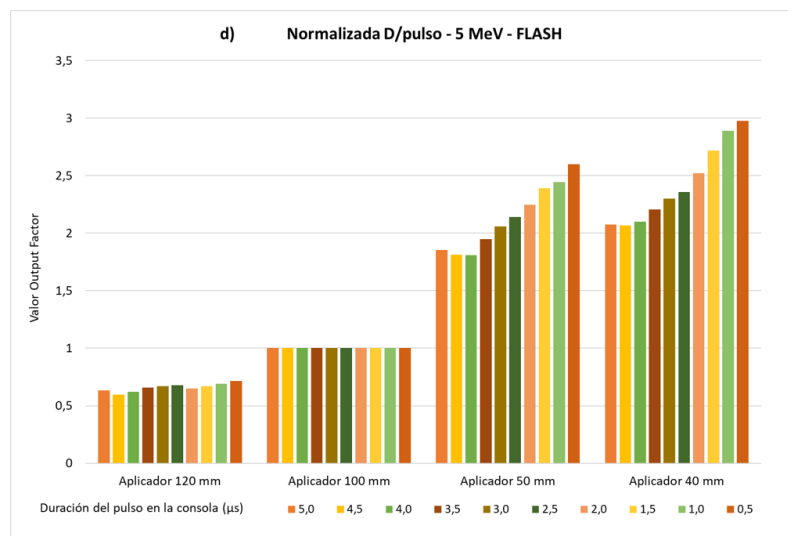
**Figura 8.8.0-1:** Promedio de  $Gy/tor$  como función de la duración del pulso en la consola [ $\mu s$ ] para todos los aplicadores para las energías de 5 y 7 MeV

La Figura 8.8.0-1 ofrece una perspectiva detallada del promedio de  $Gy/tor$  en relación con la duración del pulso en la consola [ $\mu s$ ]. Se destaca que, a medida que aumenta la duración del pulso en la consola, el promedio de  $Gy/tor$  exhibe una tendencia a mantenerse constante. Es importante resaltar que, para una misma energía, los aplicadores de 40 y 50 mm muestran consistentemente valores promedio más elevados de  $Gy/tor$ .

Al mantener constante un aplicador y variar la energía, surge una observación significativa: la energía de 7 MeV genera valores notablemente superiores de  $Gy/tor$ . Esta variación en los valores de  $Gy/tor$  resalta la influencia directa de la energía en esta relación específica.

La representación gráfica del promedio de  $Gy/tor$  en función de la duración del pulso en la consola no solo proporciona una visión cuantitativa sino también resalta la mayor estabilidad asociada con esta medida. Esta estabilidad refuerza la relevancia crítica de la energía al influir en la relación entre  $Gy/tor$  y la duración del pulso en la consola, ofreciendo ideas valiosas para la comprensión y optimización de los parámetros de irradiación.





**Figura 8.9.0-1:** Variación del factor de salida bajo diferentes condiciones y energías:  
a) Factor de salida normalizado a ( $Gy/UM$ ) para una energía de 7 MeV.  
b) Factor de salida normalizado a D/pulso para una energía de 7 MeV.  
c) Factor de salida normalizado a ( $Gy/UM$ ) para una energía de 5 MeV.  
d) Factor de salida normalizado a D/pulso para una energía de 5 MeV.

En la Figura (8.9.0-1), se presenta la variación de los *output factors*, definidos aquí como la dosis para un aplicador dado dividido por la dosis para el aplicador de 100 mm de diámetro, para las energías de 5 y 7 MeV. El eje x muestra la “Duración del pulso en la consola ( $\mu s$ )” y está dividido según diferentes aplicadores: 120 mm, 100 mm, 50 mm y 40 mm.

Los gráficos a) y b) muestran datos para una energía de 7 MeV. El gráfico a) se normalizó utilizando el valor de ( $Gy/UM$ ) obtenido del aplicador de 100 mm, mientras que el gráfico b) se normalizó con el valor de D/pulso del mismo aplicador. De manera similar, los gráficos c) y d) muestran datos para una energía de 5 MeV. El gráfico c) se normalizó con el valor de ( $Gy/UM$ ) obtenido del aplicador de 100 mm, y el gráfico d) se normalizó con el valor de D/pulso del aplicador de 100 mm. Esta normalización proporciona una base consistente para la comparación, permitiendo una evaluación más precisa de las diferencias observadas.

En la gráfica a), para un haz de 7 MeV, se observa que el factor de salida para el aplicador de 120 mm se mantiene consistente alrededor de 0.7 con una ligera variación en el pulso de 0.5  $\mu s$ . Para el aplicador de 100 mm, el factor de salida se mantiene alrededor de 1.0. En el caso del aplicador de 50 mm, el factor de salida varía entre un rango de 2.5 a 3.0. Para el aplicador de 40 mm, el factor de salida muestra valores superiores a 3.0.

En la gráfica b), se observa un comportamiento consistente en los factores de salida: aproximadamente 0.7 para el aplicador de 120 mm, alrededor de 1.0 para el aplicador de 100 mm,

valores superiores a 2.5 para el aplicador de 50 mm, y valores entre 2.5 y superiores a 3.0 para el aplicador de 40 mm, como se observa especialmente con el pulso de  $0.5 \mu\text{s}$ .

La gráfica c), muestra el factor de salida normalizado ( $Gy/UM$ ) para un haz de 5 MeV. Se observa que el factor de salida para el aplicador de 120 mm se mantiene consistente alrededor de 0.5 para todas las duraciones del pulso, mientras que para el aplicador de 100 mm se mantiene alrededor de 1.0. Para el aplicador de 50 mm, el factor de salida varía entre 2.0 y valores superiores a 2.5, generalmente aumentando con la disminución de la duración del pulso. Para el aplicador de 40 mm, el factor de salida muestra una tendencia creciente con la disminución de la duración del pulso, alcanzando valores superiores a 3.0.

Comportamiento similar se evidencia en la gráfica d) normalizada con la ( $D/\text{pulso}$ ) para un haz de 5 MeV. Se tiene un valor de aproximadamente 0.7 para el aplicador de 120 mm, 1.0 para el aplicador de 100 mm. Sin embargo, para el aplicador de 50 mm, el factor de salida varía entre 1.5 y 2.5, mostrando un aumento con la disminución de la duración del pulso, especialmente en el pulso de  $0.5 \mu\text{s}$ . Para el aplicador de 40 mm, el factor de salida muestra una tendencia creciente con la disminución de la duración del pulso, alcanzando valores entre 2.0 y 3.0.

Se observa que, para los aplicadores de 120 mm y 100 mm, el valor del factor de salida se mantiene relativamente bajo y constante a medida que varía la duración del pulso en la consola, lo que sugiere una distribución de la radiación más amplia, como consecuencia, puede ser beneficioso para tratamientos donde se necesita cubrir una mayor área con una dosis uniforme.

Los aplicadores más pequeños (40 mm y 50 mm) presentan valores más altos de output factor. Esto indica que, a menor tamaño del aplicador, se logra una mayor concentración de dosis por unidad de monitor.

## 9 Conclusiones

En esta investigación, presentamos una meticulosa caracterización de los parámetros de los electrones en los pulsos generados por el acelerador lineal conocido como Electron-Flash, ubicado en las instalaciones del Institut Curie en Francia, tanto en modos convencionales como FLASH. Las mediciones realizadas en los modos CONV y FLASH resaltan la influencia primaria de la energía del haz en la penetración de los electrones, enfatizando la importancia de considerar este factor al diseñar protocolos de irradiación. La disminución proporcional en las profundidades  $R_{100}$ ,  $R_{90}$ , y  $R_{50}$  con la energía reducida proporciona valiosas bases empíricas.

La comparación entre la Curva de Dosis Profundidad Porcentual en FLASH y CONV enfatiza que el modo CONV exhibe una dosis superficial más alta, implicando adaptaciones potenciales para una dosificación efectiva. Sin embargo, es importante subrayar que algunos resultados no permiten una comparación estricta con el modo convencional debido a los diferentes protocolos o maneras de medir la dosis en radioterapia CONV y FLASH.

Con respecto a la dosis por pulso, el rendimiento consistentemente superior con el aplicador de 40 mm muestra la posibilidad de utilizar diferentes aplicadores para ajustar la dosis por pulso manteniendo constante la longitud del pulso (que fue precisamente el punto cuando se diseñaron estos diferentes aplicadores). La marcada dependencia de la energía en la dosis por pulso con respecto a la duración del pulso destaca la necesidad de ajustar cuidadosamente estos parámetros para lograr resultados óptimos. Además, el análisis del área media del toroide del pulso revela una relación lineal con la dosis por pulso, pero no una relación estrictamente proporcional como se esperaba. El aumento en la relación entre el área media del toroide del pulso y la dosis por pulso al usar una energía de 7 MeV sugiere que la elección de la energía es notable en la magnitud del área del toroide, pero desafortunadamente la relación de la señal del toroide en las dos energías no es representativa de la relación de dosis, como lo ilustran los dos diferentes factores de calibración ( $Gy/\mu Wb$ ) que se calcularon en las dos energías. La relación  $Gy/tor$  en relación con la duración real del pulso muestra patrones específicos que definitivamente necesitan más investigaciones. La robustez y consistencia del sistema se confirman razonablemente por los resultados de las mediciones, pero también muestran dependencias inesperadas.

El conocimiento de estos puntos de atención es crucial para la estabilidad y reproducibilidad

de los experimentos radiobiológicos preclínicos realizados en las avanzadas instalaciones del Institut Curie en Orsay, Francia. Para futuras investigaciones en dosimetría de radioterapia FLASH, se sugiere una mayor exploración de la variabilidad de la distribución de dosis en tejidos profundos y superficiales con diferentes energías y configuraciones de aplicadores. Además, investigar la influencia específica de la duración del pulso en la estabilidad y consistencia de la dosificación sería esencial para una mejor comprensión de la temporalidad del haz de electrones. Se propone también explorar las implicaciones clínicas de los patrones observados en la dosis por pulso y el área media del toroide del pulso, considerando cómo estos factores pueden afectar la respuesta biológica en tejidos específicos. El análisis detallado de varios parámetros en la dosimetría de radioterapia FLASH proporciona valiosas ideas para la planificación precisa y la administración efectiva de tratamientos futuros. La consideración cuidadosa de la energía del haz, el tamaño del aplicador y la duración del pulso surge como un aspecto crucial.

# Bibliografía

1. Berry, R. J., Hall, E. J., Forster, D. W., Storr, T. H., & Goodman, M. J. (1969). Survival of mammalian cells exposed to x rays at ultra-high dose-rates. *The British journal of radiology*, 42(494), 102-107.
2. Hochhaus, A., Druker, B., Sawyers, C., Guilhot, F., Schiffer, C. A., Cortes, J., ... & Kantarjian, H. M. (2008). Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- $\alpha$  treatment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 111(3), 1039-1043.
3. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209- 249.
4. Instituto Nacional de Cancerología (INC). (2022). Anuario estadístico. Bogotá, D. C., 19(1).
5. Favaudon, V., Fouillade, C., & Vozenin, M. C. (2015). La radiothérapie FLASH pour épargner les tissus sains. *médecine/sciences*, 31(2), 121-123.
6. Meijer, T. W., Kaanders, J. H., Span, P. N., & Bussink, J. (2012). Targeting hypoxia, HIF-1, and tumor glucose metabolism to improve radiotherapy efficacy. *Clinical cancer research*, 18(20), 5585-5594.
7. Wu, Y., Zhu, K., Zhang, X., Du, W., Song, J., & Yang, H. (2023). Emerging Plasmonic Nanoparticles and Their Assemblies for Cancer Radiotherapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 114710.
8. Ponette, C. Le Péchoux, E. Deniaud-Alexandre, M. Fernet, N. Giocanti, H. Tourbez, V. Favaudon, V. (2000). Hyperfast, early cell response to ionizing radiation. *International journal of radiation biology*, 76(9), 1233-1243.
9. Fernet, V. Ponette, E. Deniaud-Alexandre, J. Méniissier De-Murcia, G. De Murcia, N. Giocanti, F. Megnin-Chanet, V. Favaudon, M. (2000). Poly (ADP-ribose) polymerase, a major determinant of early cell response to ionizing radiation. *International journal of radiation biology*, 76(12), 1621-1629.

- 
10. Sharplin, J., & Franko, A. J. (1989). A quantitative histological study of strain-dependent differences in the effects of irradiation on mouse lung during the early phase. *Radiation research*, 119(1), 1-14.
  11. Favaudon, V., Fouillade, C., & Vozenin, M. C. (2015). Radiothérapie « flash » à très haut débit de dose: Un moyen d'augmenter l'indice thérapeutique par minimisation des dommages aux tissus sains?. *Cancer/Radiothérapie*, 19(6-7), 526-531.
  12. Fouillade, C., Favaudon, V., Vozenin, M. C., Romeo, P. H., Bourhis, J., Verrelle, P., ... & Dutreix, M. (2017). Les promesses du haut débit de dose en radiothérapie. *Bulletin du Cancer*, 104(4), 380-384.
  13. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4), 778-789.
  14. Chhikara, B. S., & Parang, K. (2023). Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. *Chemical Biology Letters*, 10(1), 451-451.
  15. Globacan 2020, [En línea]. Available:<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf> [Último acceso: 02 01 2023].
  16. Chandra, R. A., Keane, F. K., Voncken, F. E., & Thomas, C. R. (2021). Contemporary radiotherapy: present and future. *The Lancet*, 398(10295), 171-184.
  17. Citrin, D. E. (2017). Recent developments in radiotherapy. *New England journal of medicine*, 377(11), 1065-1075.
  18. Abbas, Z., & Rehman, S. (2018). An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasia*, 1, 139-157.
  19. Ojha, S., Bhusan Singh, R., Shukla, A., Chadha, H., & Mishra, S. (2024). Micro and Nano Robotics-assisted Targeted Drug Delivery, Surgery and Radiotherapy for Cancer Treatment. *Current Cancer Therapy Reviews*, 20(1), 18-25.
  20. Kim, M. M., & Zou, W. (2023). Ultra-high dose rate FLASH radiation therapy for cancer. *Medical Physics*.
  21. De Kruijff, R. M. (2020). FLASH radiotherapy: ultra-high dose rates to spare healthy tissue. *International journal of radiation biology*, 96(4), 419-423.
  22. Bos, A. J. (2011, May). Fundamentals of radiation dosimetry. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1345, No. 1, pp. 5-23). American Institute of Physics.
  23. Brown, B. H., Smallwood, R. H., Barber, D. C., Lawford, P. V., & Hose, D. R. (2017). *Medical Physics and Biomedical Engineering: Medical Science Series*. CRC Press.



24. Serway, R. A., & Jewett, J. W. (2009). *Física para ciencias e ingeniería con física moderna*. Cengage Learning Editores.
25. del Castillo Belmonte, A., Jiménez, C. P., & Palmero, J. R. (2008). El nacimiento de la Física Médica: orígenes y desarrollo en el siglo XX. *Llull: Revista de la Sociedad Española de Historia de las Ciencias y de las Técnicas*, 31(68), 209-220.
26. Koukourakis, I. M., & Koukourakis, M. I. (2021). Combining the past and present to advance immuno-radiotherapy of cancer. *International Reviews of Immunology*, 1- 17.
27. Becquerel, H., & Curie, P. (1901). Action physiologique des rayons du radium. *Compt. Rend. Acad. Sci*, 132, 1289-1291.
28. Beck, C. (1904). *Rontgen ray diagnosis and therapy*. D. Appleton.
29. Freund, L. (1904). *Elements of general radio-therapy for practitioners*. Rebman.
30. Reseña Histórica. (2020). Recuperado 7 de abril de 2022, de <https://www.cancer.gov.co/somos-inc/nuestra-institucion/resena-historica>.
31. Pinillos, L., Pinto, J. A., & Sarria, G. (2017). History of the development of radiotherapy in Latin America. *ecancermedicalsecience*, 11.
32. Instituto Nacional de Cancerología. (2021). Anuario Estadístico 2021. Recuperado 20 mayo de 2023, de <https://cancer.micrositios.us/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2021>.
33. Ministerio de Salud y Protección Social. (2022). Anuario Estadístico 2022. Instituto Nacional de Cancerología. Recuperado 15 de diciembre de 2023, de: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2022>.
34. Dewey, D. L., & Boag, J. W. (1959). Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. *Nature*, 183, 1450-1451.
35. Mayles, P., Nahum, A., & Rosenwald, J. C. (Eds.). (2007). *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press.
36. Boyer, A. L., Goitein, M., Lomax, A. J., & Pedroni, E. S. (2002). Radiation in the treatment of cancer. *Physics Today*, 55(9), 34-36.
37. Attix, F. H. (2008). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons.

- 
38. Party, I. W., Thwaites, D. I., DuSautoy, A. R., Jordan, T., McEwen, M. R., Nisbet, A., ... & Pitchford, W. G. (2003). The IPEM code of practice for electron dosimetry for radiotherapy beams of initial energy from 4 to 25 MeV based on an absorbed dose to water calibration. *Physics in Medicine & Biology*, 48(18), 2929.
  39. Stelzer, H., & Voss, B. (2002). U.S. Patent No. 6,437,513. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
  40. Boag, J. W. (1982). The recombination correction for an ionisation chamber exposed to pulsed radiation in a 'swept beam' technique. I. Theory. *Physics in Medicine & Biology*, 27(2), 201.
  41. Burns, D. T., & McEwen, M. R. (1998). Ion recombination corrections for the NACP parallel-plate chamber in a pulsed electron beam. *Physics in Medicine & Biology*, 43(8), 2033.
  42. Gotz, M., Karsch, L., & Pawelke, J. (2017). A new model for volume recombination in plane-parallel chambers in pulsed fields of high dose-per-pulse. *Physics in Medicine & Biology*, 62(22), 8634.
  43. Brede, H. J., Greif, K. D., Hecker, O., Heeg, P., Heese, J., Jones, D. T. L., ... & Schardt, D. (2006). Absorbed dose to water determination with ionization chamber dosimetry and calorimetry in restricted neutron, photon, proton and heavy-ion radiation fields. *Physics in Medicine & Biology*, 51(15), 3667.
  44. Hohlfeld, K. (1988). The standard DIN 6800: Procedures for absorbed dose determination in radiology by the ionization method. In *Dosimetry in radiotherapy*.
  45. Musolino, S. V. (2001). Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water; technical reports series No. 398.
  46. Karsch, L., & Pawelke, J. (2014). Theoretische Untersuchung der Sättigungskorrektur von Ionisationskammern in gepulsten Strahlungsfeldern bei beliebiger Pulsdauer. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 24(3), 201-210.
  47. Rossomme, S., Horn, J., Brons, S., Jakel, O., Mairani, A., Ciocca, M., ... y Palmans, H. (2017). Factor de corrección de recombinación iónica en haces de iones de luz barridos para la medición de dosis absoluta utilizando cámaras de ionización plano-paralelas. *Física en Medicina y Biología*, 62(13), 5365.
  48. Bourhis, J., Montay-Gruel, P., Jorge, P. G., Bailat, C., Petit, B., Ollivier, J., ... & Vozenin, M. C. (2019). Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?. *Radiotherapy and oncology*, 139, 11-17.

49. Dewey, D. L., & Boag, J. W. (1959). Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation. *Nature*, 183(4673), 1450-1451.
50. Dewey, D. L., & Boag, J. W. (1960). INACTIVATION OF BACTERIA BY MEANS OF A SINGLE ELECTRON PULSE. *Zeitschrift fuer Naturforschung (West Germany)* Divided into *Z. Naturforsch., A*, and *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem., Org. Chem., Biochem., Biophys.*, 15.
51. Town, C. D. (1967). Effect of high dose rates on survival of mammalian cells. *Nature*, 215(5103), 847-848.
52. Hendry JH, Moore J V, Hodgson BW, Keene JP. The Constant Low Oxygen Concentration in All the Target Cells for Mouse Tail Radionecrosis. *Radiat Res.* 1982;92(1):172-81.
53. Epp, E. R., Weiss, H., & Santomaso, A. (1968). The oxygen effect in bacterial cells irradiated with high-intensity pulsed electrons. *Radiation research*, 34(2), 320-325.
54. Field, S. B., & Bewley, D. K. (1974). Effects of dose-rate on the radiation response of rat skin. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 26(3), 259-267.
55. Hornsey, S., & Bewley, D. K. (1971). Hypoxia in mouse intestine induced by electron irradiation at high dose-rates. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 19(5), 479-483.
56. Berry, R. J., & Stedeford, J. B. H. (1972). Reproductive survival of mammalian cells after irradiation at ultra-high dose-rates: further observations and their importance for radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 45(531), 171-177.
57. Cygler, J., Klassen, N. V., Ross, C. K., Bichay, T. J., & Raaphorst, G. P. (1994). The survival of aerobic and anoxic human glioma and melanoma cells after irradiation at ultrahigh and clinical dose rates. *Radiation research*, 140(1), 79-84.
58. Nias, A. H. W., Swallow, A. J., Keene, J. P., & Hodgson, B. W. (1970). Survival of HeLa cells from 10 nanosecond pulses of electrons. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 17(6), 595-598.
59. Zackrisson, B., Nyström, U. H., & östbergh, P. (1991). Biological Response, in vitro, to Pulsed High-dose Rate Electrons from a Clinical Accelerator. *Acta Oncologica*, 30(6), 747-751.
60. Vozenin, M. C., Bourhis, J., & Durante, M. (2022). Towards clinical translation of FLASH radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(12), 791-803.

- 
61. Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V., Pouzoulet, F., Sayarath, M., Fouillade, C., ... & Vozenin, M. C. (2014). Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science translational medicine*, 6(245), 245ra93-245ra93.
  62. Montay-Gruel, P., Petersson, K., Jaccard, M., Boivin, G., Germond, J. F., Petit, B., ... & Vozenin, M. C. (2017). Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100 Gy/s. *Radiotherapy and Oncology*, 124(3), 365-369.
  63. Montay-Gruel, P., Bouchet, A., Jaccard, M., Patin, D., Serduc, R., Aim, W., ... & Vozenin, M. C. (2018). X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiotherapy and Oncology*, 129(3), 582-588.
  64. Wilson, J. D., Hammond, E. M., Higgins, G. S., & Petersson, K. (2020). Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold?. *Frontiers in oncology*, 9, 1563.
  65. Simmons, D. A., Lartey, F. M., Schüler, E., Rafat, M., King, G., Kim, A., ... & Loo Jr, B. W. (2019). Reduced cognitive deficits after FLASH irradiation of whole mouse brain are associated with less hippocampal dendritic spine loss and neuroinflammation. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 4-10.
  66. Esplen, N., Mendonca, M. S., & Bazalova-Carter, M. (2020). Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: a topical review. *Physics in Medicine & Biology*, 65(23), 23TR03.
  67. Montay-Gruel, P., Acharya, M. M., Gonçalves Jorge, P., Petit, B., Petridis, I. G., Fuchs, P., ... & Vozenin, M. C. (2021). Hypofractionated FLASH-RT as an effective treatment against glioblastoma that reduces neurocognitive side effects in mice. *Clinical Cancer Research*, 27(3), 775-784.
  68. Chabi, S., Van To, T. H., Leavitt, R., Poglio, S., Jorge, P. G., Jaccard, M., ... & Uzan, B. (2021). Ultra-high-dose-rate FLASH and conventional-dose-rate irradiation differentially affect human acute lymphoblastic leukemia and normal hematopoiesis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 109(3), 819-829.
  69. Vozenin, M. C., De Fornel, P., Petersson, K., Favaudon, V., Jaccard, M., Germond, J. F., ... & Bourhis, J. (2019). The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 25(1), 35-42.

70. Gaide, O., Herrera, F., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Kinj, R., Bailat, C., ... & Bourhis, J. (2022). Comparison of ultra-high versus conventional dose rate radiotherapy in a patient with cutaneous lymphoma. *Radiotherapy and Oncology*, 174, 87-91.
71. Mascia, A. E., Daugherty, E. C., Zhang, Y., Lee, E., Xiao, Z., Sertorio, M., ... & Breneman, J. C. (2023). Proton FLASH radiotherapy for the treatment of symptomatic bone metastases: The FAST-01 nonrandomized trial. *JAMA oncology*, 9(1), 62-69.
72. Bourhis, J., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Gaide, O., Bailat, C., Duclos, F., ... & Vozenin, M. C. (2019). Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*, 139, 18-22.
73. Montay-Gruel P, Acharya MM, Jorge PG, Petit B, Petridis IG, Fuchs P, et al. Hypofractionated FLASH-RT as an effective treatment against glioblastoma that reduces neurocognitive side effects in mice. *Clinical Cancer Research*. 2021;27(3):775-84.
74. Lansonneur, P., Favaudon, V., Heinrich, S., Fouillade, C., Verrelle, P., & De Marzi, L. (2019). Simulation and experimental validation of a prototype electron beam linear accelerator for preclinical studies. *Physica Medica*, 60, 50-57.
75. Jaccard, M., Durán, M. T., Petersson, K., Germond, J. F., Liger, P., Vozenin, M. C., ... & Bailat, C. (2018). High dose-per-pulse electron beam dosimetry: commissioning of the Oriatron eRT6 prototype linear accelerator for preclinical use. *Medical physics*, 45(2), 863-874.
76. Petersson, K., Jaccard, M., Germond, J. F., Buchillier, T., Bochud, F., Bourhis, J., ... & Bailat, C. (2017). High dose-per-pulse electron beam dosimetry-a model to correct for the ion recombination in the Advanced Markus ionization chamber. *Medical physics*, 44(3), 1157-1167.
77. Schüler, E., Trovati, S., King, G., Lartey, F., Rafat, M., Villegas, M., ... & Maxim, P. G. (2017). Experimental platform for ultra-high dose rate FLASH irradiation of small animals using a clinical linear accelerator. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 97(1), 195-203.
78. Lempart, M., Blad, B., Adrian, G., Bäck, S., Knöös, T., Ceberg, C., & Petersson, K. (2019). Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 40-45.
79. Rahman, M., Ashraf, M. R., Zhang, R., Bruza, P., Dexter, C. A., Thompson, L., ... & Gladstone, D. J. (2021). Electron FLASH delivery at treatment room isocenter for efficient reversible conversion of a clinical LINAC. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 110(3), 872-882.

- 
80. Felici, G., Barca, P., Barone, S., Bortoli, E., Borgheresi, R., De Stefano, S., ... & Di Martino, F. (2020). Transforming an IORT linac into a FLASH research machine: procedure and dosimetric characterization. *Frontiers in Physics*, 8, 374.
  81. Di Martino, F., Barca, P., Barone, S., Bortoli, E., Borgheresi, R., De Stefano, S., ... & Felici, G. (2020). FLASH radiotherapy with electrons: issues related to the production, monitoring, and dosimetric characterization of the beam. *Frontiers in Physics*, 8, 570697.
  82. Giuliano, L., Franciosini, G., Palumbo, L., Aggar, L., Dutreix, M., Faillace, L., ... & Heinrich, S. (2023). Characterization of Ultra-High-Dose Rate Electron Beams with ElectronFlash Linac. *Applied Sciences*, 13(1), 631.
  83. Moeckli, R., Gonçalves Jorge, P., Grilj, V., Oesterle, R., Cherbuin, N., Bourhis, J., ... & Bailat, C. (2021). Commissioning of an ultra-high dose rate pulsed electron beam medical LINAC for FLASH RT preclinical animal experiments and future clinical human protocols. *Medical physics*, 48(6), 3134-3142.
  84. Konradsson, E. (2023). Radiotherapy in a FLASH: Towards clinical translation of ultra-high dose rate electron therapy.
  85. Jorge, P. G., Jaccard, M., Petersson, K., Gondré, M., Durán, M. T., Desorgher, L., ... & Bailat, C. (2019). Dosimetric and preparation procedures for irradiating biological models with pulsed electron beam at ultra-high dose-rate. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 34-39.
  86. Petersson, K., Adrian, G., Butterworth, K., & McMahon, S. J. (2020). A quantitative analysis of the role of oxygen tension in FLASH radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 107(3), 539-547.
  87. Weiss, H., Epp, E. R., Heslin, J. M., Ling, C. C., & Santomaso, A. (1974). Oxygen depletion in cells irradiated at ultra-high dose-rates and at conventional dose-rates. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 26(1), 17-29.
  88. Prax, G., & Kapp, D. S. (2019). A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio. *Physics in Medicine & Biology*, 64(18), 185005.
  89. Schüller, A., Heinrich, S., Fouillade, C., Subiel, A., De Marzi, L., Romano, F., ... & Vozenin, M. C. (2020). The European Joint Research Project UHDpulse-Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates. *Physica Medica*, 80, 134-150.

90. Petersson, K., Jaccard, M., Germond, J. F., Buchillier, T., Bochud, F., Bourhis, J., ... & Bailat, C. (2017). High dose-per-pulse electron beam dosimetry-a model to correct for the ion recombination in the Advanced Markus ionization chamber. *Medical physics*, 44(3), 1157-1167.
91. Rossomme, S., Horn, J., Brons, S., J  ckel, O., Mairani, A., Ciocca, M., ... & Palmans, H. (2017). Ion recombination correction factor in scanned light-ion beams for absolute dose measurement using plane-parallel ionisation chambers. *Physics in Medicine & Biology*, 62(13), 5365.
92. Wuensch, W. (2021, December). The CHUV-CERN facility for FLASH treatment of large, deep-seated tumors: the DEFT (Deep Electron FLASH Therapy) facility. In *Proceedings of the FLASH Radiotherapy & Particle Therapy Conference, Barcelona, Spain* (pp. 1-3).
93. Maxim, P. G., Tantawi, S. G., & Loo Jr, B. W. (2019). PHASER: A platform for clinical translation of FLASH cancer radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 28-33.
94. Johnston, J., Comello, R. J., Veal  , B. L., & Killion, J. (2010). Radiation exposure dose trends and radiation dose reduction strategies in medical imaging. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 41(3), 137-144.
95. Timins JK. 2011. Communication of benefits and risks of medical radiation: a historical perspective. *Health Phys.* 101(5):562-565.
96. Muller, H. J. (1927). Artificial transmutation of the gene. *Science*, 66(1699), 84-87.
97. Lipshutz, G. S., Brennan, T. V., & Warren, R. S. (2002). Neoplasia hep  tica inducida por Thorotrast: una revisi  n colectiva. *Revista del Colegio Americano de Cirujanos*, 195(5), 713-718.
98. Folley, J. H., Borges, W., & Yamawaki, T. (1952). Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *The American journal of medicine*, 13(3), 311-321.
99. Hsu, W. L., Preston, D. L., Soda, M., Sugiyama, H., Funamoto, S., Kodama, K., ... & Mabuchi, K. (2013). The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950  2001. *Radiation research*, 179(3), 361-382.
100. Fowler, J. F., Bewley, D. K., Morgan, R. L., Ann Silvester, J., ALPER, T., & HORNSEY, S. (1963). Dose-effect relationships for radiation damage to organized tissues. *Nature (London)*, 199(4890).

- 
101. Williams, J. P., & Newhauser, W. (2018). Normal tissue damage: its importance, history and challenges for the future. *The British journal of radiology*, 92(1093), 20180048.
  102. Michalowski, A. (1984). A critical appraisal of clonogenic survival assays in the evaluation of radiation damage to normal tissues. *Radiotherapy and Oncology*, 1(3), 241-246.
  103. Rubin, P., & Casarett, G. W. (1968). Clinical radiation pathology as applied to curative radiotherapy. *Cancer*, 22(4), 767-778.
  104. Spear, F. G., & Grimmett, L. G. (1933). The biological response to gamma rays of radium as a function of the intensity of radiation. *The British Journal of Radiology*, 6(67), 387-403.
  105. Orton, C. G. (2001). High-dose-rate brachytherapy may be radiobiologically superior to low-dose rate due to slow repair of late-responding normal tissue cells. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, 49(1), 183-189.
  106. King, C. R. (2002). LDR vs. HDR brachytherapy for localized prostate cancer: the view from radiobiological models. *Brachytherapy*, 1(4), 219-226.
  107. Hornsey, S., & Alper, T. (1966). Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation. *Nature*, 210(5032), 212-213.
  108. Hendry, J. H., Moore, J. V., Hodgson, B. W., & Keene, J. P. (1982). The constant low oxygen concentration in all the target cells for mouse tail radionecrosis. *Radiation research*, 92(1), 172-181.
  109. Disponible en línea: <https://www.soiort.com/flash-rt-technology/> (accedido el 5 de octubre de 2023).
  110. Disponible en línea: <https://curie.fr/actualite/radiotherapie/radiotherapie-flash-lefferve-science-dun-tournant-prometteur> (accedido el 20 de octubre de 2023).
  111. Disponible en línea: <https://www.teledynelecroy.com/oscilloscope/oscilloscope-model.aspx?modelid=11385> (accedido el 8 de octubre de 2023).
  112. Recommendations for a dosimetry protocol (Code of Practice) for traceable absorbed dose measurement in ultra-high pulse dose rate electron beams under reference conditions.
  113. Disponible en línea: <https://www.ptwdosimetry.com/en/products/flashdiamond-detector> (accedido octubre 2023).



114. Disponible en línea: EBT-XD SPECIFICATION AND USER GUIDE, <http://www.gafchromic.com/gafchromic-film/radiotherapy-films/EBT/index.asp>. (accedido octubre 2023).
115. Palmer, A. L., Dimitriadis, A., Nisbet, A., & Clark, C. H. (2015). Evaluation of Gafchromic EBT-XD film, with comparison to EBT3 film, and application in high dose radiotherapy verification. *Physics in Medicine & Biology*, 60(22), 8741.
116. Manual del Electon-Flash 4000.
117. Manual del electrometro de PTW.
118. Lara, R. (2001). HISTORIA DE LA RADIOTERAPIA EN LATINOAMERICA, 1<sup>o</sup> edición, España, ARÁN ediciones s.l.
119. Wang, Y., Easterling, S. B., & Ting, J. Y. (2012). Ion recombination corrections of ionization chambers in flattening filter-free photon radiation. *Journal of applied clinical medical physics*, 13(5), 262-268.
120. Disponible en línea: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS\\_398s\\_Web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/TRS_398s_Web.pdf) (accedido septiembre de 2023).
121. Chow, J. C., & Ruda, H. E. (2023). Flash radiotherapy: Innovative cancer treatment. *Encyclopedia*, 3(3), 808-823.
122. Ursino, S., Gadducci, G., Giannini, N., Gonnelli, A., Fuentes, T., Di Martino, F., & Paiar, F. (2023). Nuevos conocimientos sobre las perspectivas clínicas de la radioterapia FLASH: de baja a muy alta energía de electrones. *Fronteras en Oncología*, 13.
123. Disponible en línea: [www.gafchromic.com](http://www.gafchromic.com), consultado el 30 de diciembre de 2022.
124. Hornsey, S., & Alper, T. (1966). Unexpected dose-rate effect in the killing of mice by radiation. *Nature*, 210(5032), 212-213.
125. Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V., Pouzoulet, F., Sayarath, M., Fouillade, C., ... & Vozenin, M. C. (2014). Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science translational medicine*, 6(245), 245ra93-245ra93.
126. Levy K, Natarajan S, Wang J, Chow S, Eggold J, Loo P, Manjappa R, Lartey FM, Schüler E, Skinner L, Rafat M, Ko R, Kim A, Al Rawi D, von Eyben R, Dorigo O, Casey KM, Graves EE, Bush K, Yu AS, Koong AC, Maxim PG, Loo BW, Rankin EB. FLASH irradiation enhances the therapeutic index of abdominal radiotherapy in mice 2019;bioRxiv 2019(12). <https://doi.org/10.1101/2019.12.12.873414>. 12.873414.

- 
127. Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, Queleynec E, Heinrich S, Bonnet- Boissinot S, Beddok A, Leboucher S, Karakurt HU, Bohec M, Baulande S, Vooijs M, Verrelle P, Dutreix M, Londoño-Vallejo A, Favaudon V. FLASH irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence. *Clin Cancer Res* 2019. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1440>. clincanres.1440.2019.
  128. Montay-Gruel P, Petersson K, Jaccard M, Boivin G, Germond J-F, Petit B, Doenlen R, Favaudon V, Bochud F, Bailat C, Bourhis J, Vozenin M-C. Irradiation in a flash: Unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s. *Radiother Oncol* 2017;124(3):365-9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.003>. ISSN 0167-8140.
  129. Schüeler E, Trovati S, King G, Lartey F, Rafat M, Loo B, Maxim P. TU-H-CAMPUS-TeP2-02: FLASH Irradiation Improves the Therapeutic Index Following GI Tract Irradiation. *Med Phys* 2016;43(6Part37):3783. <https://doi.org/10.1118/1.4957690>. ISSN 0094-2405.
  130. Vozenin, M. C., Hendry, J. H., & Limoli, C. L. (2019). Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken. *Clinical oncology*, 31(7), 407-415.
  131. Vozenin, M. C., De Fornel, P., Petersson, K., Favaudon, V., Jaccard, M., Germond, J. F., ... & Bourhis, J. (2019). The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 25(1), 35-42.
  132. Bourhis, J., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Gaide, O., Bailat, C., Duclos, F., ... & Vozenin, M. C. (2019). Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*, 139, 18-22.
  133. Schüller, A., Heinrich, S., Fouillade, C., Subiel, A., De Marzi, L., Romano, F., ... & Vozenin, M. C. (2020). The European Joint Research Project UHDPulse – Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates. *Physica Medica*, 80, 134-150.
  134. Kokurewicz, K., Schüller, A., Brunetti, E., Subiel, A., Kranzer, R., Hackel, T., ... & Jaroszynski, D. A. (2020). Dosimetry for new radiation therapy approaches using high energy electron accelerators. *Frontiers in Physics*, 8, 568302.
  135. Marinelli, M., Felici, G., Galante, F., Gasparini, A., Giuliano, L., Heinrich, S., ... & Verona Rinati, G. (2022). Design, realization, and characterization of a novel diamond detector prototype for FLASH radiotherapy dosimetry. *Medical Physics*, 49(3), 1902-1910.