



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Departamento de Física Atómica, Molecular y
Nuclear
Facultad de Física

DOCTORADO EN FÍSICA

**Dosimetría en ginecología y verificación de
tratamientos en braquiterapia electrónica**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:
Sergio Alberto Lozares Cordero

Dirigida por:
Facundo Ballester Pallarés
Javier Vijande Asenjo

Valencia, septiembre 2021

Sergio Lozares Cordero

Declaración.

Dr. Facundo Ballester Pallarés.

Catedrático en el Dpto. de Física Atómica, Molecular y Nuclear.

Dr. Javier Vijande Asenjo.

Catedrático en el Dpto. de Física Atómica, Molecular y Nuclear.

informa:

Que la presente memoria titulada “Dosimetría en ginecología y verificación de tratamientos en braquiterapia electrónica” ha sido realizada bajo su dirección en la Universidad de Valencia por Sergio Alberto Lozares Cordero, constituyendo su Tesis para optar al título de Doctor por la Universitat de València una vez cursados los estudios en el Doctorado en Física.

VIJANDE
ASENJO JAVIER
- 71502029C

Firmado digitalmente
por VIJANDE ASENJO
JAVIER - 71502029C
Fecha: 2021.10.01
08:29:34 +02'00'

Javier Vijande Asenjo

FACUNDO|
BALLESTER
|PALLARES

Firmado digitalmente
por FACUNDO|
BALLESTER|PALLARES
Fecha: 2021.10.01
09:14:25 +02'00'

Facundo Ballester Pallarés

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mis directores de tesis Facundo Ballester y Javier Vijande por su ayuda y apoyo a lo largo de todo el proceso de elaboración de la tesis. También quiero agradecer a todo el Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear por la ayuda prestada cuando así se les ha solicitado.

También me gustaría agradecer a todos mis compañeros tanto del Servicio de Física y Protección Radiológica (José Antonio, Almudena, David, Verónica, Sara, Mónica, Diana, Elena, Esther, Isabel, Edgar y Pepe), como al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, sin su cooperación no habría sido posible concluir ninguno de los trabajos. Agradecer también la cooperación de otros servicios implicados como Cirugía o Ginecología.

Quiero agradecer también a Tasio, a Pedro Soto, a Santiago Miquelez y a Santiago Pellejero, por todo, por su amistad, por su apoyo y consejo, por ser una parte tan importante en mi vida y dejar una huella tan profunda. Nunca podré agradecerles lo suficiente los 10 años en Pamplona... los 16 que llevamos compartiendo comidas, y los que nos quedan... No quiero olvidarme aquí de Mari Ángeles, Idoia, Andrea, Ana Mar, Josema, Justo, Ana, Laura, María Luisa, Fernando, Jose, María y Nerea, Ángel, Naiara, Antonio y Unai, que saldrán dos veces.

A todos los amigos con los que he disfrutado tanto en este mundillo, en congresos, cursos, cursillos, juntas directivas y demás excusas para juntarnos; Víctor, José Luis Bonet, Naiara, Paz, Marisa,

Juan, Mercè, Cristina, Dani, Ángel, Unai, Vitor, Antonio, Hugo, Paco, Merino, Breixo, Patxi... y tantos otros, especialmente a Víctor González, una relación biyectiva que no tiene final.

Por supuesto a COMITÉ, cuya discusión científica en multitud de temas a lo largo de los años, ha supuesto el mayor aprendizaje que jamás haya podido tener. Más de 25 años de intercambio de experiencias en tantos ámbitos de la ciencia, deseando que queden, al menos, otros 25. Piso, el King Kong y la hoja de Qué marcaron el futuro.

A COLOFÓN, por su empuje incesante para conseguir un doctorado digno en el grupo, objetivo que fue la piedra fundamental en el comienzo de esta aventura. Mantener esa rapidez mental tras tantos años, es nuestra marca y nuestra bandera.

Gracias también a mis padres, Alberto e Isabel y a mi hermana María por su confianza, apoyo y amor en todos los años de mi vida personal y profesional.

Por supuesto también a Robert Smith, Bobby Gillespie, Boni, Rob Halford, James Hetfield, Bruce Dickinson, Aitor Gorosabel, Brian Johnson, Robert del Naja, Billy Corgan y Fermín Muguruza.

Finalmente, los más importantes, Violeta, Jon y Victoria, todo es por vosotros, siempre por vosotros.

Tabla de contenido

Declaración	II
Agradecimientos.....	IV
Lista de Tablas	X
Lista de Figuras	XII
Lista de Abreviaturas y Acrónimos	XIV
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	1
1.1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.2. OBJETIVOS.....	12
Capítulo 2: POSTOPERATIVE ENDOMETRIAL CANCER TREATMENTS WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY SOURCE.....	15
Capítulo 3: TREATMENT OF CERVICAL CANCER WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY	25
Capítulo 4: IN VIVO DOSIMETRY IN LOW-VOLTAGE IORT BREAST TREATMENTS WITH XR-RV3 RADIOCHROMIC FILM.....	39
Capítulo 5: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	55
5.1 DISCUSIÓN	56
5.1.1 CASOS CLÍNICOS SELECCIONADOS.....	56
5.1.2 DOSIMETRÍA DE PACIENTES.....	58
5.1.3 TOXICIDAD EN CASOS GINECOLÓGICOS	61
5.1.4 DOSIMETRÍA <i>IN VIVO</i>	62
5.1.5 CALIBRACIÓN DE LAS PELÍCULAS RADIOCRÓMICAS XR-RV3 .	63
5.1.6 EFICACIA BIOLÓGICA RELATIVA EN TRATAMIENTOS CON FOTONES DE BAJA ENERGÍA	64
5.1.7 ALGORITMOS DE CÁLCULO DE DOSIS ABSORBIDA EN BT	67
5.2 CONCLUSIONES.....	70

6. BIBLIOGRAFÍA	75
7. LISTA DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS	87
8. ANEXO	89

Lista de Tablas

Tabla 1: Fortalezas y debilidades de la eBT frente a la braquiterapia con radioisótopos.....	4
Tabla 2: Estadíos FIGO de pacientes de cáncer de endometrio.....	19
Tabla 3: Diferencias en porcentaje de dosis absorbida (D2cc) y porcentaje de volumen (V50% y V35%) de los planes con Axxent frente a los planes calculados con ^{192}Ir o ^{60}Co	22
Tabla 4: Toxicidad aguda en tratamientos de endometrio.....	24
Tabla 5: Edad y estadio FIGO de las pacientes de cáncer de cérvix tratadas con Axxent.....	28
Tabla 6: Fraccionamiento y tiempos de tratamiento en EBRT y BT.	29
Tabla 7: Objetivos de dosis absorbida y límites de prescripción para la planificación del tratamiento en EMBRACE II.	32
Tabla 8: Resultados de EBRT+BT en EQD2 para Axxent e ^{192}Ir	37
Tabla 9: Volúmenes de tratamiento de pacientes del estudio vs pacientes totales	44
Tabla 10: Profundidad desde el aplicador utilizado para calibración comparada con agua y su correspondiente HVL_{eq}	51
Tabla 11: Análisis de incertidumbres en la calibración de las películas.	53
Tabla 12: Dosis absorbidas medidas <i>in vivo</i> frente a dosis absorbidas calculadas en TPS con TG-43.	54

Lista de Figuras

Figura 1: (a) Fuente de rayos Xofter; (b) Un esquema de la fuente Xofter; (c) El cable que conecta la fuente a la unidad de control y lleva la alimentación y el agua de refrigeración a la fuente; (d) La unidad de tratamiento; (e) La unidad con el brazo extendido.[13]	7
Figura 2: Funciones de dosis radiales para las fuentes de braquiterapia HDR ^{192}Ir , LDR ^{125}I y LDR ^{103}Pd en comparación con las de la fuente Axxent modelo S700 a tensiones de funcionamiento de 40 kV, 45 kV y 50 kV[21].....	9
Figura 3: Tratamiento de endometrio en sala TC (a) y control de calidad (b) previo realizado por el Servicio de Física y Protección Radiológica (Hospital Universitario Miguel Servet-Zaragoza).	17
Figura 4: Cilindros de 2 a 3.5 cm de diámetro disponibles para el tratamiento.....	20
Figura 5: Diagrama de Box and Whisker para D2cc, V50% y V35% de vejiga, sigma y recto.	23
Figura 6: Aplicador cervical para Axxent. Imagen cortesía de Xofter.....	28
Figura 7: a) Imagen del aplicador en CT; b) Imagen del aplicador en RMN (T2).....	30
Figura 8: Mapa de procesos del tratamiento de cérvix con eBT y protocolo EMBRACE	33
Figura 9: Gráfico Box and Whisker para D1cc y D2cc de recto.	35

Figura 10: Disco protector utilizado en pared costal en tratamientos de mama izquierda 43

Figura 11: Medida de la dosis absorbida de referencia en aire con Axxent y ExRadin A20. 45

Figura 12: PDD proporcionado fabricante, medido con cámara TM23342 y medido con película XR-RV3..... 46

Figura 13: Configuración de medida para calibración de películas con aplicador de 50 mm..... 47

Figura 14: (a) Películas de calibración escaneadas. (b) Películas calibración en Radiochromic.com 48

Figura 15: Comparación de canales rojo y verde para dosis absorbida en superficie. 49

Figura 16: Curvas de calibración a diferentes profundidades..... 52

Lista de Abreviaturas y Acrónimos

AAPM:	American Association of Physicist in Medicine
BT:	Braquiterapia
DBE:	Dosis biológica equivalente
DP:	Dosis absorbida prescrita
EBRT:	Radioterapia de haz externo.
eBT:	Braquiterapia electrónica.
EQD2:	Dosis biológica equivalente a tratamiento de 2 Gy por fracción.
ESTRO:	Sociedad Europea para Radioterapia y Oncología
FIGO:	Sistema de estadificación tumoral FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
HDR:	Alta tasa de dosis.
HR-CTV:	Volumen clínico objetivo de alto riesgo.
HVL:	Capa hemirreductora.
IMRT:	Radioterapia de intensidad modulada.
IORT:	Radioterapia intraoperatoria.
IPM:	Irradiación parcial de la mama.
IR-CTV:	Volumen clínico objetivo de riesgo intermedio.
LDR:	Baja tasa de dosis.
LMICs:	Low and middle income countries (Países con ingresos medios-bajos)

MBDCA:	Algoritmos de cálculo de dosis basados en modelos.
OAR:	Órganos de riesgo.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PDD:	Rendimiento de dosis en profundidad.
PTV:	Planning target volumen (Volumen objetivo de planificación).
RBE:	Equivalente radiobiológico.
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear.
ROI:	Región de interés.
RT:	Radioterapia.
T&O:	Tándem y ovoides.
TARGET:	Targeted Intraoperative Radiotherapy
TC:	Tomografía computarizada.
TG-186:	Grupo de trabajo 186 de la Asociación Americana de Física Médica.
TG-43:	Grupo de trabajo 43 de la Asociación Americana de Física Médica.
TPS:	Sistema de planificación de tratamientos.

Capítulo 1:

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Introducción y Objetivos

1.1. INTRODUCCIÓN

La braquiterapia es una forma de tratamiento de radioterapia (RT) que administra una alta dosis de radiación en el interior o muy cerca de los tejidos cancerosos. El término braquiterapia se deriva originalmente de las palabras griegas βραχύς (brachys) y θεραπεία (therapeía) que significan "corto" y "curar o sanar", respectivamente. La historia de la braquiterapia (BT) se remonta a la década de 1910; poco después del descubrimiento de la radiactividad. Pierre Curie sugirió la idea de utilizar fuentes radiactivas para la BT, utilizándose por primera vez en el tratamiento del lupus y extendiéndose, gradualmente, a otras localizaciones. Tradicionalmente, la BT implica el uso de fuentes radiactivas selladas. Se utiliza ampliamente en el tratamiento de tumores en el cerebro, el ojo, la base de la lengua, el suelo de la boca, la lengua y la orofaringe, labio, nasofaringe, tráquea, esófago, mama, cuello uterino, endometrio, próstata, recto, piel, sarcoma y muchas otras localizaciones de tratamiento [1,2]. La BT puede utilizarse sola o junto con la radioterapia externa convencional (EBRT).

Dependiendo de la intensidad de las fuentes se distingue entre “Baja Tasa” (LDR), tasa de dosis menor que 2 Gy/h, “Alta Tasa” (HDR), tasa de dosis mayor que 12 Gy/h y “Tasa Pulsada” (PDR), pulsos cortos de radiación, en general una vez por hora, para simular la tasa general y la eficacia del tratamiento de LDR. El sistema más extendido es el de

carga diferida automática con una sola fuente (HDR), que viaja según tiempos y posiciones programadas que se obtienen a partir de una optimización de las dosis absorbidas.

Según el tipo de fuente de radiación, la BT puede clasificarse en BT de radioisótopos, la cual utiliza fuentes radioactivas selladas, y electrónica, que usa fuentes de rayos x miniaturizadas. El concepto de BT electrónica (eBT) fue concebido por primera vez por Alan Sliski, de Photoelectron Corporation [3]. Diseñó una fuente de rayos X miniaturizada y de baja potencia que podía operar en el rango de aproximadamente 10 kV a 90 kV, utilizando pequeñas corrientes entre 1 nA y 100 μ A. El sistema utiliza un mini acelerador de electrones que genera rayos X de baja energía en la punta de una sonda en forma de aguja. La mayoría de los sistemas de eBT utilizan una fuente de rayos X miniaturizada para suministrar radiación a tasas de dosis relativamente altas (0.2-1 Gy/min a 1 cm dependiendo del aplicador) en el volumen objetivo. Las fuentes de rayos X en miniatura tienen varias ventajas sobre las basadas en radioisótopos. La Tabla 1 destaca algunos de los puntos fuertes y débiles de la eBT en comparación con la BT basada en radioisótopos.

Tabla 1: Fortalezas y debilidades de la eBT frente a la BT con radioisótopos.

Fuente	Fortalezas	Debilidades
BT con radioisótopos	<ul style="list-style-type: none"> -Fuente pequeña. -Espectro de energía fijo. -Fácil de predecir la actividad en cualquier momento gracias a su vida media. -Aplicación clínica probada. -Protocolos y procedimientos de tratamiento bien establecidos. -Mejor cobertura de dosis absorbida del volumen objetivo en tumores ginecológicos con la inserción de agujas. 	<ul style="list-style-type: none"> -Radiación de fuga: Blindajes. -Residuos radiactivos: Importante problema en algunos países. -Reemplazo frecuente de la fuente (depende de la vida media). -Reducción del output debido a la desintegración radiactiva. -Posibles accidentes radiactivos debido al transporte de la fuente. -Tasa de dosis fija y propiedades dosimétricas fijas. -En países con bajos o medios ingresos (LMICs), muchos menos búnkeres dedicados que la EBRT.
eBT	<ul style="list-style-type: none"> -No hay fuga de radiación en condiciones de apagado. -Energía y corriente ajustable por el usuario (tasa de dosis). -Sin residuos radiactivos. -Portabilidad. -Output estable. -Menor exposición a la radiación por el personal. -Sin apenas blindaje. -Menor dosis absorbida en órganos de riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> -Tamaño de fuente relativamente grande -Localizaciones de tratamiento limitados en comparación con la BT con radioisótopos, aunque en aumento. -Menos experiencia clínica comparada con la BT basada en radioisótopos

Las fuentes de rayos X electrónicas de bajo kilovoltaje requieren un blindaje relativamente menor debido a su baja energía en comparación con las fuentes de ^{60}Co , ^{137}Cs e ^{192}Ir , las cuales requieren búnkeres fuertemente blindados [4]. Tampoco se generan residuos radiactivos, a diferencia del caso de los radioisótopos, que requieren una licencia especial para el transporte de la fuente y la eliminación de

dichos residuos. La característica más destacada de las fuentes de rayos X es la ausencia de radiación cuando la fuente no está en uso. Esto elimina posibles accidentes relacionados con el embalaje de la fuente, el transporte y la manipulación incorrecta de las fuentes relacionadas con la BT de radioisótopos.

En la actualidad, existen varios tipos diferentes de sistemas de eBT [5]. Los seis más presentes en la clínica son: Intrabeam (Zeiss), Xofigo (iCAD), Papillon (Ariane Medical Systems), Photoelectric Therapy (Xstrahl), Esteya (Elekta) y SRT 100 (Sensus Healthcare). La mayoría de estos sistemas funcionan entre 50 KVp y 100 kVp. Esteya emite un haz de rayos X de 69.5 kV con una tasa de dosis de 2.7 Gy/min a 3 mm y se utiliza para tratar el cáncer de piel no melanoma, incluido el carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas [6]. Papillon, se utiliza para tratar los cánceres de mama, recto y piel. Este sistema de rayos X funciona a 30 KVp y 50 kVp [7] con una tasa de dosis de > 8 Gy/min y > 20 Gy/min a 20 cm de distancia entre el foco y la superficie. El sistema SRT-100 funciona entre 50 KVp y 100 kVp y puede utilizarse para tratar el cáncer de piel no melanoma, incluido el carcinoma de células basales de la piel y los queloides [8]. La eBT de Intrabeam y Xofigo cuentan con una amplia variedad de aplicadores para tratar múltiples localizaciones [9–14]. El corazón del sistema Intrabeam es un acelerador lineal miniaturizado XS4 con un monitor de radiación interno incorporado que controla la dosis administrada a los pacientes en tiempo real. Una sección del mini acelerador acelera los electrones emitidos por un cañón catódico, y el haz de electrones existente se enfoca sobre un blanco de oro para generar rayos X. El sistema

Intrabeam se emplea en el tratamiento de las metástasis de mama, piel, gastrointestinales y columna vertebral. Este sistema utiliza rayos X producidos por un blanco de oro, y Axxent utiliza un blanco de tungsteno para generar los rayos X. El tamaño de un tubo de rayos X convencional de diagnóstico/terapéutico suele variar entre 30 cm y 50 cm a lo largo del eje longitudinal y 20 cm de diámetro.

El sistema de eBT objeto de los estudios de esta tesis es el sistema Axxent (Xoft® Electronic Brachytherapy System, iCad-Axxent®; iCad, Inc., Nashua, NH). La fuente consiste en un tubo de vacío de 10 mm de longitud y de 2 mm de diámetro encerrado en un catéter de refrigeración de 5.6 mm de diámetro. La fuente suele funcionar a 50 kVp con 300 μ A. Los electrones golpean un blanco de película fina de tungsteno en la superficie interior de un ánodo cerámico transparente a los rayos X [5]. El sistema incorpora un espacio adicional fuera del conjunto cátodo-ánodo del tubo de rayos X para la circulación de agua y así extraer el calor durante la emisión de rayos X (Figura 1).

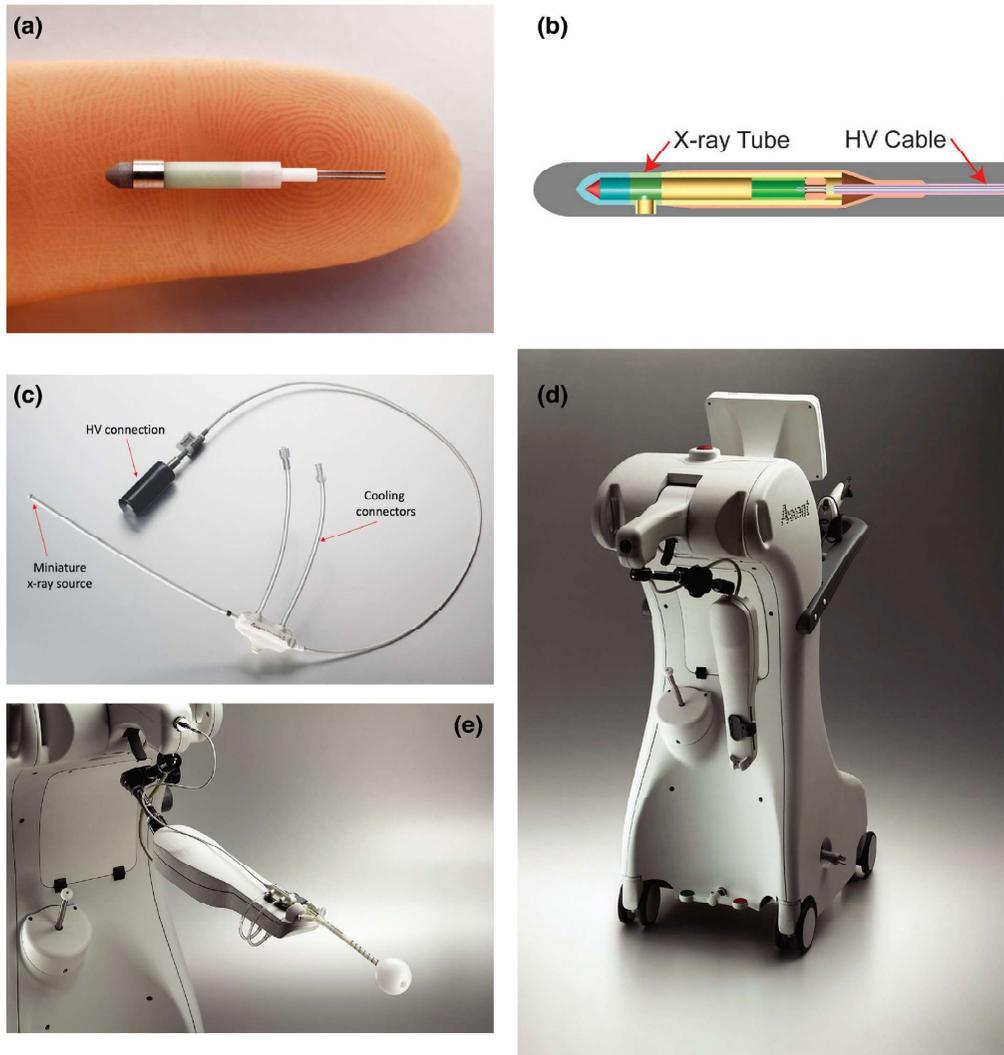


Figura 1: (a) Fuente de rayos XoFT; (b) Un esquema de la fuente XoFT; (c) El cable que conecta la fuente a la unidad de control y lleva la alimentación y el agua de refrigeración a la fuente; (d) La unidad de tratamiento; (e) La unidad con el brazo extendido.[15]

Este sistema puede utilizarse para tratar cánceres de piel, mama, cérvix, endometrio, cerebro, sarcomas y, en breve, próstata y recto [16–20]. En comparación con otros sistemas de eBT, Axxent casi imita a una fuente de ^{192}Ir en términos de tasa de dosis. Asimismo, es el único sistema de eBT cuyo diseño y dimensiones más se parece a un

equipo de BT convencional. La tasa de dosis nominal de la fuente de rayos X Axxent de alta tasa de dosis (HDR) es de 0.6 Gy/min a una profundidad de 3 cm en el agua. La corriente anódica máxima a 50 kVp es de 300 μ A. Axxent es un sistema completo con un electrómetro incorporado y una cámara de ionización tipo pozo que permite medir y verificar la tasa de dosis absorbida justo antes del tratamiento.

La energía máxima de la fuente de rayos X de Axxent es 50 keV, mientras que su energía media está entre 26 keV y 35 keV, lo que permite que, al ser suficientemente baja, los sistemas se puedan utilizar en un búnker de Tomografía Computarizada (TC) o de rayos X de diagnóstico para el tratamiento [21]. La disminución con la penetración de la dosis absorbida con rayos X de 50 kVp es bastante acusada, en comparación con la fuente de ^{192}Ir lo que ayuda a reducir las complicaciones en los tejidos normales adyacentes y también puede contribuir a la escalada de la dosis administrada, tal y como se desprende del análisis de su función radial de dosis $g(r)$ dentro del formalismo TG-43 [22], la cual tiene en cuenta los efectos de la absorción y la dispersión en el medio a lo largo del eje transversal de la fuente. La función radial de dosis de Axxent se encuentra entre las de los radioisótopos de baja energía utilizados en BT, ^{125}I y ^{103}Pd . La Figura 2 muestra la función radial de dosis de Axxent a diferentes kV (40 kV, 45 kV, y 50 kV), comparadas con las de dichos radioisótopos, además de con ^{192}Ir [23].

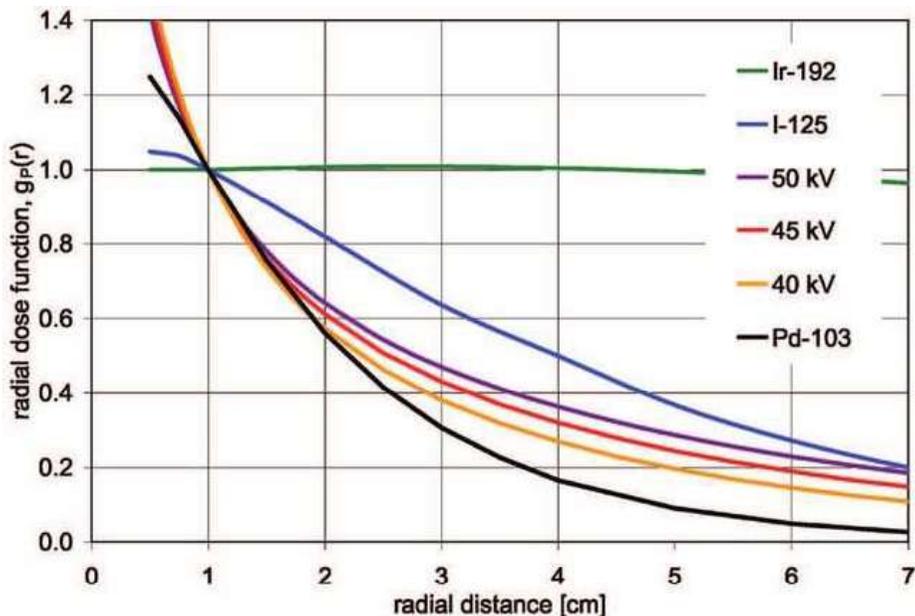


Figura 2: Funciones de dosis radiales para las fuentes de BT HDR ^{192}Ir , LDR ^{125}I y LDR ^{103}Pd en comparación con las de la fuente Axxent modelo S700 a tensiones de funcionamiento de 40 kV, 45 kV y 50 kV [23].

El ensayo TARGIT (Targeted Intraoperative Radiotherapy) es el mayor ensayo de radioterapia intraoperatoria (IORT) realizado hasta la fecha con eBT en combinación con la cirugía de la mama [24]. Este ensayo estudió un total de 3451 pacientes, de los cuales 1721 fueron asignados al azar a IORT y 1730 a la EBRT. Los resultados a 5 años del control local y la supervivencia global del ensayo aleatorio TARGIT-A publicados en Lancet 2014 concluyeron que la IORT, concurrente con la tumorectomía dentro de un enfoque adaptado al riesgo, debe considerarse como una opción para las pacientes con cáncer de mama cuidadosamente seleccionadas según el protocolo del ensayo TARGIT-A, como alternativa a la EBRT postoperatoria [25]. En 2010, el primer estudio multicéntrico para evaluar la seguridad y el rendimiento del dispositivo Axxent fue publicado por Mehta et al [26]. Este estudio

incluyó a un total de 65 pacientes entre marzo de 2007 y marzo de 2008. Dichos pacientes presentaban un carcinoma ductal invasivo resecaado o carcinoma ductal insitu. El tratamiento de 34 Gy en 10 fracciones prescritas a 1 cm más allá de la superficie del aplicador muestra toxicidades agudas similares a las de otros enfoques de HDR para el tratamiento parcial acelerado de la mama.

Además de los tratamientos de mama, el diseño del sistema Axxent hace que su adaptación a los tratamientos intracavitarios ginecológicos sea óptima, lo que permite tratar cáncer de endometrio y, además, que sea el único sistema de eBT capaz de realizar tratamientos de cáncer de cuello uterino. Los tratamientos de endometrio con aplicador cilíndrico se pueden realizar de la misma manera que en la BT convencional, con la salvedad de poder utilizar salas mínimamente blindadas para realizar el procedimiento, y con la posibilidad de la presencia del especialista junto al paciente durante todo el proceso [27].

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer de cuello uterino es uno de los más comunes en las mujeres de todo el mundo y cada año más de 230000 mujeres mueren de cáncer de cuello de útero [28]. La BT es una de las modalidades de tratamiento más utilizadas en el tratamiento de este tipo de cáncer. Tradicionalmente, la BT basada en radioisótopos se ha administrado sola o en combinación con la EBRT para pacientes con cáncer de cuello uterino. La mayoría de los centros de los países en desarrollo disponen de una unidad de tratamiento de BT convencional para la administración de esta modalidad, aunque en los países menos desarrollados el acceso a la BT

convencional es más limitado. El sistema Axxent requiere relativamente menos recursos en comparación con la BT convencional basada en radioisótopos [29] por lo que además de ser una alternativa y un complemento a la BT convencional, serviría para realizar tratamientos a muchos pacientes en países con ingresos medios o bajos [30].

1.2. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral son:

1. Explorar los posibles escenarios en los tratamientos ginecológicos con el equipo Axxent de eBT:
 - a. Endometrio, comparación con BT convencional.
 - b. Cérvix, comparación con BT convencional.
2. Establecer un procedimiento de dosimetría *in vivo* con película radiocrómica en los tratamientos de mama que incluya:
 - a. Calibración de la película adecuada teniendo en cuenta el endurecimiento del haz.
 - b. Comparación de dosis absorbida planificada y medida en lecho tumoral y piel.
 - c. Dosimetría *in vivo* como control de calidad del proceso.

En el capítulo 2, se analizan los tratamientos de endometrio realizados con aplicadores cilíndricos, y se comparan los parámetros dosimétricos de pacientes tratados con eBT tanto en dosis absorbida en órganos de riesgo como dosis absorbida en el volumen objetivo (PTV), con los mismos parámetros dosimétricos obtenidos replanificando los

mismos pacientes, primero con HDR con fuente de ^{192}Ir , y, posteriormente, con tratamientos de HDR basados en ^{60}Co . Además, se analizan los datos de toxicidad aguda de los pacientes, que tienen relación con el principal hecho diferenciador de la eBT, su baja energía comparada con la BT convencional.

Este análisis se lleva a cabo con los primeros 94 pacientes tratados en nuestro centro, lo que representa la mayor serie publicada en pacientes de endometrio con eBT. La sencillez del procedimiento, acompañado de los buenos resultados dosimétricos en comparación con las técnicas convencionales, hace de este sistema una buena alternativa. Dicho estudio fue publicado en 2019 [17].

En el capítulo 3 exploramos los tratamientos de cáncer de cérvix tratados con eBT. Este tratamiento es algo más complejo que el tratamiento de endometrio, ya que el aplicador consta de 3 canales y la dosimetría, por tanto, ya no es un solo canal como en el endometrio, lo que multiplica las posibles posiciones de parada de la fuente; además, el PTV podrá tener formas muy diferentes para cada paciente.

Las 8 pacientes tratados se replanificaron con ^{192}Ir y los tratamientos se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de estudios EMBRACE [31] y EMBRACE II [32]; así, se compararon aquellos parámetros recomendados por dichos estudios.

Se estudiaron las diferencias en las dosis absorbidas en los principales órganos de riesgo y en el PTV en ambos tipos de tratamiento, así como la toxicidad temprana de las pacientes tratadas con eBT. Los resultados se publicaron en 2019 [16].

En el capítulo 4 discutiremos y expondremos las técnicas que hemos desarrollado para medir la dosis absorbida dentro del paciente para los casos de tratamientos de mama con IORT. La dosimetría *in vivo* permite verificar de una manera adecuada si los tratamientos se están llevando a cabo de manera adecuada, así como refrendar las dosis absorbidas calculadas por el sistema de planificación de tratamientos (TPS). Los sistemas de cálculo con fotones de baja energía están menos desarrollados que para otras modalidades de tratamiento en Oncología Radioterápica. Por ello, este tipo de estudios controlan fehacientemente la dosis absorbida, en particular, en las zonas más alejadas de la fuente, y por tanto aquellas con mayor incertidumbre de cálculo.

Los valores de dosis absorbida en diferentes zonas se comparan dependiendo de la distancia a la fuente; de esta manera, habrá una curva de calibración diferente para la película radiocrómica dependiendo de la zona en que se mida, teniendo así en cuenta el endurecimiento del haz.

Todo lo expuesto en el capítulo 4, publicado en 2021 [33], es extrapolable a otras localizaciones de IORT como sarcomas, páncreas o cerebro, y es hacia dónde se están dirigiendo investigaciones futuras [34].

Finalmente, en el capítulo 5, veremos cuáles de las supuestas ventajas de este sistema se cumplen, qué margen de mejora se encuentra y cuáles son las posibles desventajas observadas.

Capítulo 2:

POSTOPERATIVE ENDOMETRIAL CANCER TREATMENTS WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY SOURCE

Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source

La mayor parte del contenido en este capítulo fue publicada en:

Lozares-Cordero, S., Font-Gómez, J., Gandía-Martínez, A., Méndez-Villamón, A., Villa-Gazulla, D., Miranda-Burgos, A., Alba-Escorihuela, V., Jiménez-Puertas, S. (2019).

Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source.

Journal of Radiotherapy in Practice, 18(1): 16-20.

<https://doi.org/10.1017/S1460396900000133>

La revista ha concedido permiso para reimprimir este artículo como un capítulo de esta disertación.

Resumen

El tratamiento estándar para los cánceres de endometrio locales y localmente avanzados suele incluir una histerectomía abdominal total que puede ir seguida de una BT vaginal [35]. La BT vaginal puede administrarse de manera exclusiva o junto con una irradiación pélvica completa [36]. Dicha técnica suele administrarse utilizando un cilindro vaginal (aplicador) y un sistema HDR con fuente de radiación de ^{192}Ir o ^{60}Co . La dosimetría de estas dos fuentes ha sido comparado por algunos investigadores [37] y sus resultados sugieren que ambas fuentes proporcionan dosis equivalentes, tanto para la cobertura del volumen

objetivo como para los órganos en riesgo (vejiga, recto y sigma). Además de estas fuentes radiactivas más tradicionales para la BT, también se puede utilizar clínicamente la fuente de Axxent.

Tal y como se discutió anteriormente, no es necesario utilizar la eBT en un búnker convencional, ya que el personal sanitario puede protegerse de sus haces de fotones de baja energía en una sala con blindaje equivalente a una TC [38] (Figura 3).



Figura 3: Tratamiento de endometrio en sala TC (a) y control de calidad (b) previo realizado por el Servicio de Física y Protección Radiológica (Hospital Universitario Miguel Servet-Zaragoza).

Todo el sistema tiene el tamaño de una unidad de ultrasonidos típica y, por tanto, es razonablemente portátil y puede desplazarse dentro del hospital. Otra ventaja de este equipo es que la fuente en sí no es radiactiva, por lo que se eliminan todos los problemas relacionados con el transporte, el almacenamiento y la supervisión de las fuentes radiactivas.

El objetivo de este estudio fue comparar dosimétricamente los planes de tratamiento generados mediante el uso de ^{192}Ir , ^{60}Co y Axxent para los tratamientos de BT vaginal de HDR. Se comparó la cobertura de la dosis absorbida en el PTV y las dosis absorbidas en los órganos de riesgo (OAR) para 94 pacientes que fueron planificadas y tratadas previamente con eBT.

Los parámetros dosimétricos comparados para los órganos de riesgo son la D2cc (dosis absorbida máxima a 2 cm³ del volumen), el V35% (porcentaje del volumen del órgano que recibe el 35% de la dosis prescrita (DP)) y el V50% (porcentaje del volumen del órgano que recibe el 50% de la DP). Los parámetros comparados para el PTV son el V150% (volumen que recibe el 150% de DP) y el V200% (volumen que recibe el 200% de la DP). Además de comparar los parámetros dosimétricos relevantes en este tipo de tratamientos, se informan las toxicidades agudas de las pacientes tratadas con Axxent.

Las pacientes de esta serie tenían una edad promedio de 65.9 años y estadíos en la clasificación FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)¹ de IA a IVA (Tabla 2).

¹ Para asignar el estadio del cáncer, los oncólogos evalúan el tumor y si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo. En base a los resultados se clasifican desde IA hasta IVB en la clasificación FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)

Tabla 2: Estadíos FIGO de pacientes de cáncer de endometrio.

Pacientes	94
Edad+Rango (años)	65.9 (33-84)
Estadío FIGO	%
IAG1	4%
IAG2	15%
IAG3	13%
IBG1	15%
IBG2	12%
IBG3	11%
II	12%
IIIA	2%
IIIB	5%
IIIC	11%
IVA	1%

El tamaño del cilindro varía de 2 cm a 3.5 cm de diámetro, aunque no se utilizó el de 2 cm en ningún paciente (Figura 4). Cada paciente recibió 5 Gy por sesión, prescrita en un área situada a 5 mm de la superficie del cilindro vaginal. Cincuenta y siete (57) de las pacientes también habían recibido 23 fracciones de EBRT a 2 Gy por fracción hasta una dosis total de 46 Gy en toda la pelvis.



Figura 4: Cilindros de 2 a 3.5 cm de diámetro disponibles para el tratamiento

Para cada plan de paciente que había sido previamente aprobado y tratado con Axxent, generamos otros dos planes utilizando la fuente de HDR de ^{192}Ir y ^{60}Co . En nuestro centro, cada tratamiento de BT se planifica individualmente con un nuevo TC realizado después de cada inserción del aplicador. Cada paciente recibió 3 fracciones de eBT si se trató en combinación con EBRT o 5 sesiones si fue tratamiento exclusivo. Esto dio lugar a 282 planes de tratamiento originales para los 94 pacientes seleccionados. Los resultados presentados aquí se basan en la evaluación de estos 282 planes.

Para generar los planes de tratamiento evaluados en este estudio se utilizó el TPS Varian® BrachyVision™ v. 13.1. Se utilizaron los datos del TG-43 publicados por Rivard et al [23] para Axxent. Los datos del TG-43 para la fuente HDR ^{60}Co de BeBig se obtuvieron de trabajos publicados por Ballester et al [39] y Granero et al [40].

Una de las principales conclusiones de este estudio fue la existencia de una menor dosis absorbida en los OAR en los planes calculados con Axxent para todos los parámetros dosimétricos estudiados. En concreto, la dosis absorbida en vejiga con Axxent fue del

63.8% de la DP para D2cc frente al 70.1% para ^{192}Ir ; el V50% fue del 7.2% frente al 12.7%; y el V35% fue del 15.2% frente al 28.2%. En el recto, el D2cc fue del 61.2% frente al 68.4%; para el V50% fue del 7.9% frente al 14.3%; y para el V35% fue del 16.7% frente al 32%.

Esto lleva a unas diferencias en porcentaje de dosis absorbida de los planes con Axxent frente a los planes calculados con ^{192}Ir o ^{60}Co que podemos ver resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3: Diferencias en porcentaje de dosis absorbida (D2cc) y porcentaje de volumen (V50% y V35%) de los planes con Axxent frente a los planes calculados con ^{192}Ir o ^{60}Co .

	Axxent vs ^{192}Ir	Axxent vs ^{60}Co
Vejiga		
D2cc	-9%	-7%
V50%	-44%	-40%
V35%	-47%	-42%
Recto		
D2cc	-10%	-8%
V50%	-44%	-38%
V35%	-48%	-43%
Sigma		
D2cc	-17%	-14%
V50%	-46%	-45%
V35%	-43%	-39%

Se realizó un test U de Mann-Whitney para ver si los valores de D2cc, V50% y V35% para vejiga, recto y sigma se distinguen de manera estadísticamente significativa en los tratamientos de Axxent vs. ^{192}Ir . Para ello, situamos el umbral de significancia estadística en $p < 0.05$. Los resultados nos dan diferencia significativa en todos ellos que quedan así representados en un diagrama de Box and Whisker.

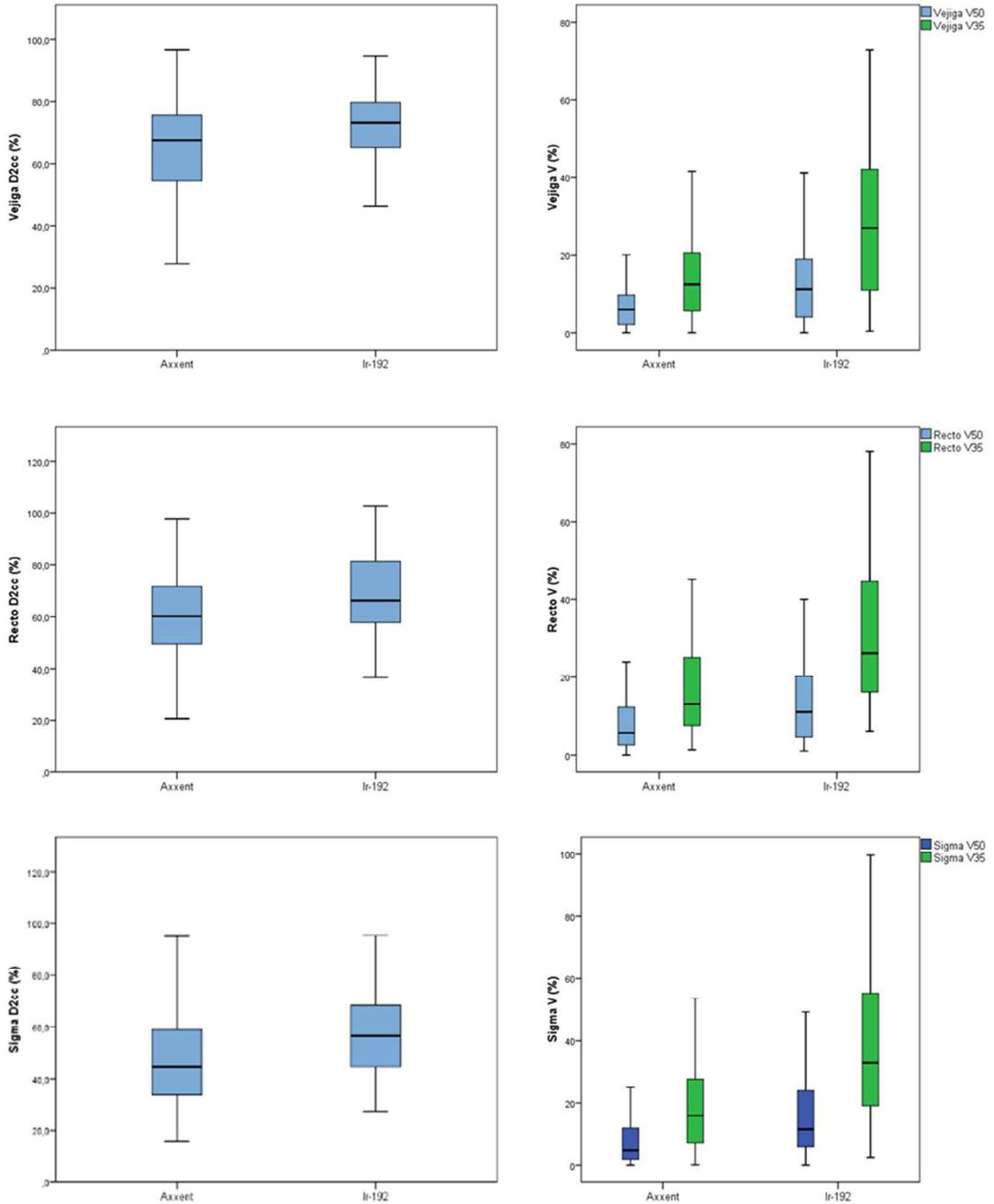


Figura 5: Diagrama de Box and Whisker para D2cc, V50% y V35% de vejiga, sigma y recto.

El volumen tratado con el 150% y el 200% de la DP, en cambio, es mayor para Axxent: el V150% promedio con Axxent es el 20.6% del volumen del PTV, frente al 8.6% con ^{192}Ir y el 7.7% con ^{60}Co ; el V200% con Axxent es el 1.4% del volumen del PTV frente al 0.1% con ^{192}Ir y ^{60}Co , respectivamente. A priori, un mayor volumen a estas dosis absorbidas podría redundar en una mayor toxicidad en la mucosa, pero los resultados de toxicidad aguda demuestran que no es así [17], lo que proporciona mayor seguridad en estos tratamientos. La toxicidad aguda en los órganos de riesgo fue mínima, con ningún caso de grado 3 según la clasificación RTOG [41] y solamente 1 caso de grado 2 en mucositis aguda (Tabla 4). El recto y la vejiga solamente presentaron toxicidades grado 0 o 1.

Tabla 4: Toxicidad aguda en tratamientos de endometrio.

N=94	Grado 0	%	Grado 1	%	Grado 2	%
Mucositis vaginal aguda	76	80.8%	17	18.1	1	1.1
Toxicidad rectal aguda	93	98.9%	1	1.1	0	0
Toxicidad urinaria aguda	87	92.6%	7	7.4	0	0

Todo ello, hace que la eBT para tratamientos de cáncer de endometrio sea una buena alternativa a los tratamientos convencionales con ^{192}Ir , sobre todo para aquéllos centros que no dispongan de BT convencional.

Capítulo 3:

TREATMENT OF CERVICAL CANCER WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY

Treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy

La mayor parte del contenido en este capítulo fue publicada en:

Lozares-Cordero, S., Font-Gómez, J.A., Gandía-Martínez, A., Miranda-Burgos, A., Méndez-Villamón, A., Villa-Gazulla, D., Alba-Escorihuela, V., Jiménez-Puertas, S. and González-Pérez, V. (2019).

Treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy.

J Appl Clin Med Phys, 20: 78-86.

<https://doi.org/10.1002/acm2.12657>

La revista ha concedido permiso para reimprimir este artículo como un capítulo de esta disertación.

Resumen

El cáncer de cuello de útero es uno de los más comunes entre las mujeres del mundo, y es responsable de más de 230.000 muertes al año [28]. En los países en desarrollo, la mayoría de los cánceres se diagnostican en las últimas fases, lo que dificulta su tratamiento, y el cáncer de cuello de útero no es una excepción. Según el informe del Grupo de Trabajo de la Sociedad Americana de Braquiterapia [42], el cáncer de cuello de útero en los estadios FIGO IB2-IVA [43] debe tratarse principalmente con quimioterapia y RT concomitante seguida de BT. Muchos estudios clínicos han demostrado que la BT HDR tiene una eficacia comparable a la de la BT de LDR para pacientes con cánceres de cuello de útero en estadios tempranos y avanzados [44,45]. Por ello, muchos centros oncológicos del mundo desarrollado han

adoptado tratamientos de BT HDR para pacientes con cáncer de cuello de útero y de endometrio.

El sistema Axxent ha sido investigado por numerosos autores para aplicaciones como la irradiación parcial acelerada (IPM) de la mama, los tratamientos de superficie para los cánceres de piel y los tratamientos de BT para el cáncer de endometrio, pero no para los aplicadores de cáncer de cérvix con tándem y ovoides (T&O) [46,47]. El objetivo de este estudio era evaluar la dosimetría de los planes de tratamiento T&O generados y tratados con el sistema Axxent. Estos planes se compararon con los planes generados con las fuentes radiactivas de ^{192}Ir .

En nuestro centro, las pacientes diagnosticadas de cáncer de cuello uterino que son candidatas a eBT después de EBRT se seleccionan entre las que, en su primera evaluación para BT, se espera que tengan un tumor residual ≤ 3 cm sin afectación parametrial después de la EBRT. Si no cumplen los criterios de aceptación son derivadas a otro centro con opción de BT intersticial con ^{192}Ir

En este estudio se trataron 8 pacientes con Axxent entre mayo de 2016 y junio de 2018 con diferentes estadíos (Tabla 5).

Tabla 5: Edad y estadio FIGO de las pacientes de cáncer de cérvix tratadas con Axxent.

Edad promedio-rango (años)	59.7 (27-72)
Estadio FIGO	% (número)
IB1	12.5% (1)
IB2	12.5% (1)
IIA2	25% (2)
IIB	37.5% (3)
IIIB	12.5% (1)

Se utilizó el aplicador cervical Axxent (Modified Henschke HDR Cervix Applicator), sondas intrauterinas anguladas a 15° y ovoides de 2-3 cm (Figura 6).



Figura 6: Aplicador cervical para Axxent. Imagen cortesía de Xoft

Las pacientes recibieron quimioterapia sin cirugía y EBRT adyuvante en forma de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) seguidas de BT, siguiendo los protocolos descritos en la Tabla 6.

Tabla 6: Fraccionamiento y tiempos de tratamiento en EBRT y BT.

EBRT (IMRT)	46 Gy (23 sesiones)
BT	28 Gy (4 sesiones)
Tiempo entre EBRT y BT (días)	10.6 (7-15)
Tiempo total EBRT+BT (días)	52.5 (49-58)

Todas las pacientes tratadas recibieron un plan individualizado basado en el estudio de imagen TC y de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que se realizó tras la inserción del aplicador en la paciente el día del tratamiento. Se utiliza la imagen TC para reconstruir el aplicador y la imagen de RMN potenciada en T2² para el contorneo del volumen clínico objetivo de alto riesgo (HR-CTV)³, visible en este tipo de estudios (Figura 7).

² En RMN, El T2 de un tejido se define como el tiempo que tarda en perder el 63% de su magnetización transversal.

³ El HR-CTV constituye el objetivo en el tratamiento de cáncer de cérvix con braquiterapia y sobre el que se optimizará la planificación para obtener una cobertura adecuada. Es delimitado por el oncólogo radioterápico.

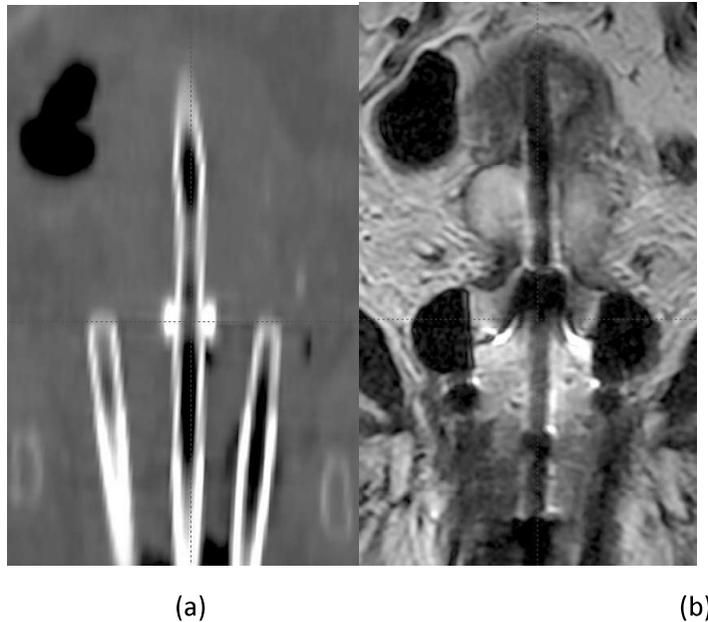


Figura 7: a) Imagen del aplicador en CT; b) Imagen del aplicador en RMN (T2)

A continuación, se aplicaron cuatro fracciones de eBT con una prescripción de 7 Gy al HR-CTV determinado por oncólogo radioterápico siguiendo las directrices del estudio EMBRACE [31], al igual que en todos los aspectos de la planificación del procedimiento. EMBRACE exige que tanto la definición de volúmenes como la elaboración de informes se realicen siguiendo las recomendaciones GEC-ESTRO [48]. La planificación del tratamiento se realizará con imágenes de RM con el aplicador in situ, al menos, en el primer implante.

El tiempo total de tratamiento desde el comienzo de la EBRT hasta el final de la BT es importante desde el punto de vista radiobiológico. Para compensar un aumento en el tiempo total de tratamiento de una semana se necesitaría una dosis absorbida adicional

de unos 5 Gy en el HR-CTV, por lo que el tiempo total de tratamiento debería ser de 50 días como máximo [49].

Los objetivos dosimétricos de los planes de tratamiento son los planteados por EMBRACE II [32] que es un estudio con protocolo de dosis absorbida bien definido, que pretende consolidar las evidencias y las posibilidades de mejora clínica encontradas en EMBRACE y retroEMBRACE [50] (paralelamente a EMBRACE, retroEMBRACE recoge datos retrospectivos, tratados antes del inicio del estudio EMBRACE).

En los objetivos dosimétricos se valora la suma de las dosis de EBRT y BT y se realiza mediante el cálculo de una dosis biológicamente equivalente en 2 Gy por fracción (EQD2) utilizando el modelo lineal-cuadrático [51] con $\alpha/\beta = 10$ Gy para los efectos tumorales y $\alpha/\beta=3$ Gy para el daño tardío del tejido normal. Se supone que el tiempo medio de reparación es de 1.5 horas.

Además del HR-CTV, tendremos otro volumen objetivo, el volumen objetivo de riesgo intermedio (IR-CTV), ambos volúmenes se valoran en base a los parámetros dosis-volumen D98% (Dosis absorbida en el 98% del volumen) y D90% (Dosis absorbida en el 90% del volumen) (Tabla 7).

Tabla 7: Objetivos de dosis absorbida y límites de prescripción para la planificación del tratamiento en EMBRACE II.

Volumen blanco	D90% HR-CTV EQD ₂ ₁₀	D98% HR-CTV EQD ₂ ₁₀	D98% IR-CTV EQD ₂ ₁₀
Objetivo de dosis absorbida	>90 Gy <95 Gy	> 75 Gy	> 60 Gy
Límites de dosis absorbida prescrita	> 85 Gy		
Órganos de riesgo	D _{2cc} Vejiga EQD ₂ ₃	D _{2cc} Recto EQD ₂ ₃	D _{2cc} Sigma EQD ₂ ₃
Objetivo de dosis absorbida	< 80 Gy	< 65 Gy	< 70 Gy
Límites de dosis absorbida prescrita	< 90 Gy	< 75 Gy	< 75 Gy

Las sesiones de BT se administraron dos veces por semana (jueves y viernes) durante dos semanas consecutivas hasta completar las 4 fracciones. La planificación se realizó con imágenes de RM y TC adquiridas antes de la primera sesión de cada semana. La paciente se tarta la segunda sesión de cada semana con el plan del día anterior tras un nuevo control de imagen TC, que se fusiona con las imágenes del día anterior para verificar que el plan sigue siendo válido. El procedimiento se repite la semana siguiente para las sesiones tercera y cuarta, con nuevas imágenes de RM y TC. Todo el procedimiento responde al mapa de procesos indicado en la Figura 8.

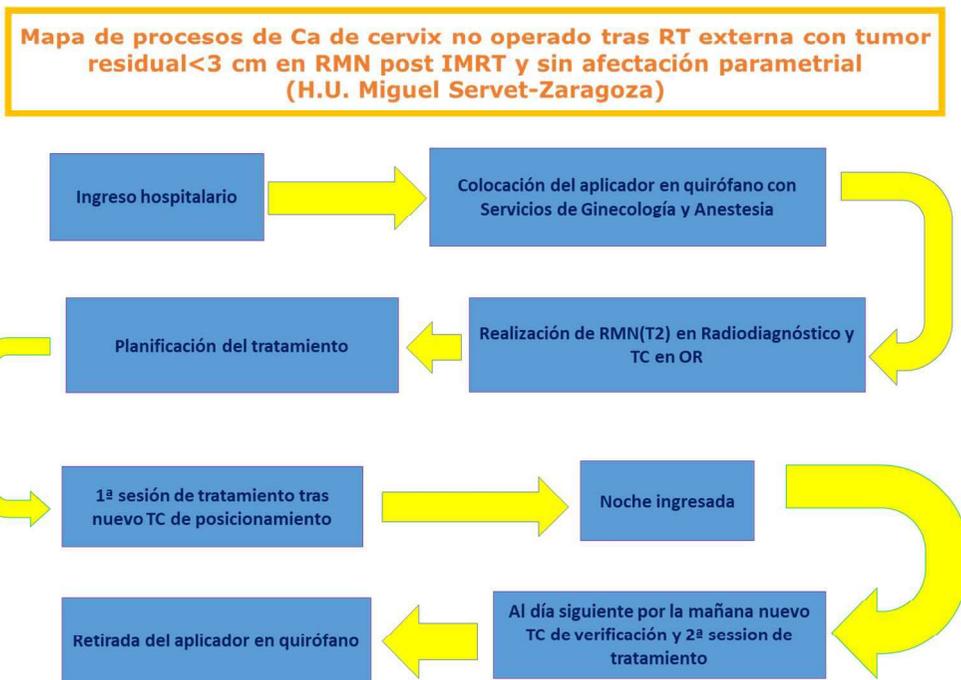


Figura 8: Mapa de procesos del tratamiento de cervix con Axxent y protocolo EMBRACE

El sistema de planificación del tratamiento (TPS) utilizado es Brachyvision-Eclipse v 13.1 (Varian Medical System Inc., Palo Alto, EE.UU.).

Los cálculos de se comparan retrospectivamente con los planes calculadas para ^{192}Ir y para cada uno de los 8 pacientes, con 2 planes por paciente, dando un total de 32 planes diferentes planes (16 para Axxent y 16 para ^{192}Ir). La unidad de tratamiento definida en el TPS para el cálculo con ^{192}Ir es Gammamed Plus con fuente GammaMed Plus HDR de 0,9 mm (Varian Medical System Inc., Palo Alto, USA).

Las dosis absorbidas en los volúmenes blanco fueron las mismas, ya que el objetivo de ambas planificaciones, Axxent e ^{192}Ir era cumplir la cobertura de dosis absorbida de los volúmenes blanco, y se cumplió.

El estudio concluyó que las pacientes planificadas con Axxent recibieron una dosis absorbida menor en los OAR que los planificados con ^{192}Ir . Las diferencias en la energía de ambos métodos de irradiación conducen a las diferencias de dosis absorbidas en los OAR [52].

En la vejiga, la media de la dosis absorbida para los tratamientos comparados (Axxent frente a ^{192}Ir) fueron del 63% de la DP vs 66% para D2cc, 70% vs 73% para D1cc, y 84% vs 86% para D0.1cc. Las diferencias fueron más notables en el recto (30% frente a 37% para D2cc, 33% frente a 36% para D1cc, y 50% frente a 56% para D0.1cc) y en la sigma (D2cc, 54% frente a 57%; D1cc, 63% frente a 66%; y D0.1cc, 86% frente a 89%) con un volumen medio de HR-CTV de 16.6 cm^3 .

Se hizo un test U de Mann-Whitney para ver si los valores de D2cc, D1cc y D0.1cc para ver si vejiga, recto y sigma se distinguen de manera estadísticamente significativa en los tratamientos de Axxent vs. ^{192}Ir . Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para los parámetros D2cc y D1cc del recto ($p < 0.05$).

En la Figura 9 podemos observar el diagrama de Box and Whisker.

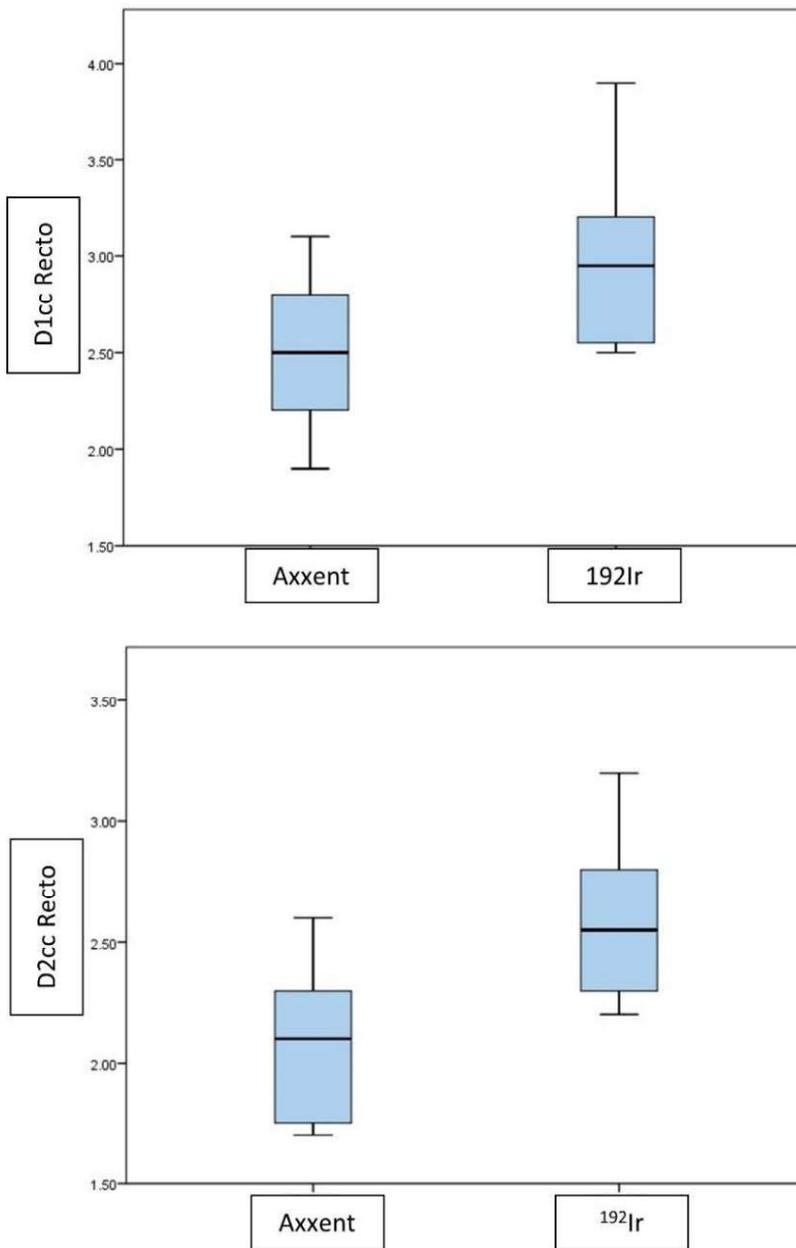


Figura 9: Gráfico Box and Whisker para D1cc y D2cc de recto.

En cuanto a las dosis absorbidas altas, existen diferencias entre el V150% y el V200% de tejido sano irradiado entre Axxent e ^{192}Ir , para Axxent, en promedio se irradió un 6.3% más de volumen de tejido sano con una dosis absorbida del 150% de la DP, y un 5.7% más con el 200% de la DP. A pesar de esta diferencia, las toxicidades observadas fueron mínimas, con ningún caso de grado >2 según la clasificación RTOG [41] a 1 mes del tratamiento, de grado 2 solamente 1 caso de mucositis y ningún caso de toxicidad rectal o urinaria.

Los resultados de la comparativa sumando las dosis absorbidas en EBRT y presentadas en EQD2, son las mostradas en la Tabla 8.

Tabla 8: Resultados de EBRT+BT en EQD2 para Axxent e ^{192}Ir

		AXXENT			^{192}Ir		
Volumen blanco		EQD2(Gy)			EQD2(Gy)		
$\alpha/\beta=10\text{Gy}$		BT	BT+EBRT	%DP	BT	BT+EBRT	%DP
HR-CTV	Prescripción	39.7	85.7	100%	39.7	85.7	100%
	D98%	39.7	85.7	100%	40.5	86.5	101%
	D90%	52.4	98.4	121%	51.5	97.5	120%
IR-CTV	D98%	18.7	64.7	57%	19.3	65.3	59%
	D90%	24.3	70.3	70%	25.0	71.0	71%
Órganos de riesgo		EQD2(Gy)			EQD2(Gy)		
$\alpha/\beta=3\text{Gy}$		BT	BT+EBRT		BT	BT+EBRT	
Vejiga	D2cc	26.6	72.6	64%	28.0	74.0	66%
	D1cc	30.0	76.0	69%	33.0	79.0	73%
	D0.1cc	41.4	87.4	84%	43.2	89.2	86%
Recto	D2cc	6.1	52.1	23%	11.6	57.6	37%
	D1cc	9.0	55.0	31%	14.4	60.4	43%
	D0.1cc	14.6	60.6	43%	21.5	67.5	56%
Sigma	D2cc	19.8	65.8	53%	22.4	68.4	57%
	D1cc	23.8	69.8	59%	28.0	74.0	66%
	D0.1cc	38.1	84.1	79%	45.6	91.6	89%

El tratamiento con Axxent representa una gran ventaja en los centros que no disponen de BT convencional, aunque son necesarios más resultados clínicos, resultados de control local y resultados basados en un seguimiento más prolongado, antes de establecer un nuevo protocolo clínico. Nuestros datos se basan en sólo 8 pacientes, lo que reduce la significación de la conclusión. No obstante, son un comienzo

prometedor para el tratamiento del cáncer de cuello uterino con Axxent.

La amplia experiencia acumulada a lo largo de los años con los tratamientos con ^{192}Ir lo convierte en la referencia para el cáncer de cuello uterino. La eBT podría ser una alternativa en los casos en que tratamiento con ^{192}Ir no esté disponible, siempre que los resultados obtenidos sigan siendo satisfactorios. En zonas con una alta incidencia de cáncer de cuello de útero y pocos dispositivos de HDR basados en el ^{192}Ir , la eBT podría ser una buena alternativa para las pacientes que viven lejos de un hospital.

Capítulo 4:

IN VIVO DOSIMETRY IN LOW- VOLTAGE IORT BREAST TREATMENTS WITH XR-RV3 RADIOCHROMIC FILM

In vivo dosimetry in low-voltage IORT breast treatments with XR-RV3 radiochromic film

La mayor parte del contenido en este capítulo fue publicada en:

Lozares S., Font J.A., Gandía A., Campos A., Flamarique S., Ibáñez R., Villa D., Alba V., Jiménez S., Hernández M., Casamayor C., Vicente I., Hernando E., Rubio P. (2021).

In vivo dosimetry in low-voltage IORT breast treatments with XR-RV3 radiochromic film

Phys. Med., 81: 173 – 181.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.12.011>

La revista ha concedido permiso para reimprimir este artículo como un capítulo de esta disertación.

Resumen

Las recidivas tempranas tras la cirugía conservadora de la mama y la RT postoperatoria aparecen con mayor frecuencia en la proximidad del lecho tumoral primario. La irradiación parcial acelerada de la mama (IPM) es una estrategia que permite tratar únicamente el lecho quirúrgico con 1-2 cm de margen, en contraposición al tratamiento clásico, que consiste en irradiar toda la mama [53]. En los últimos años, la IPM realizada con haces de fotones externos se ha implantado como parte estándar del tratamiento postoperatorio del cáncer de mama en fase inicial tras una cirugía conservadora para prevenir la recidiva local.

Se ha desarrollado una técnica de tratamiento en el estudio TARGIT utilizado por el sistema Intrabeam (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) con objeto de realizar dicha IPM. El tratamiento se puede

implementar también con otros equipos que proporcionan espectros de radiación similares, en concreto, el sistema Axxent, objeto de este estudio. Con esta técnica, la fuente de radiación se introduce en la mama de tal forma que el lecho tumoral está en contacto directo con la fuente; este tratamiento ha de hacerse en el mismo acto quirúrgico tras extirpar el tumor. La fuente emite entonces rayos X de baja energía de 50 kVp desde el interior de la mama. El procedimiento se realiza en un quirófano estándar y añade entre 20 minutos y 40 minutos al tiempo de la operación en el caso de Intrabeam y entre 10 minutos y 15 minutos en el caso de Axxent.

Una manera de verificar las dosis absorbidas en este procedimiento sería la dosimetría *in vivo*. Se define como el control último de la dosis absorbida que solo puede ser realizado a nivel del paciente, se utiliza para detectar posibles errores en la entrega de dosis en planes individuales, evaluar la técnica, la calidad de un tratamiento específico o evaluar la dosis absorbida en casos en los que no sea posible su cálculo o sea impreciso.

Estas medidas pueden dividirse en 3 categorías: dosis de entrada, dosis de salida y dosis intracavitaria. Las dos primeras sirven para evaluar el desempeño de la unidad de tratamiento en la deposición de dosis, el posicionamiento del paciente o parámetros de este que afecten los cálculos de dosis absorbida. Las mediciones intracavitarias, en cambio, nos dan una medición directa ubicando detectores dentro de cavidades para medir la dosis absorbida en una zona específica. La dosimetría *in vivo* se ha implementado de manera obligatoria en Francia para todos los tratamientos de radioterapia conformada o de IMRT

después que, en mayo de 2004, un error en el proceso de planificación condujera a la sobre irradiación de 23 pacientes [54].

Un sistema de dosimetría *in vivo* es, por tanto, una herramienta que permite evaluar la precisión del tratamiento prescrito garantizando la calidad de este. Para la implementación de este tipo de sistema es necesario utilizar detectores de radiación a fin de conocer la dosis absorbida en un punto dado, por ejemplo: cámaras de ionización, TLD, semiconductores, películas, etc.

Por tanto, las mediciones *in vivo* de la dosis absorbida pueden ayudar a identificar errores sistemáticos y aleatorios en la administración del tratamiento [55,56]. En la IORT, la dosimetría *in vivo* es particularmente necesaria debido a la alta dosis absorbida administrada en una sola fracción y la ausencia de un plan de tratamiento convencional [57]. Esto es especialmente importante en el caso de TARGIT, donde la dosis absorbida en el volumen objetivo, el tejido mamario que rodea la cavidad de escisión y los órganos de riesgo, como la piel, la fascia pectoral y el corazón, depende del procedimiento quirúrgico y, por tanto, es difícil de predecir. Como protección a pulmón y corazón especialmente, en los procedimientos que involucran mama izquierda, se coloca un disco protector para evitar dosis absorbidas altas a pulmón y corazón de 0.2 mm de Pb equivalente a 50 kVp (Figura 10).



Figura 10: Disco protector utilizado en pared costal en tratamientos de mama izquierda

El detector utilizado fueron las películas radiocrómicas, las cuales pueden ser cortadas en trozos y manipuladas dentro del campo quirúrgico previa esterilización [57]. Dentro de los diferentes modelos de película radiocrómica se eligió uno adecuado para las bajas energías presentes en el proceso. El modelo XR-RV3 de GafChromic™ (International Specialty Products, Wayne, NJ, USA) [58], con un rango de respuesta energética de 20 keV a 30 MeV y un rango de dosis absorbida de 0,01 Gy a 30 Gy (según el fabricante) sería un modelo que se ajusta al propósito de la medición. En IPM de bajo voltaje con Axxent, la DP es de 20 Gy en la superficie del aplicador esférico, y cae por debajo de 1 Gy a una profundidad de 3 cm en el tejido.

Los objetivos del presente estudio fueron establecer un procedimiento de dosimetría *in vivo* basado en películas radiocrómicas para la IORT, evaluar la dosis absorbida típica administrada a los órganos de riesgo, y verificar la dosis absorbida en el lecho tumoral.

La elección del tipo de película radiocrómica es fundamental. La respuesta energética del detector utilizado debe ser conocida y demostrar que este es lo suficientemente preciso para su propósito, aunque el proceso debería llevarse a cabo con cuidado para evitar

grados de incertidumbre que podrían llegar a más del 25% [59]. El presente estudio investiga la idoneidad del modelo XR-RV3 de película radiocrómica para este proceso e intenta averiguar si las dosis absorbidas difieren de las calculadas por el TPS, especialmente para la piel.

La dosis absorbida *in vivo* se midió en 30 pacientes con cáncer de mama en las que, tras la extirpación del tumor, el volumen de tratamiento estaba entre 30-40 cm³, por ser estos los casos más comunes en nuestro centro. En la Tabla 9, se muestran los volúmenes totales de los pacientes tratados frente a los utilizados en el estudio.

Tabla 9: Volúmenes de tratamiento de pacientes del estudio vs pacientes totales

Aplicador			Pacientes totales	Pacientes del estudio
Tipo	Volumen (cm ³)	r (cm)	% (número)	% (número)
3-4	30	1.93	45.8 (232)	50 (15)
	35	2.03	32 (162)	33 (10)
	40	2.12	13.8 (70)	17 (5)
	45	2.21	5.5 (28)	
4-5	50	2.29	1.8 (9)	
	55	2.36	0	
	60	2.43	0.4 (2)	
	65	2.49	0.4 (2)	
5-6	65-130	2.49-3.14	0.2 (1)	
		Total	506	30

El volumen tratado depende de cada caso; en las más de 500 pacientes tratadas, el volumen osciló entre 30 cm³ y 90 cm³, y el 90% de los casos se sitúa entre 30 cm³ y 40 cm³.

La calibración adecuada de las películas se garantiza utilizando una calidad de haz⁴ lo más parecida posible a la utilizada en el procedimiento quirúrgico ya que una calibración con energías diferentes puede dar lugar a marcadas diferencias en la lectura de las dosis absorbidas [60].

El certificado de calibración de las fuentes de rayos X se comprueba mediante la medida en aire con la cámara ExRadin A20. Se utilizan los aplicadores cónicos de piel para la verificación con la configuración de la medida de la Figura 11, en la que aparece el aplicador cónico de 50 mm de diámetro que será utilizado en el proceso de calibración.



Figura 11: Medida de la dosis absorbida de referencia en aire con Axxent y ExRadin A20.

El motivo de utilizar el aplicador de 50 mm es que la capa hemirreductora (HVL) de la fuente y el aplicador es de 1.56 mm, muy próxima a la HVL en la superficie del aplicador de balón (1.468 mm) [60].

⁴ La capacidad de penetración de un haz de rayos X en la materia se denomina calidad de rayos X. Los haces de rayos X de alta energía son capaces de penetrar mucho más que los de baja energía.

La empresa proporciona valores de dosis en profundidad para cada uno de los aplicadores cónicos, por ser necesarios para la dosimetría de los tratamientos de piel. Para obtener nuestros propios valores de dosis en profundidad utilizamos el aplicador cónico de superficie plana de piel de 50 mm de diámetro; en esta configuración se miden los rendimientos en profundidad (PDD) con la cámara de ionización TM23342 de PTW; esto corrobora el PDD proporcionado por el fabricante (Figura 12) y, posteriormente, se irradian las películas en esos puntos. (Figura 13).

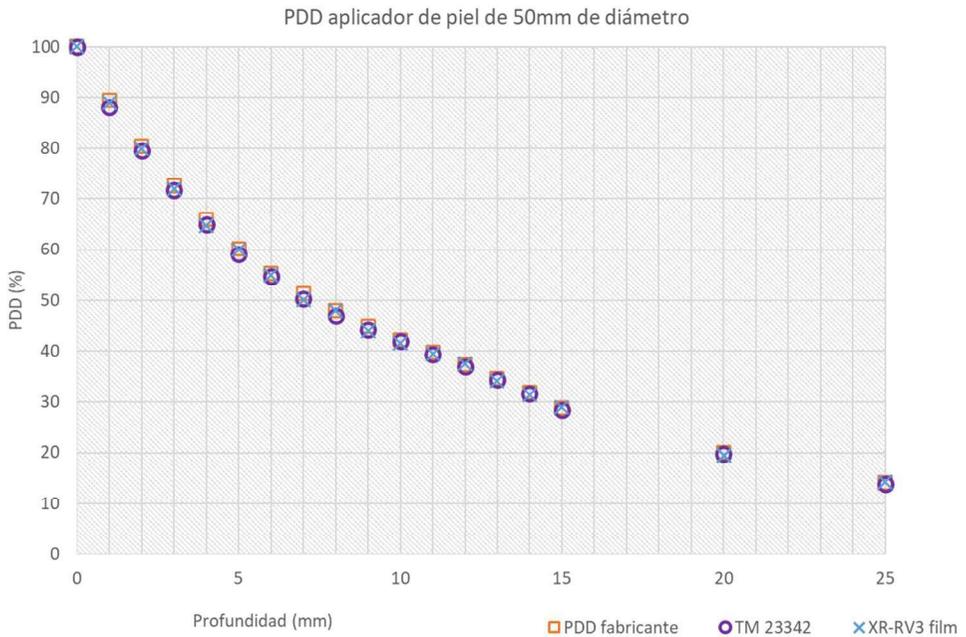


Figura 12: PDD proporcionado fabricante, medido con cámara TM23342 y medido con película XR-RV3



Figura 13: Configuración de medida para calibración de películas con aplicador de 50 mm.

Una vez irradiadas a diferentes dosis absorbidas para cada profundidad, se obtienen los datos de lectura en cada canal (rojo, verde y azul) y se procede a su calibración utilizando el software Radiochromic.com v3.0 (Radiochromic SL, Benifaió, España) donde se procede a cargar las películas escaneadas tras la irradiación, se selecciona una región de interés (ROI) adecuada y se obtiene cada curva de calibración (Figura 14).

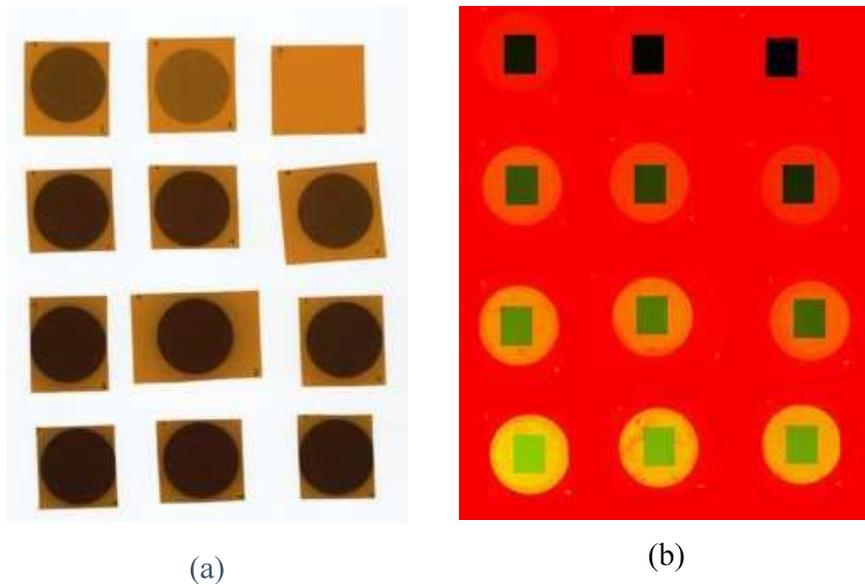


Figura 14: (a) Películas de calibración escaneadas. (b) Películas calibración en Radiochromic.com

El método de calibración utilizado propuesto por Méndez et al [61] es un procedimiento multicanal denominado método Multigaussiano. El principal objetivo de los métodos de dosimetría de películas radiocrómicas multicanal es corregir, o al menos mitigar, las heterogeneidades espaciales en la respuesta de la película-escáner, especialmente las variaciones en el espesor de la capa activa [62,63]. La implementación de la dosimetría multicanal es fundamental para mantener todas las fuentes de incertidumbre lo más baja posible [64]. El método Multigaussiano asume que la función de densidad de probabilidad del vector de respuesta formado por los valores de los píxeles de los diferentes canales de color, incluyendo las exploraciones irradiadas y no irradiadas, sigue una distribución gaussiana multivariada. El método Multigaussiano proporciona dosis absorbidas más precisas que los otros modelos comparados, especialmente

cuando incorpora la información de la película antes de la irradiación [61].

Tradicionalmente, las dosis absorbidas en las películas radiocrómicas se han obtenido usando un único canal, que, dependiendo del nivel de dosis absorbida, y con el objetivo de optimizar la relación señal ruido, podía ser uno de los tres posibles: Rojo, Verde y Azul. Para niveles convencionales de dosis absorbidas, el canal rojo es el preferido entre 0 y 5 Gy, entre 5 y 50 Gy el verde es el que da una mejor señal ruido, mientras que por encima de 50 Gy es el canal azul el que tiene mejor respuesta [65].

En la Figura 15 se puede observar las diferencias entre el canal rojo y verde en cuanto a dosis absorbida (Gy) frente a densidad óptica (D.O.) neta para una curva de calibración de 0-25 Gy en dosis absorbida en la superficie del aplicador de balón.

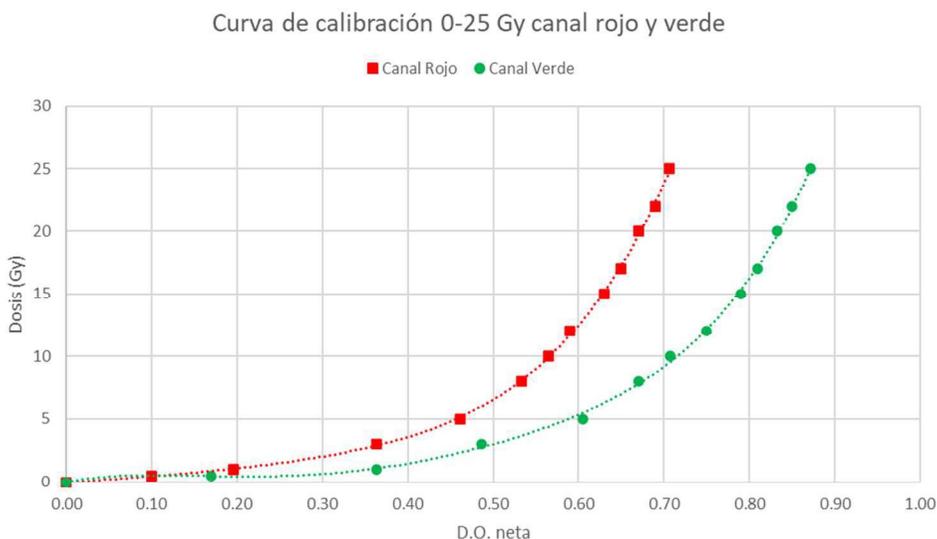


Figura 15: Comparación de canales rojo y verde para dosis absorbida en superficie.

Esta forma de calcular la dosis absorbida tiene como ventaja fundamental su simplicidad. Sin embargo, es incapaz de corregir los artefactos típicos de las películas, sobre todo, la dependencia de la señal con la posición lateral, la falta de homogeneidad y el ruido de la película.

El estudio de dosimetría *in vivo* se llevó a cabo colocando películas radiocrómicas en diferentes zonas del escenario quirúrgico: en contacto con el aplicador (lo que representa la zona de prescripción, 20 Gy) en zonas de piel a diferentes distancias, y detrás del disco protector de la pared costal.

Se distinguen tres zonas diferentes para la dosis absorbida administrada a la piel en función de su distancia al aplicador: 1-2 cm, 2-5 cm y >5 cm, así como la zona detrás del disco que protege la pared torácica durante el tratamiento de la mama izquierda.

Para cada una de dichas zonas se midió la HVL añadiendo láminas de Al de 99.9% de pureza. El fabricante nos da la HVL del aplicador de piel de 50 mm midiendo en superficie (1.56 mm), la cual fue comprobada experimentalmente utilizando la cámara TM 23342 de PTW; a partir de ahí, se calcularon las HVL correspondientes a diferentes profundidades en agua sólida.

Por tanto, para cada zona de medida se calculó una curva de calibración diferente. De esta forma se obtienen cinco (5) curvas de calibración en total. Así, a cada trozo de película, dependiendo de su ubicación en el escenario quirúrgico, se le aplicará una curva diferente. La dependencia energética de las películas radiocrómicas radica principalmente en su composición química, que cambia de un lote a

otro [59], por lo que si se cambia de lote habría que volver a realizar la calibración, en este estudio todas las medidas se realizaron con películas del mismo lote.

Las películas utilizadas para la calibración fueron previamente esterilizadas porque las utilizadas para la medición in vivo deben estar también esterilizadas, para así reducir la incertidumbre que este proceso pueda causar.

En el caso del escáner, se utilizó el modelo Epson 12000XL, en el cual, con la utilización de algoritmos multicanal, se genera menos incertidumbre en las estimaciones para las dosis absorbidas inferiores a 4 Gy [68] que son las obtenidas en las medidas en piel.

En la Tabla 10 se pueden observar las zonas asignadas a cada HVL.

Tabla 10: Profundidad desde el aplicador utilizado para calibración comparada con agua y su correspondiente HVL_{eq} .

Axxent (Xoft) Energía: 50 kVp		
Profundidad en agua sólida desde el aplicador de piel	HVL_{eq} (mm de Al)	Zona de medida
0	1.56	Zona de prescripción
1,5	1.9	1-2 cm del aplicador (piel)
3,5	2.3	2-5 cm del aplicador (piel)
6	2.8	>5 cm del aplicador (piel)
Detrás del disco protector	3.8	disco protector

Cuando se completa todo el proceso, se obtienen las curvas de calibración en función de la D.O. neta para cada profundidad, las cuales corresponderán a los diferentes endurecimientos del haz (Figura 16).

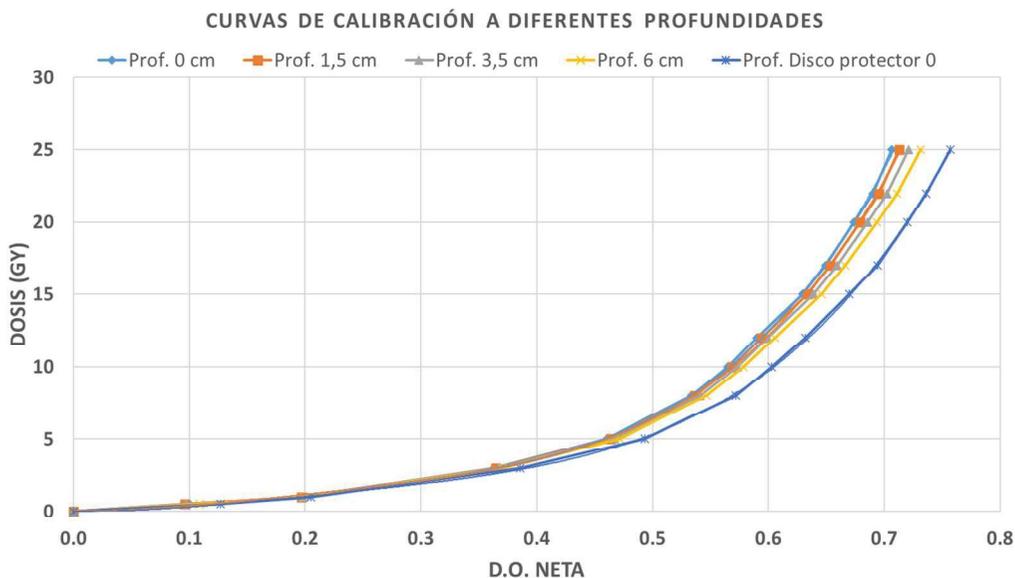


Figura 16: Curvas de calibración a diferentes profundidades

En cuanto a las incertidumbres en el proceso de calibración de las películas, Farah et al [59] definieron 3 escenarios diferentes (A, B y C) para evaluar la incertidumbre de la medida de dosis absorbida en piel con las películas XR-RV3 Gafchromic™. En particular, el escenario B implicaba una calibración de laboratorio bien definida, mientras que otros parámetros de influencia relacionados con la aplicación clínica de las películas dosimétricas están menos controlados. Este sería el escenario más cercano a las mediciones de dosis absorbida en este estudio (Tabla 11).

Tabla 11: Análisis de incertidumbres en la calibración de las películas.

Parámetro (Incertidumbre %)	Tipo A		Tipo B	Referencias
Determinación de la dosis absorbida en agua			4.7	TG-61 [66]
Uniformidad del haz			0.3	McCabe et al [67]
Uniformidad entre películas de 1 lote			1.0	
Respuesta película- tasa de dosis			1.5	McCabe et al [67]
Errores de posicionamiento de la película			0.3	McCabe et al [67]
Incertidumbre del algoritmo multicanal			1.0	Vera-Sánchez et al [68]
Shutter error			0.1	McCabe et al [67]
Incertidumbre del valor de pixel en la región de interés (ROI)	0.8			
Incertidumbre entre escaneos	0.1			
Proceso de esterilización	0.5			
Deriva del escáner	0.1			
Suma cuadrática	1.0		5.1	
Suma cuadrática A y B		5.2		
Dosis absorbida por respuesta de la película % incertidumbre (k=1)		5.2		
Dosis absorbida por respuesta de la película expandida % incertidumbre (k=2)		±10.4		

Se midieron las dosis absorbidas en 30 pacientes. Las dosis absorbidas medidas y su desviación estándar en las diferentes zonas fueron: en contacto con el aplicador (zona de prescripción) 19.8 ± 0.9 Gy. En las zonas de la piel, las dosis absorbidas fueron: 1-2 cm del aplicador, 1.9 ± 0.8 Gy; 2-5 cm, 0.7 ± 0.1 Gy; y a más de 5 cm, 0.3 ± 0.2 Gy. La dosis administrada al músculo pectoral (disco de blindaje de tungsteno) fue de 0.5 ± 0.3 Gy.

Las medidas de la dosis absorbida medida con película radiocrómica en diferentes puntos de piel, se compara con la calculada por el sistema de planificación basado en el TG-43; los resultados se muestran en la Tabla 12. Podemos ver las diferencias en valores de dosis absorbida en Gy, en porcentaje local y en porcentaje respecto a la DP, 20 Gy en la superficie del aplicador.

Tabla 12: Dosis absorbidas medidas in vivo frente a dosis absorbidas calculadas en TPS con TG-43.

Distancia	Dosis TPS (Gy)	Dosis medidas <i>in vivo</i> (Gy)	Diferencias (%)	Diferencias (%DP)
Superficie	20.0	19.8	-1.0%	-1.0%
1-2 cm	2.1	1.9	-9.5%	-1.0%
2-5 cm	1.0	0.7	-30.0%	-1.5%
>5 cm	0.4	0.3	-25.0%	-0.5%

El estudio presentado [33] demostró la viabilidad del uso de las películas XR-RV3 para la medición de dosis absorbida *in vivo* en los rangos de energía aplicadas en un procedimiento complejo como la IORT de mama. Las dosis absorbidas en los órganos de riesgo estaban muy por debajo de las tolerancias para casos como los estudiados.

Capítulo 5:

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Discusión y Conclusiones

5.1 DISCUSIÓN

Se han presentado tres estudios que exploran los posibles beneficios de tratamiento, desde el punto de vista dosimétrico, al considerar un equipo de eBT. En cada uno de los capítulos anteriores se han presentado los resultados y discusiones específicas de cada estudio; veamos en este apartado todo desde un punto de vista más general.

5.1.1 CASOS CLÍNICOS SELECCIONADOS

Las comparaciones de parámetros dosimétricos de pacientes con cáncer ginecológico se dividen en cáncer de endometrio (Capítulo 2) y cáncer de cérvix (Capítulo 3). Los casos de cáncer de endometrio, dependiendo de su diagnóstico (Tabla 2), se tratan con EBRT más BT o con BT exclusiva, lo cual sería igual en el caso de que los tratamientos braquiterápicos fueran con BT convencional.

En el caso de cáncer de cérvix, es importante señalar que, en todos los casos, uno de los criterios de selección de pacientes era que, tras su primera evaluación previa a la RT, tuvieran un tumor ≤ 3 cm sin afectación parametrial. Se vuelven a evaluar después de la EBRT para determinar si el diagnóstico permanece inalterado. Esto es debido a que en caso de que el volumen sea mayor sería necesario la inserción de agujas intersticiales para realizar un tratamiento de BT óptimo, opción no disponible para el sistema Axxent. Por tanto, también son casos con

estadío FIGO bajo (solo un caso de estadío III). Caso de que no se cumpla este criterio, la paciente es derivada a otro centro con posibilidad de BT intersticial.

Además de los tratamientos ginecológicos, dada la movilidad del equipo, una de sus principales características, es posible llevarlo hasta un quirófano para tratar como IORT en localizaciones como páncreas, sarcomas, cerebros o mamas. Los casos de cáncer de mama (Capítulo 4) que se tratan con IORT con Axxent, siguen los criterios de inclusión definidos por el estudio TARGIT [24] y no presentan características especiales en la selección de pacientes comparado con otros sistemas de IORT con fotones de baja energía, como por ejemplo Intrabeam (Zeiss).

En concreto, en el capítulo 4, se trata de verificar tanto las dosis de prescripción como la dosis absorbida en el principal OAR, que es la piel. De esta forma verificamos el proceso globalmente como parte del control de calidad total.

En la práctica clínica, la DP es de 20 Gy en la superficie del aplicador. Por lo tanto, las dosis absorbidas esperadas son de unos 20 Gy en la superficie del "balón" y dosis absorbidas inferiores, de alrededor de 0-5 Gy, en los diferentes puntos de la piel y detrás del músculo pectoral.

La integración del procedimiento de medición de dosis absorbida en el quirófano fue rápida y no interfirió con ninguna de las fases clínicas.

5.1.2 DOSIMETRÍA DE PACIENTES

En los resultados del capítulo 2 relativos a los pacientes de endometrio, vemos cómo, con el equipo Axxent es posible obtener la misma cobertura de la cúpula vaginal que en la planificación realizada utilizando ^{192}Ir o ^{60}Co . Este sería el punto de partida para considerar a la eBT una buena alternativa a los tratamientos convencionales de HDR con radioisótopos.

Esta es la premisa también para la comparación en pacientes de cérvix del capítulo 3, la dosis absorbida en el PTV debe ser óptima, y así comparar las dosis absorbidas en los OAR con las planificaciones con ^{192}Ir . Los casos de cáncer de cérvix tienen el sesgo de la selección de pacientes, si no escogiéramos los volúmenes de tumor pequeños, no se podrían asegurar alcanzar las coberturas de dosis absorbida a PTV que se alcanza con la BT intersticial. Además, como segundo punto importante, se consigue una reducción de las dosis absorbidas en los OAR, la vejiga, el recto y el sigma.

En el capítulo 2, se evaluaron diferentes parámetros, hallándose claras diferencias en todos ellos. El test de U de Mann-Whitney ($p < 0.05$) así lo demostró para el D2cc, el V50% y el V35% (Figura 5). Otros estudios realizados en pacientes tratados con ^{192}Ir y replanificados con Axxent, mostraron diferencias también en los mismos parámetros dosis-volumen [46,69] obteniendo resultados similares. En Dickler et al [46] para la vejiga, el V35% promedio fue del 47.7% frente al 27.4% ($p < 0.05$) y el V50% promedio fue del 26.5% frente al 15.9% ($p < 0.05$) para ^{192}Ir y Axxent respectivamente. El V35% rectal promedio fue del

48.3% frente al 28.3% ($p < 0.05$) y el V50% rectal promedio fue del 27.8% frente al 17.0% ($p < 0.05$) para ^{192}Ir y Axxent, respectivamente. Así mismo, en un estudio prospectivo multicéntrico también de Dickler et al [70], utilizando eBT con Axxent para el tratamiento de cáncer de endometrio, reportaron un V50% de vejiga de 11.5% y un V50% de recto de 17.5% de la DP.

En el cáncer de cérvix, para los OAR se analizaron los parámetros recomendados, que son D2cc, D1cc y D0.1cc para vejiga, recto y sigma. Mobit et al [71] reportaron en un estudio retrospectivo con diez (10) pacientes tratados con ^{192}Ir y replanificados con Axxent diferencias en la dosis absorbida en vejiga, recto y sigma. En el D2cc de vejiga la diferencia promedio fue del 25% de la dosis absorbida con diferencia significativa ($p < 0.05$), en recto y sigma la dosis absorbida es menor, pero sin diferencia significativa.

En el estudio presentado en el capítulo 3 y publicado en 2019 [16], si bien las dosis absorbidas en vejiga y sigma fueron menores, es en las dosis absorbidas en recto donde la disminución es estadísticamente significativa ($p < 0.05$) (Figura 9).

En la zona tumoral se evaluaron el V150% y V200%, tanto para endometrio (Capítulo 2) como para cérvix (Capítulo 3), parámetros que informan sobre las dosis absorbidas altas recibidas por el tejido sano y que se corresponden con los volúmenes que reciben el 150% y el 200% de la DP, respectivamente. Ambos parámetros son mayores en los tratamientos planificados con eBT que en los planificados con BT convencional.

En cáncer de endometrio, Dickler et al [46] en su serie retrospectiva recalculando planes con Axxent de pacientes tratados con ^{192}Ir , el V150% medio fue del 35.8% para Axxent frente al 58.9% para ^{192}Ir ($p < 0.05$). Mobit et al [69] los valores de V200% y V150% para Axxent fueron hasta cuatro veces mayores que las fuentes radiactivas de ^{192}Ir o ^{60}Co . Por ejemplo, el V150% para un diámetro de aplicador cilíndrico de 4 cm es del 2.4% del volumen del PTV para el ^{192}Ir , mientras que es del 13.9% para Axxent.

En el capítulo 2 se muestran las diferencias del V150% y V200% en los casos estudiados, con resultados en consonancia con los estudios referenciados.

En cáncer de cérvix los parámetros V150% y V200% reportados en un estudio retrospectivo de diez (10) pacientes tratados con ^{192}Ir y replanificados con Axxent [71], mostró diferencias en V150% de 64 cm³ para ^{192}Ir frente a 87.1 cm³ para Axxent. En el V200% fueron 35.6 cm³ para ^{192}Ir y 61.9 cm³ para Axxent.

Las diferencias mostradas en V150% y V200% para cáncer de cérvix son menores que las reportadas, el motivo es el sesgo introducido al tratar solamente volúmenes pequeños de HR-CTV, el volumen promedio es de 16.6 cm³ frente al volumen promedio de 34.5 cm³ de los 1300 pacientes pertenecientes al estudio EMBRACE publicados por Nesvacil et al [72], o el volumen de 31.6 cm³ en 481 pacientes de Jastaniyah et al [73].

En todos los casos presentados, tanto de endometrio (Capítulo 2) como de cérvix (Capítulo 3) se logra la misma cobertura del volumen

objetivo que durante la planificación cuando se utiliza el ^{192}Ir o el ^{60}Co (para el endometrio), y se puede reducir la dosis absorbida en los OAR, aunque el V150% y el V200% del volumen objetivo de la planificación aumentan en ambas localizaciones.

En el caso de cáncer de cérvix tratados con eBT, se necesitarían estudios con volúmenes de HR-CTV mayores para ver el efecto que tendrían las diferencias en las dosis absorbidas altas.

Tanto el estudio de endometrio (Capítulo 2), como el de cérvix (Capítulo 3) representan las mayores series publicadas de pacientes tratadas con eBT hasta la fecha. Ambos estudios confirman la disminución de las dosis absorbidas en OAR. Dichas diferencias son muy marcadas y estadísticamente significativas en los parámetros analizados en endometrio (Figura 5), y en cáncer de cérvix, en el D2cc y D1cc de recto (Figura 9).

5.1.3 TOXICIDAD EN CASOS GINECOLÓGICOS

Las diferencias en el V150% y V200% en el caso del endometrio (Tabla 4) podrían tener una implicación clínica directa en la aparición de más toxicidad aguda en la mucosa vaginal, pero dicho resultado no se ha observado en el seguimiento de las pacientes.

En el cáncer de cérvix, la diferencia en V150% y V200% debería, al igual que en los casos de endometrio, haber provocado un aumento del número de casos de mucositis aguda en la población del estudio; sin embargo, los resultados muestran una toxicidad muy baja (Capítulo 3),

en los casos seleccionados, volúmenes pequeños sin afectación parametrial.

5.1.4 DOSIMETRÍA *IN VIVO*

En procedimientos de IORT de mama, las películas radiocrómicas XR-RV3 (Gafchromic™), por su caracterización en energía, el rango de dosis dinámico y la independencia de la temperatura, las hacen apropiadas para las medidas de dosimetría *in vivo*. Por ello, para medir los valores de dosis absorbida en el procedimiento de IORT (Capítulo 4) se ha utilizado como detector dichas películas radiocrómicas. Se hicieron medidas de dosis absorbida en contacto con el aplicador y a diferentes distancias de este.

La incertidumbre en la medida de dosis absorbida con la película debe estar controlada. Esta incertidumbre puede reducirse a un 5% si se controlan cuidadosamente los errores relacionados con el escáner, la película y el ajuste en condiciones de laboratorio no alcanzables en un hospital, o puede aumentar fácilmente hasta más del 40% si no se toman las mínimas precauciones [59].

Devic et al [60] publicaron que para el caso medidas con películas radiocrómicas en tratamientos con fotones de baja energía es fundamental calibrar las películas con una calidad de haz cercana a la energía efectiva de Axxent. Además, el endurecimiento del haz a diferentes profundidades en el rango de medidas en pacientes, implica que la misma señal podría producir un error de medición de la dosis relativa del 5% si se ignora este efecto de endurecimiento del haz [60]. Así que, una medida precisa de la dosis absorbida utilizando

películas radiocrómicas con fotones de baja energía, requiere que el sistema de dosimetría de la película radiocrómica se calibre con calidades de haz correspondientes a los puntos de medida, ya que se produce un efecto significativo en función de la profundidad en el agua para la fuente de 50 kVp [74].

Este endurecimiento ha sido estudiado previamente para las energías utilizadas en el presente estudio [75] basándose en la respuesta energética de varios modelos de películas radiocrómicas [76], concretamente en la película XR-RV3, concluyendo que la respuesta de la película radiocrómica XR-RV3 muestra dependencia de la calidad del haz, aumentando un 20% de 60 a 120 kVp [67]. Reducir estas incertidumbres en el rango de energías de Axxent para las películas radiocrómicas junto con los cambios debidos al endurecimiento del haz, hicieron que se midieran diferentes curvas de calibración para cada una de las zonas de medida de la dosis absorbida.

5.1.5 CALIBRACIÓN DE LAS PELÍCULAS RADIOCRÓMICAS XR-RV3

Las películas se calibraron para reproducir las condiciones clínicas de endurecimiento del haz, aunque las configuraciones elegidas para cada una de las zonas seleccionadas no reproducían exactamente las condiciones del haz en cada situación, se crearon zonas de medida dependiendo de la distancia al aplicador (Tabla 10). Sería imposible disponer de una calibración para cada una de las mediciones, ya que, además, la distancia de los trozos de película a la fuente colocada en el

paciente no podía medirse con la misma precisión que la profundidad de las medidas en maniquí.

Todas las pequeñas correcciones realizadas en el proceso relacionado con las películas están encaminadas a reducir la incertidumbre, la cual, aunque finalmente fue de un 10.4% se considera adecuada para este procedimiento (Tabla 11).

5.1.6 EFICACIA BIOLÓGICA RELATIVA EN TRATAMIENTOS CON FOTONES DE BAJA ENERGÍA

Hay un elemento diferenciador importante a considerar en la discusión de las diferencias entre los tratamientos con eBT y BT convencional, y es la consecuencia radiobiológica de utilizar energías tan diferentes, la energía media de Axxent es muy inferior a la del ^{192}Ir (26 keV frente a 355 keV). En radiobiología, la eficacia biológica relativa (RBE) es la relación de la eficacia biológica de un tipo de radiación ionizante con respecto a otro, dada la misma cantidad de dosis absorbida. La RBE es un valor empírico que varía en función del tipo de radiación ionizante, de las energías implicadas, y de los efectos biológicos considerados.

Reniers et al llegaron a la conclusión de que Axxent tiene un RBE similar al del ^{125}I [77]; para Axxent, los valores de RBE publicados están todavía pendientes de verificación clínica [78]. Se han realizado estudios [78–80] para determinar el efecto radiobiológico de las fuentes de eBT de 50 kVp de Axxent, donde se calculan los factores RBE para diferentes tejidos; el RBE calculado por Brenner et al varía entre 1.29-

1.85 con respecto al ^{192}Ir a 5 mm de profundidad [79]. Las publicaciones recomiendan revisar cuidadosamente la prescripción de los tratamientos en función de estos factores [78–80].

En referencia al tratamiento postoperatorio del cáncer de endometrio, Rava et al [80] mostraron una disminución de la dosis absorbida en la vejiga y el recto, teniendo en cuenta la DBE para un $\alpha/\beta=3$ con eBT, lo que puede estar relacionado con una disminución de toxicidad tardía en estos órganos; todo ello se calculó con un factor RBE de 1,5.

Siguiendo estas recomendaciones, deberíamos haber reducido la DP para evitar toxicidades. Ballester-Sánchez et al [81] publicaron un estudio clínico en que la reducción de la DP en un tratamiento eBT del carcinoma nodular y superficial de células basales basándose en el RBE disminuyó el control tumoral del 95% al 90%.

En los estudios ginecológicos presentados (Capítulos 2 y 3), la DP en cada tratamiento con Axxent se administró sin tener en cuenta las diferencias en la energía, asumiendo las prescripciones de la BT convencional y, por tanto, sin tener en cuenta las diferencias en la RBE esperada para la radiación de baja energía [79,80].

La experiencia en los tratamientos de endometrio nos permitió realizar las prescripciones de igual forma que con la BT convencional, y siguiendo la experiencia ya comentada en otros estudios [81].

Existen grandes incertidumbres en la estimación del RBE, lo que implica que los resultados pueden variar de una publicación a otra; es un tema de discusión abierto en la actualidad [29]. En nuestro caso, el

no utilizar correcciones del RBE no ha provocado un aumento de mucositis o cualquier otra toxicidad o control local inadecuado.

En el capítulo 4, donde se miden las dosis absorbidas en el procedimiento de IORT de mama, la prescripción viene dada por el estudio TARGIT [24], aunque las diferencias encontradas al comparar las dosis absorbidas medidas con las calculadas en el sistema de planificación (Tabla 12) tienen su explicación en el uso de fotones de baja energía además del algoritmo de cálculo TG-43 utilizado en el TPS.

5.1.7 ALGORITMOS DE CÁLCULO DE DOSIS ABSORBIDA EN BT

Nuestros cálculos dosimétricos se basaron en el TG-43, específico para Axxent [82], sin corrección por heterogeneidad, tanto para los tratamientos ginecológicos (Capítulos 2 y 3), como para los cálculos de dosis absorbida en mama (Capítulo 4), ya que este es el algoritmo utilizado en nuestro TPS y en la mayoría hospitales, para los que estos resultados serán útiles.

Zehtabian et al [83] reportaron que el algoritmo TG-43 tiene un mayor error cuanto más nos alejamos de la fuente. También la heterogeneidad de los tejidos dentro del cuerpo humano con diferencias de densidad, número atómico y composición química (por ejemplo, hueso, mama, pulmón), para los que se observan más discrepancias en los parámetros del TG-43 comparado con el maniquí de agua [83].

El informe del Grupo de Trabajo 186 (TG-186) del Comité de Radioterapia de la AAPM [84] ha proporcionado nuevas directrices para el cálculo y la notificación de dosis absorbida en BT para abordar las deficiencias de la actual metodología del TG-43 [85] para el cálculo de dosis absorbida.

A diferencia de la metodología del TG-43, en la que, a efectos del cálculo de la dosis absorbida el paciente es tratado como una esfera de 15 cm de radio de agua con densidad unitaria uniforme, el TG-186

recomienda el uso de algoritmos de cálculo de dosis absorbidas basados en modelos (MBDCA) junto con los métodos actuales TG-43 para la dosimetría. Aunque TG-186 tiene consecuencias relativamente menores para el cálculo de dosis absorbida en la BT de alta energía con ^{192}Ir [86,87], estas directrices actualizadas tienen un mayor impacto para la BT de baja energía donde se sabe que los cálculos de dosis absorbidas dependen en gran medida de la composición de los tejidos que interactúan [88] , así como de las heterogeneidades del tejido [89,90].

Para las fuentes de baja energía, el proceso fotoeléctrico es dominante; las diferencias en los coeficientes de absorción de masa-energía entre varios tejidos y el agua [91] podrían dar lugar a diferencias de dosis absorbidas significativas en función del medio elegido para el transporte de la radiación y la deposición de la energía.

White et al [92], en cálculos realizados retrospectivamente en 7 pacientes de mama tratados con Axxent, introdujeron las heterogeneidades del tejido mamario y notificaron cambios significativos en la estimación de dosis absorbida en piel. La dosis absorbida máxima en la piel mostró una disminución general en los siete pacientes entre el 0.5% y el 24% de la DP, en función de la geometría de la paciente. La reducción de la dosis absorbida en piel podría tener implicaciones en una posible escalada de la prescripción de dosis absorbida de los tratamientos de mama por ser uno de los principales órganos de riesgo limitantes a la hora de la prescripción.

En el capítulo 4 se muestra que los valores de la dosis absorbida en la zona del tumor fueron los esperados (Tabla 12), ya que la película estaba en contacto directo con el "balón" y el TG-43 con el que se comparan los valores medidos mide adecuadamente en las cercanías de la fuente. Las dosis absorbidas medidas en la piel fueron inferiores a las obtenidas en el TPS, en el sentido de lo publicado por White et al [92]. Estas diferencias (Tabla 12) entre los resultados de las medidas de dosis *in vivo* y los obtenidos con el TPS fueron mayores de lo esperado según la incertidumbre estimada, que se explica considerando la influencia del medio heterogéneo en el caso de las energías bajas.

5.2 CONCLUSIONES

A lo largo de la tesis se han desarrollado los resultados de aplicaciones clínicas de la eBT con el sistema Axxent en cáncer ginecológico (endometrio en el Capítulo 3 y cérvix en el Capítulo 4), además de la aplicación para tratamientos de cáncer de mama con IORT.

En cuanto al cáncer ginecológico, se ha demostrado cómo los parámetros dosimétricos de los tratamientos son comparables con los obtenidos con BT convencional. En concreto, para los casos estudiados, se consiguen coberturas de PTV similares a la BT convencional además de menor dosis absorbida en los órganos de riesgo tanto para el endometrio como para el cérvix.

En la toxicidad aguda, aunque en los datos publicados ha transcurrido poco tiempo de seguimiento, se obtienen igualmente buenos resultados tanto para los casos de mucositis vaginal como para la toxicidad rectal o urinaria.

En el caso de cáncer de cérvix (Capítulo 3), la adecuada selección de los pacientes con respuesta al tratamiento de EBRT es importante para estos resultados, ya que los volúmenes de HR-CTV tratados con Axxent son menores que las series tratadas con BT convencional, aunque el hecho de que no se cuente con agujas intersticiales en Axxent, hace esta selección necesaria.

Se deberían realizar estudios dosimétricos comparando pacientes de cáncer de cérvix en estadios más avanzados, con volúmenes de HR-CTV mayores, y así ver los resultados de planificaciones con Axxent frente a BT convencional con opción de BT intersticial. Los resultados para cáncer de endometrio son consistentes y representan una adecuada alternativa a la BT convencional. A pesar de que la amplia experiencia clínica acumulada a lo largo de los años con los tratamientos con ^{192}Ir lo convierte en la referencia para la BT ginecológica, la eBT podría ser una alternativa en los casos en que tratamiento con ^{192}Ir no esté disponible.

Además, en el Capítulo 4, se ha establecido un procedimiento de dosimetría *in vivo* con película radiocrómica en tratamientos de IORT de mama, llevándose a cabo una calibración de la película adecuada teniendo en cuenta el endurecimiento del haz, creando diferentes curvas de calibración para cada zona de medida. Utilizando estas herramientas se comparó la dosis absorbida estimada por el sistema de planificación con la medida, tanto en el lecho tumoral como en la piel, principal OAR del tratamiento, concluyéndose que el procedimiento de dosimetría *in vivo* establecido es un proceso de garantía de la calidad total del proceso de IORT de mama.

Teniendo en cuenta estos resultados, la eBT sería una buena opción para un Departamento de Oncología Radioterápica sin una unidad de BT convencional o un complemento para aquellos centros con ^{192}Ir , dada la movilidad, versatilidad y facilidad de instalación del equipo, combinada con unos resultados dosimétricos adecuados y una

toxicidad muy baja en las pacientes, aunque se necesitan más resultados clínicos con un seguimiento más largo.

Sin duda, los trabajos que se están realizando para mejorar los sistemas de cálculo con la eBT redundarán en una mejora de los procedimientos. Asimismo, la aparición de más estudios clínicos y los seguimientos más prolongados de los estudios actuales darán más información sobre la validez de la técnica.

Mención aparte, cabe resaltar la importancia que podrían tener estos equipos portátiles en los LMICs, donde el acceso a los hospitales es complicado. Harían posible el desplazamiento de equipos de tratamiento fiables por diferentes ubicaciones, con el consiguiente ahorro económico. Veremos lo que depara el futuro.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Thomadsen B. *Comprehensive Brachytherapy: Physical and Clinical Aspects*. vol. 40. 1st editio. CRC Press; 2013.
<https://doi.org/10.1118/1.4826194>.
- [2] Peschel RE. The long and short of brachytherapy. *Lancet Oncol* 2005;6:269. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70159-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70159-5).
- [3] Dinsmore M, Harte KJ, Sliski AP, Smith DO, Nomikos PM, Dalterio MJ, et al. A new miniature x-ray source for interstitial radiosurgery: device description. *Med Phys* 1996;23:45–52.
<https://doi.org/10.1118/1.597790>.
- [4] Ibanez-Rosello B, Bautista-Ballesteros JA, Candela-Juan C, Villaescusa JI, Ballester F, Vijande J, et al. Evaluation of the shielding in a treatment room with an electronic brachytherapy unit. *J Radiol Prot* 2017;37:N5–12.
<https://doi.org/10.1088/1361-6498/aa56cf>.
- [5] Fulkerson RK, Perez-Calatayud J, Ballester F, Buzurovic I, Kim Y, Niatsetski Y, et al. Surface brachytherapy: Joint report of the AAPM and the GEC-ESTRO Task Group No. 253. *Med Phys* 2020.
<https://doi.org/10.1002/mp.14436>.
- [6] Garcia-Martinez T, Chan J-P, Perez-Calatayud J, Ballester F. Dosimetric characteristics of a new unit for electronic skin brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2014;6:45–53.
<https://doi.org/10.5114/jcb.2014.40770>.
- [7] Myint AS. Novel radiation techniques for rectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014;5:212–7.
<https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.031>.
- [8] Sheu R-D, Powers A, Lo Y-C. Commissioning a 50-100 kV X-ray unit for skin cancer treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:5182. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i2.5182>.
- [9] Dickler A. Xofigo[®] electronic brachytherapy—a new device for delivering brachytherapy to the breast. *Nat Rev Clin Oncol*

- 2009;6:138–42. <https://doi.org/10.1038/ncponc1319>.
- [10] Rong Y, Welsh JS. Surface applicator calibration and commissioning of an electronic brachytherapy system for nonmelanoma skin cancer treatment. *Med Phys* 2010;37:5509–17. <https://doi.org/10.1118/1.3489379>.
- [11] Hepel JT, Hiatt JR, Cardarelli GA, Wazer DE. Modeling study for optimization of skin dose for partial breast irradiation using Xofigo electronic brachytherapy applicator. *Brachytherapy* 2010;9:81–5. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2009.08.005>.
- [12] Richardson S, Garcia-Ramirez J, Lu W, Myerson RJ, Parikh P. Design and dosimetric characteristics of a new endocavitary contact radiotherapy system using an electronic brachytherapy source. *Med Phys* 2012;39:6838–46. <https://doi.org/10.1118/1.4757915>.
- [13] Goubert M, Parent L. Dosimetric characterization of INTRABEAM® miniature accelerator flat and surface applicators for dermatologic applications. *Phys Medica* 2015;31:224–32. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2015.01.009>.
- [14] Harris EER, Small Jr W. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. *Front Oncol* 2017;7:317. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00317>.
- [15] Thomadsen BR, Biggs PJ, Cardarelli GA, Chu JCH, Cormack RA, Feng W, et al. Electronic intracavitary brachytherapy quality management based on risk analysis: The report of AAPM TG 182. *Med Phys* 2020;47:e65–91. <https://doi.org/10.1002/mp.13910>.
- [16] Lozares-Cordero S, Font-Gómez JAJA, Gandía-Martínez A, Miranda-Burgos A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, et al. Treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:78–86. <https://doi.org/10.1002/acm2.12657>.
- [17] Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, Miranda-Burgos A, et al. Postoperative endometrial cancer treatments with electronic

- brachytherapy source. *J Radiother Pract* 2019;18:16–20.
<https://doi.org/DOI: 10.1017/S1460396918000353>.
- [18] Sarria GR, Sperk E, Wenz F, Schneider F, Abo-Madyan Y, Giordano FA, et al. Adjuvant electronic brachytherapy for endometrial carcinoma: A 4-year outcomes report. *Brachytherapy* 2020;19:635–41.
<https://doi.org/10.1016/j.brachy.2020.06.002>.
- [19] Sarria GR, Petrova V, Wenz F, Abo-Madyan Y, Sperk E, Giordano FA. Intraoperative radiotherapy with low energy x-rays for primary and recurrent soft-tissue sarcomas. *Radiat Oncol* 2020;15:110. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01559-7>.
- [20] Krivoschapkin A, Gaytan A, Salim N, Abdullaev O, Sergeev G, Marmazeev I, et al. Repeat Resection and Intraoperative Radiotherapy for Malignant Gliomas of the Brain: A History and Review of Current Techniques. *World Neurosurg* 2019;132:356–62.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.037>.
- [21] Ramachandran P. New era of electronic brachytherapy. *World J Radiol* 2017;9:148–54. <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i4.148>.
- [22] Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JFJF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys* 1995;22:209–34.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1118/1.597458>.
- [23] Rivard MJ, Davis SD, DeWerd LA, Rusch TW, Axelrod S. Calculated and measured brachytherapy dosimetry parameters in water for the Xofigo Axxent X-Ray Source: an electronic brachytherapy source. *Med Phys* 2006;33:4020–32.
<https://doi.org/10.1118/1.2357021>.
- [24] Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91–102.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60837-9).

- [25] Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet (London, England)* 2014;383:603–13.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9).
- [26] Mehta VK, Algan O, Griem KL, Dickler A, Haile K, Wazer DE, et al. Experience with an electronic brachytherapy technique for intracavitary accelerated partial breast irradiation. *Am J Clin Oncol* 2010;33:327–35.
<https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181d79d9e>.
- [27] Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, Miranda-Burgos A, et al. Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source. *J Radiother Pract* 2019;18.
<https://doi.org/10.1017/S1460396918000353>.
- [28] Sankaranarayanan R. Overview of Cervical Cancer in the Developing World. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:S205–10.
[https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(06\)60035-0](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(06)60035-0).
- [29] Eaton DJ. Electronic brachytherapy--current status and future directions. *Br J Radiol* 2015;88:20150002.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20150002>.
- [30] Grover S, Longo J, Einck J, Puri P, Brown D, Chino J, et al. The Unique Issues With Brachytherapy in Low- and Middle-Income Countries. *Semin Radiat Oncol* 2017;27:136–42.
<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2016.11.005>.
- [31] International Study on MRI-Guided Brachytherapy in Locally Advance Cervical Cancer [Sede Web]. Medical University of Vienna; [acceso 10 de julio de 2021]. Disponible en:
<https://www.embracestudy.dk> n.d.
- [32] Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, de Leeuw A, Kirchheiner K, Nout R, et al. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;9:48–60.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ctro.2018.01.001>.

- [33] Lozares S, Font JA, Gandía A, Campos A, Flamarique S, Ibáñez R, et al. In vivo dosimetry in low-voltage IORT breast treatments with XR-RV3 radiochromic film. *Phys Medica* 2021;81:173–81. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.12.011>.
- [34] Lozares S.; Bermejo C.; González D.; Badías A. IORT: Obtención de un modelo 3D del lecho quirúrgico en sarcomas para simulación del tratamiento y medida de dosis con película radiocrómica. 7º Congr. Conjunto SEM-SEPR. Comun. oral., Oviedo: 2021.
- [35] Small WJ, Beriwal S, Demanes DJ, Dusenbery KE, Eifel P, Erickson B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for adjuvant vaginal cuff brachytherapy after hysterectomy. *Brachytherapy* 2012;11:58–67. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.08.005>.
- [36] Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet (London, England)* 2010;375:816–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62163-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62163-2).
- [37] Richter J, Baier K, Flentje M. Comparison of 60cobalt and 192iridium sources in high dose rate afterloading brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 2008;184:187–92. <https://doi.org/10.1007/s00066-008-1684-y>.
- [38] Mobit PN, Rajaguru P, Brewer M, Baird M, Packianathan S, Yang CC. Radiation safety consideration during intraoperative radiation therapy. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;164:376–82. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncu292>.
- [39] Ballester F, Granero D, Pérez-Calatayud J, Casal E, Agramunt S, Cases R. Monte Carlo dosimetric study of the BEBIG Co-60 HDR source. *Phys Med Biol* 2005;50:N309-16. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/50/21/N03>.
- [40] Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F. Technical note: Dosimetric study of a new Co-60 source used in brachytherapy. *Med Phys* 2007;34:3485–8. <https://doi.org/10.1118/1.2759602>.

- [41] Cox JD, Stetz JA, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341–6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(95\)00060-C](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00060-C).
- [42] Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy* 2012;11:33–46. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.07.003>.
- [43] Brierley J, Gospodarowicz MK (Mary K., Wittekind C (Christian). *TNM classification of malignant tumours*. Eighth edi. Chichester, West Sussex, UK ; John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
- [44] Falkenberg E, Kim RY, Meleth S, De Los Santos J, Spencer S. Low-dose-rate vs. high-dose-rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The University of Alabama at Birmingham (UAB) experience. *Brachytherapy* 2006;5:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2005.12.001>.
- [45] Saitoh J-I, Ohno T, Sakurai H, Katoh H, Wakatsuki M, Noda S-E, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy with computed tomography-based treatment planning for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma. *J Radiat Res* 2011;52:490–5. <https://doi.org/10.1269/jrr.10189>.
- [46] Dickler A, Kirk MC, Coon A, Bernard D, Zusag T, Rotmensch J, et al. A dosimetric comparison of Xofigo Axxent Electronic Brachytherapy and iridium-192 high-dose-rate brachytherapy in the treatment of endometrial cancer. *Brachytherapy* 2008;7:351–4. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2008.05.003>.
- [47] Smitt MC, Kirby R. Dose-volume characteristics of a 50-kV electronic brachytherapy source for intracavitary accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy* 2007;6:207–11. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2007.03.002>.
- [48] Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, Barillot I, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects

- of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiolog. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2006;78:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.11.014>.
- [49] Castell C, Perez-Calatayud J, Colmenares Fernández R, García Martínez T, Herreros Martínez A, Pellejero Pellejero S, et al. Consideraciones prácticas en la implementación de la Resonancia Magnética en la planificación en braquiterapia ginecológica de cérvix. *Rev Física Médica* 2018;19.
- [50] Retro-embrace [Sede Web]. Medical University of Vienna; [acceso 10 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.retroembrace.com>. n.d.
- [51] McMahon SJ. The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges. *Phys Med Biol* 2018;64:01TR01. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaf26a>.
- [52] Dickler A, Ivanov O, Francescatti D, Eaton DJ, Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, et al. Dosimetric comparison of brachytherapy sources for high-dose-rate treatment of endometrial cancer: ¹⁹²Ir, ⁶⁰Co and an electronic brachytherapy source. *Phys Med Biol* 2010;88:20150010. <https://doi.org/https://doi.org/10.1120/jacmp.v11i4.3301>.
- [53] Rodríguez N, Murillo MT, González E, de la Fuente C, Moreno F. Irradiación parcial acelerada en cáncer de mama: revisión de las diferentes técnicas. *Rev Senol y Patol Mamar - J Breast Sci* 2016;29:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.senol.2013.09.001>.
- [54] Peiffert D, Simon J-M, Eschwege F. [Epinal radiotherapy accident: passed, present, future]. *Cancer Radiother* 2007;11:309–12. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2007.09.004>.
- [55] Higgins PD, Alaei P, Gerbi BJ, Dusenbery KE. In vivo diode dosimetry for routine quality assurance in IMRT. *Med Phys* 2003;30:3118–23. <https://doi.org/10.1118/1.1626989>.
- [56] Essers M, Mijnheer B. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 1999;43:245–59. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00341-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00341-1).
- [57] Ciocca M, Orecchia R, Garibaldi C, Rondi E, Luini A, Gatti G, et al.

- In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:285–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.radonc.2003.09.001>.
- [58] Ashland. Gafchromic XR film 2016:0–3.
- [59] Farah J, Trianni A, Ciraj-Bjelac O, Clairand I, De Angelis C, Delle Canne S, et al. Characterization of XR-RV3 GafChromic® films in standard laboratory and in clinical conditions and means to evaluate uncertainties and reduce errors. *Med Phys* 2015;42:4211–26. <https://doi.org/10.1118/1.4922132>.
- [60] Devic S, Liang LH, Tomic N, Bekerat H, Morcos M, Popovic M, et al. Dose measurements nearby low energy electronic brachytherapy sources using radiochromic film. *Phys Medica* 2019;64:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.05.017>.
- [61] Méndez I, Polšak A, Hudej R, Casar B. The Multigaussian method: a new approach to mitigating spatial heterogeneities with multichannel radiochromic film dosimetry. *Phys Med Biol* 2018;63:175013. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad9c1>.
- [62] Micke A, Lewis DF, Yu X. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. *Med Phys* 2011;38:2523–34. <https://doi.org/10.1118/1.3576105>.
- [63] Lewis D, Micke A, Yu X, Chan MF. An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan. *Med Phys* 2012;39:6339–50. <https://doi.org/10.1118/1.4754797>.
- [64] Devic S, Tomic N, Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: Review of technical aspects. *Phys Medica* 2016;32:541–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.02.008>.
- [65] Devic S, Tomic N, Soares CG, Podgorsak EB. Optimizing the dynamic range extension of a radiochromic film dosimetry system. *Med Phys* 2009;36:429–37. <https://doi.org/10.1118/1.3049597>.
- [66] Ma CM, Coffey CW, DeWerd LA, Liu C, Nath R, Seltzer SM, et al. AAPM protocol for 40-300 kV x-ray beam dosimetry in

- radiotherapy and radiobiology. *Med Phys* 2001;28:868–93.
<https://doi.org/10.1118/1.1374247>.
- [67] McCabe BP, Speidel MA, Pike TL, Van Lysel MS. Calibration of GafChromic XR-RV3 radiochromic film for skin dose measurement using standardized x-ray spectra and a commercial flatbed scanner. *Med Phys* 2011;38:1919–30.
<https://doi.org/10.1118/1.3560422>.
- [68] Vera-Sánchez JA, Ruiz-Morales C, González-López A. Monte Carlo uncertainty analysis of dose estimates in radiochromic film dosimetry with single-channel and multichannel algorithms. *Phys Medica* 2018;47:23–33.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.02.006>.
- [69] Mobit PN, Nguyen A, Packianathan S, He R, Yang CC. Dosimetric comparison of brachytherapy sources for high-dose-rate treatment of endometrial cancer: ^{192}Ir , ^{60}Co and an electronic brachytherapy source. *Br J Radiol* 2016;89:20150449.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20150449>.
- [70] Dickler A, Puthawala MY, Thropay JP, Bhatnagar A, Schreiber G. Prospective multi-center trial utilizing electronic brachytherapy for the treatment of endometrial cancer. *Radiat Oncol* 2010;5:67. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-67>.
- [71] Mobit PN, Packianathan S, He R, Yang CC. Comparison of Axxent-Xoft, ^{192}Ir and ^{60}Co high-dose-rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Br J Radiol* 2015;88:20150010.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20150010>.
- [72] Nesvacil N, Potter R, Tanderup K, Dumas I, Swamidas J, De Leeuw A, et al. Dose and Volume Parameters for MRI-Guided Cervix Cancer Brachytherapy in the Embrace Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:S220.
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.07.142>.
- [73] Jastaniyah N, Yoshida K, Tanderup K, Lindegaard JC, Sturdza A, Kirisits C, et al. A volumetric analysis of GTV_D and CTV_{HR} as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE). *Radiother Oncol*

- 2016;120:404–11.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.029>.
- [74] Devic S, Aldelaijan S, Bekerat H. Impact of inertia on possible fundamental drawbacks in radiochromic film dosimetry. *Phys Medica* 2019;66:133–4.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.08.019>.
- [75] Herskind C, Wenz F. Radiobiological aspects of intraoperative tumour-bed irradiation with low-energy X-rays (LEX-IORT). *Transl Cancer Res Vol 3, No 1 (February 2014) Transl Cancer Res (Intraoperative Radiother I)* 2014.
- [76] Massillon-JL G, Chiu-Tsao S-T, Domingo-Munoz I, Chan MF, Muñoz I, Chan MF. Energy Dependence of the New Gafchromic EBT3 Film: Dose Response Curves for 50 kV, 6 and 15 MV X-Ray Beams. *Int J Med Physics, Clin Eng Radiat Oncol* 2012;1:60–5.
<https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2012.12008>.
- [77] Reniers B, Liu D, Rusch T, Verhaegen F. Calculation of relative biological effectiveness of a low-energy electronic brachytherapy source. *Phys Med Biol* 2008;53:7125–35.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/24/008>.
- [78] Shi C, Guo B, Cheng C-Y, Eng T, Papanikolaou N. Applications of tissue heterogeneity corrections and biologically effective dose volume histograms in assessing the doses for accelerated partial breast irradiation using an electronic brachytherapy source. *Phys Med Biol* 2010;55:5283–97. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/18/003>.
- [79] Brenner DJ, Leu CS, Beatty JF, Shefer RE. Clinical relative biological effectiveness of low-energy x-rays emitted by miniature x-ray devices. *Phys Med Biol* 1999;44:323–33.
<https://doi.org/10.1088/0031-9155/44/2/002>.
- [80] Rava P, Dvorak T, Markelewicz Jr. RJ, Hiatt JR, Sternick ES, MacAusland SG, et al. A comparison of the biological effective dose of 50-kV electronic brachytherapy with ¹⁹²Ir high-dose-rate brachytherapy for vaginal cuff irradiation. *Brachytherapy* 2012;11:402–7. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.08.004>.
- [81] Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, Celada-

- Álvarez FJ, Barker CA, Tormo-Micó A, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8:48–55. <https://doi.org/10.5114/jcb.2016.57531>.
- [82] DeWerd LA, Culberson WS, Micka JA, Simiele SJ. A modified dose calculation formalism for electronic brachytherapy sources. *Brachytherapy* 2015;14:405–8. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.01.003>.
- [83] Zehtabian M, Faghihi R, Sina S. A Review on Main Defects of TG-43, 2012. <https://doi.org/10.5772/34360>.
- [84] Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, Carrier JF, Davis SD, Mourtada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys* 2012;39:6208–36. <https://doi.org/10.1118/1.4747264>.
- [85] Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Saiful Huq M, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>.
- [86] Peppas V, Pappas EP, Karaiskos P, Major T, Polgár C, Papagiannis P. Dosimetric and radiobiological comparison of TG-43 and Monte Carlo calculations in (^{192}Ir) breast brachytherapy applications. *Phys Medica PM an Int J Devoted to Appl Phys to Med Biol Off J Ital Assoc Biomed Phys* 2016;32:1245–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.09.020>.
- [87] Hofbauer J, Kirisits C, Resch A, Xu Y, Sturdza A, Pötter R, et al. Impact of heterogeneity-corrected dose calculation using a grid-based Boltzmann solver on breast and cervix cancer brachytherapy. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8:143–9. <https://doi.org/10.5114/jcb.2016.59352>.
- [88] Landry G, Reniers B, Murrer L, Lutgens L, Gurb EB-V, Pignol J-P, et al. Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition. *Med Phys* 2010;37:5188–98. <https://doi.org/10.1118/1.3477161>.

- [89] Sutherland JGH, Furutani KM, Garces YI, Thomson RM. Model-based dose calculations for (125)I lung brachytherapy. *Med Phys* 2012;39:4365–77. <https://doi.org/10.1118/1.4729737>.
- [90] Afsharpour H, Landry G, Reniers B, Pignol J-P, Beaulieu L, Verhaegen F. Tissue modeling schemes in low energy breast brachytherapy. *Phys Med Biol* 2011;56:7045–60. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/22/004>.
- [91] White DR, Booz J, Griffith R V, Spokas JJ, Wilson IJ. Report 44. *J Int Comm Radiat Units Meas* 1989;os23:NP-NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os23.1.Report44>.
- [92] White SA, Landry G, Fonseca GP, Holt R, Rusch T, Beaulieu L, et al. Comparison of TG-43 and TG-186 in breast irradiation using a low energy electronic brachytherapy source. *Med Phys* 2014;41. <https://doi.org/10.1118/1.4873319>.

7. LISTA DE PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS

Publicaciones contenidas en esta tesis como compendio de publicaciones:

1. POSTOPERATIVE ENDOMETRIAL CANCER TREATMENTS WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY SOURCE.

¹Lozares-Cordero, S., ¹Font-Gómez, J., ¹Gandía-Martínez, A., ¹Méndez-Villamón, A., ²Villa-Gazulla, D., ²Miranda-Burgos, A., ¹Alba-Escorihuela, V., ¹Jiménez-Puertas, S. (2019).

1: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

2: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Revista: Journal of Radiotherapy in Practice.

Journal of Radiotherapy in Practice, 18(1): 16-20.

<https://doi.org/10.1017/S1460396900000133>

2. TREATMENT OF CERVICAL CANCER WITH ELECTRONIC BRACHYTHERAPY.

¹Lozares-Cordero, S., ¹Font-Gómez, J.A., ¹Gandía-Martínez, A., ²Miranda-Burgos, A., ²Méndez-Villamón, A., ¹Villa-Gazulla, D., ¹Alba-Escorihuela, V., ¹Jiménez-Puertas, S. and ³González-Pérez, V. (2019).

1: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

2: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

3: Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (Valencia), España.

Revista: Journal of Applied Clinical Medical Physics.

J Appl Clin Med Phys, 20: 78-86.

<https://doi.org/10.1002/acm2.12657>

3. IN VIVO DOSIMETRY IN LOW-VOLTAGE IORT BREAST TREATMENTS WITH XR-RV3 RADIOCHROMIC FILM.

¹Loares S., ¹Font J.A., ¹Gandía A., ²Campos A., ²Flamarique S., ²Ibáñez R., ¹Villa D., ¹Alba V., ¹Jiménez S., ¹Hernández M., ³Casamayor C., ⁴Vicente I., ³Hernando E., ⁴Rubio P. (2021).

1: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

2: Servicio de Física Médica y Protección Radiológica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

3: Unidad de Cirugía Endocrina, Bariátrica y Mamaria. Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

4: Unidad de Mama. Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España.

Revista: Physica Medica.

Phys. Med., 81: 173 – 181.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.12.011>

8. ANEXO

Original Article

Cite this article: Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, Miranda-Burgos A, Alba-Escorihuela V, Jiménez-Puertas S. (2018) Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source. *Journal of Radiotherapy in Practice* page 1 of 5 doi: 10.1017/S1460396918000353

Received: 17 May 2018

Revised: 16 July 2018

Accepted: 31 July 2018

Key words:

absorbed dose comparison; electronic brachytherapy; endometrial cancer; high dose rate brachytherapy

Author for correspondence:

Sergio Lozares-Cordero, Hospital Universitario Miguel Servet, Isabel La Católica 1-3, Zaragoza, Aragón, 50009 Spain.
E-mail: slozares@salud.aragon.es

Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source

Sergio Lozares-Cordero¹, Jose Antonio Font-Gómez¹, Almudena Gandía-Martínez¹, Agustina Méndez-Villamón², David Villa-Gazulla¹, Anabela Miranda-Burgos², Verónica Alba-Escorihuela¹ and Sara Jiménez-Puertas¹

¹Department of Medical Physics and Radiation Protection, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain and ²Department of Radiation Oncology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

Abstract

Purpose: This study is a dosimetric and acute toxicity comparison of endometrial cancer patients treated with either Axxent (Xoft, Inc., San José, CA, USA) electronic and interstitial brachytherapy versus interstitial high dose rate brachytherapy (HDRBT). **Materials and Methods:** Between 2015 and 2017, 94 patients with postoperative endometrial cancer were treated in our centre with the Axxent electronic brachytherapy (eBT) system. The V_{150} and V_{200} are evaluated prospectively for each plan. The mean age of patients was 65.9 years (age range 33–84 years), with different tumour staging. Of the 94 patients, 37 received exclusive adjuvant brachytherapy (25 Gy in five sessions); the remaining patients received external beam radiotherapy (EBRT) with a regimen of 23 sessions of 2 Gy each to the entire pelvis, followed by eBT (15 Gy in three sessions). Additionally, the absorbed doses received by the organs at risk (OAR), urinary bladder, rectum and sigmoid colon were compared with HDRBT plans, evaluating D_{2cc} , $V_{50\%}$ and $V_{35\%}$. Median follow-up was done for each of the 94 patients to assess the toxicity of the treatment: vaginal mucosa toxicity, rectal and urinary toxicity; and results are presented for acute toxicity, toxicity at 1 month after the end of treatment and follow-up after 12 months for a portion of patients according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) toxicity criteria. **Results:** The doses in OAR for eBT plans were lower than that for HDRBT plans, both Ir-192 and Co-60 plans, whose doses were similar. The dose in bladder with eBT was 63.8% of the prescribed dose for D_{2cc} versus 70.1% for HDRBT Ir-192, for $V_{50\%}$ was 7.2% versus 12.7% and for $V_{35\%}$ was 15.2% versus 28.2%. In rectum the D_{2cc} was 61.2% versus 68.4%, for $V_{50\%}$ was 7.9% versus 14.3% and for $V_{35\%}$ was 16.7% versus 32%. Results demonstrated lower doses to OAR in all eBT plans. Acute toxicity in eBT was very low in cases of mucositis, with only one case of toxicity greater than grade 1, rectal toxicity and urinary toxicity; results at 1 month are equally good, toxicity symptoms disappeared and no relapses have occurred to date. **Conclusions:** The results of treatment with the Axxent eBT unit for 94 patients are very good, as no recurrence has been observed and the toxicity of the treatment is very low. The increase in V_{150} and V_{200} has not produced an increase in vaginal mucosa toxicity, and the doses in the OAR are lower than in the plans implemented for HDRBT with Ir-192 or Co-60. eBT is a good alternative to treat endometrial cancer in centres without conventional HDR availability. To date, there are limited published studies reporting on outcomes from patients treated with eBT.

Purpose

Electronic brachytherapy (eBT) has been evolving since the turn of the century¹ and has become a treatment option for different types of tumour locations in various scenarios.^{2–6} The Axxent eBT unit (Xoft, Inc., an iCAD subsidiary, San José, CA, USA) provides treatment to patients with a 50 kVp miniature X-ray source that directly irradiates the tumour site in skin cancer and with different applicators in the case of breast or gynaecological cancers. This unit allows treatment of skin tumour lesions (nonmelanoma), performance of intraoperative breast radiotherapy and postoperative endometrial and cervical cancer treatments. Specifically, it can also be used to treat local and locally advanced endometrial cancer in protocols that require high absorbed dose rate (HDR) after a hysterectomy and/or external radiotherapy.⁷ At our centre, the eBT system was acquired in May 2015 to be used in skin locations and in intraoperative radiotherapy procedures for breast cancer after lumpectomy. From September 2015, postoperative endometrial cancer treatments began and were carried out with Axxent eBT unit. Traditionally, this type of treatment has been carried out in many centres throughout the world with HDR equipment with Iridium-192 (Ir-192, 73.8-day half-life and average energy of 0.355 MeV) sources that irradiate the vaginal vault by a cylindrical

© Cambridge University Press 2018. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

CAMBRIDGE
UNIVERSITY PRESS

Table 1. Cylinder size and active lengths

<i>d</i> (cm)	Active length (cm)	<i>n</i>	%
2.5	2.5	3	3
2.5	3	10	11
2.5	3.5	1	1
3	2.5	5	5
3	3	30	32
3	3.5	3	3
3.5	2.5	3	3
3.5	3	37	39
3.5	3.5	2	2

Abbreviations: *d*: cylinder diameter; *n*: number of patients.

applicator of an appropriate size for each case (generally, the largest size possible, given the patient's anatomy).⁸ Other sources have been used for this purpose, such as Cobalt-60 (Co-60, 5.27-year half-life and average energy of 1.25 MeV),⁸ with the advantage that there are fewer source changes; therefore, it is more economical, although each brachytherapy session is longer.

Previous published studies for patients treated with Ir-192 compared endometrium,^{9,10} cervix¹¹ and breast,¹² and always showed a lower dose in the organs at risk (OAR) for patients planned with eBT. In all these studies patients were treated with Ir-192, but in our work patients are treated with eBT and we report the monitoring of early toxicity as one of the main objectives of this research.

The aim of this study was to undertake a dosimetric comparison of traditional HDR brachytherapy and eBT to ensure the safety and results in terms of toxicity in OAR. The objective of treatment with eBT is to provide an alternative to the aforementioned radioactive sources with a portable unit, with the resulting advantage of mobility, absence of room shielding (for this energy, an 0.5 mm Pb-equivalent shield in walls and doors is sufficient), avoiding the need to transport and change radioisotope sources and their ease of use.¹³

Materials and Methods

A total of 94 patients were treated with the Axxent eBT unit from September 2015 to October 2017 using cylindrical applicators of sizes ranging from 2.5 to 3.5 cm in diameter, with active lengths of 2.5 to 3.5 cm (Table 1). Each eBT source has a working life of 500 min of clinical use, discounting the quality assurance time; each endometrium session lasted between 3 and 4 min. If a source is not stable or when 500 min of treatment have been reached, it is removed and replaced (Table 2). Ethical approval was gained from Research Ethics Committee of the Autonomous Community of Aragon for the study. The mean age of patients was 65.9 years (33–84 years), with different tumour staging (Table 3). All patients presented with endometrial cancer during this time-frame. Of the 94 patients, 37 received exclusive adjuvant eBT [stage IA cases according to Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) and seven patients with IB1 FIGO stage] (25 Gy in five sessions); the remaining patients received adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) with a regimen of 23 sessions of 2 Gy each to the entire pelvis, followed

Table 2. Characteristics of electronic brachytherapy sources

Working life of eBT sources	500 min of clinical use
Deviation allowed with respect to calibration certificate	< 10%
Deviation allowed with respect to first measure	< 5%
Maximum energy	50 kVp
Average energy	29.6 keV

Table 3. Patient and treatment characteristics

Patients	94
Age (range, years)	65.9 (33–84)
FIGO stage	
IAG1	4%
IAG2	15%
IAG3	13%
IBG1	15%
IBG2	12%
IBG3	11%
II	12%
IIIA	2%
IIIB	5%
IIIC	11%
IVA	1%
EBRT + eBT	57 patients
Time EBRT to eBT	OTT
14.7 (6–35) days	58.1 (35–78) days
eBT exclusive	37 patients

Notes: Proportions are given with number of total and median range. FIGO stage is given in percentage of the total number of patients.

Abbreviations: eBT, electronic brachytherapy treatment; Time EBRT to BQ, time between the end EBRT and the start of eBT; OTT, overall treatment time; Total time: time from the start of the EBRT to the end of the eBT.

by eBT (15 Gy in three sessions). Sessions were administered twice weekly (Monday and Friday) after EBRT treatment ends. In patients treated with EBRT and eBT, the time from EBRT and the end of eBT is 58.1 days (35–78 days), and the time between the end of radiotherapy and the end of eBT is 14.7 days (6–35 days) (Table 3). Before radiotherapy, 33 patients (35%) received chemotherapy treatment and 61 did not (65%). Calculations made for the patients are compared with the calculations made a posteriori for Ir-192 and Co-60 sources for each of the 94 patients, giving a total of 282 different plans. For eBT, each patient underwent a computed tomography study with sections every 3 mm before the first session. The different OARs of interest were contoured; in this case, the urinary bladder, rectum and sigmoid colon, following the recommendations of the American Brachytherapy Society.¹⁴ Then the planning target

volume (PTV) was contoured and defined by the cylinder along its active length plus a 5 mm margin with the cylinder volume removed from the PTV. The objective is to provide the prescribed dose at 5 mm from the applicator throughout its active length.¹⁴ After the medical physicist prepared the plan, the radiation oncologist approved it, and if appropriate, the patient was treated. Subsequently, two more plans were produced for treatment with Ir-192 and Co-60 sources, respectively.^{15–18} The units that we defined in the treatment planning system (TPS) for this purpose are Gammamed Plus (Varian Medical System, Inc.) for the Ir-192 and Eckert & Ziegler Bebig for calculations with Co-60. TG-43 is the algorithm available in our TPS, with which we perform all calculations. In data referring to the PTV, the values of the dose at 90% of the PTV (D_{90}) and of the volume that receives 100% of the dose (V_{100}) have been determined, but will not be shown in this research, as they are the same in the three treatment plans produced, and the same standardisation is implemented in all planning. The V_{150} and V_{200} were also determined. With regard to the OAR, we determined the same parameters for all OAR of interest in the study: urinary bladder, rectum and sigmoid colon. The parameters compared are D_{2cc} (maximum dose at 2 cc of volume), $V_{50\%}$ (volume up to 50% of the prescribed dose) and $V_{35\%}$ (volume up to 35% of the prescribed dose) and assessed toxicity according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) parameters.¹⁹

Results

The mean follow-up of patients was 14 months (4–25). The dosimetry results obtained for patients planned with eBT show much lower doses in OAR than those planned with Ir-192. The mean dose parameters of all treatments compared showed that the bladder D_{2cc} for eBT was 63.8% versus 70.1% for HDRBT Ir-192 with the difference in the $V_{50\%}$ (7.2% versus 12.7%) and $V_{35\%}$ (15.2% versus 28.2%) being much more remarkable.

Also, in the rectum we observed 61.2% versus 68.4% in D_{2cc} , 7.9% versus 14.3% in $V_{50\%}$ and 16.7% versus 32% in $V_{35\%}$. The results for HDRBT Co-60 were similar to those obtained for Ir-192 (Table 4).

The D_{90} of each plan was not included in the results, as it was the value used to standardize each plan. The V_{150} and the V_{200} were higher for cases calculated (and treated) with Axxent than for those calculated with Ir-192 or Co-60, although this difference decreases as the cylinder size increases (Table 5). Acute mucositis cases in patients have not been observed: of the 94 patients treated in our centre, only one presented grade 2 (RTOG) acute toxicity (Table 6).¹⁹ One month after treatment, the patients' vaginal toxicity was grade 0 (RTOG) for 94.7% of the patients and grade 1 for the remaining 5.3%, with grade 2 cases completely disappearing. Rectal toxicity grade 0 was 98.9% and grade 1 was 1.1%, and urinary toxicity grade 0 was 97.9% and grade 1 was 2.1% (Table 7). We observed that patients for whom 12 months have already passed since treatment ended, that is 31 patients, and median follow-up of 19 months (12–25 months) did not present any recurrence. The prescribed dose in each eBT treatment was implemented without considering that we administered treatment with a much lower average beam energy than in the case of Ir-192 (26 keV compared with 355 keV) and therefore, without considering the differences in the different relative radiobiological effectiveness (RBE) expected for low-energy irradiation.^{20–22}

Discussion

Results were obtained in patients treated after the first 25 months, with median follow-up of 14 months (4–25 months), on the clinical

Table 4. Mean values of dosimetric parameters

PTV	% (PTV vol.)					
	Axxent 50 kV	SD	Ir-192	SD	Co-60	SD
$n = 94$						
$V_{150\%}$	20.1	6.0	8.6	4.9	7.7	4.5
$V_{200\%}$	1.4	1.5	0.1	0.2	0.1	0.2
Bladder						
D_{2cc} (%PD)	63.8	17.6	70.1	14.3	68.8	14.1
$V_{50\%}$ (%vol.)	7.2	6.6	12.7	9.9	12.0	10.8
$V_{35\%}$ (%vol.)	15.2	12.1	28.2	18.7	26.1	17.2
Rectum						
D_{2cc} (%PD)	61.2	18.3	68.4	16.2	66.9	15.5
$V_{50\%}$ (%vol.)	7.9	6.4	14.3	10.8	12.8	10.1
$V_{35\%}$ (%vol.)	16.7	11.8	32.0	19.3	29.4	18.1
Sigmoid colon						
D_{2cc} (%PD)	48.2	21.3	57.8	18.2	56.2	18.4
$V_{50\%}$ (%vol.)	8.6	10.8	16.2	15.9	15.8	17.0
$V_{35\%}$ (%vol.)	21.1	20.6	37.4	23.5	34.9	23.7

Abbreviations: PTV, planning target volume; V_{150} and V_{200} , percentage of the PTV receiving 150% and 200% of the prescribed dose; D_{2cc} , maximum dose of 2 cc; %PD, percentage of the prescribed dose; $V_{50\%}$ and $V_{35\%}$, percentage of organ receiving 50% or 35% of the prescribed dose.

Table 5. Mean values per cylinder size

	%PTV vol.	%PTV vol.
$n = 14$		
$d = 2.5$ cm	$V_{150\%}$	$V_{200\%}$
Axxent	22.3	2.1
Ir-192	10.9	0.1
Co-60	10.8	0.1
$n = 38$		
$d = 3$ cm	$V_{150\%}$	$V_{200\%}$
Axxent	19.2	1.8
Ir-192	9.1	0.1
Co-60	6.5	0.0
$n = 42$		
$d = 3.5$ cm	$V_{150\%}$	$V_{200\%}$
Axxent	16.2	0.5
Ir-192	7.1	0.1
Co-60	8.2	0.2

Abbreviations: n , number of patients; d , cylinder diameter; V_{150} and V_{200} , percentage of the PTV receiving 150% and 200% of the prescribed dose.

Table 6. Acute toxicity according to RTOG-EORTC

Acute toxicity						
<i>n</i> = 94	Grade 0	%	Grade 1	%	Grade 2	%
Acute vaginal mucositis	76	80.8	17	18.1	1	1.1
Acute rectal toxicity	93	98.9	1	1.1	0	0
Acute urinary toxicity	87	92.6	7	7.4	0	0

Note: Grades 0,1,2.¹⁹

Abbreviation: *n*, number of patients.

Table 7. Toxicity one month after eBT treatment for all 94 patients according to RTOG-EORTC

Toxicity (1 month)						
<i>n</i> = 94	Grade 0	%	Grade 1	%	Grade 2	%
Vaginal toxicity	89	94.7	5	5.3	0	0
Rectal toxicity	93	98.9	1	1.1	0	0
Urinary toxicity	92	97.9	2	2.1	0	0

Note: Grades 0,1,2.¹⁹

Abbreviation: *n*: number of patients.

use of the Axxent eBT unit for postoperative treatment of endometrial cancer, indicating why this option is a good alternative.

It is possible to obtain the same vaginal vault coverage as in the planning when using Ir-192 or Co-60, and reduction of doses to OAR is achieved although the V_{150} and the V_{200} of the PTV is increased, which could have produced an increase in acute mucositis cases in our patients but the results of toxicity, together with the dose reduction to OAR, lead us to conclude that eBT is a good alternative to treatments with Ir-192 or Co-60. In another study of only 10 patients treated with Ir-192 and Co-60 and comparing the treatment plans with eBT (10) results reported a difference in rectum for D_{2cc} between eBT and Ir-192 (86.7% versus 88.3% of prescribed dose) but similar results for $V_{35\%}$ (36.9% versus 58.9%) and $V_{50\%}$ (20.4 versus 32.7); for the bladder the D_{2cc} was 43.3% for eBT and 55% of the dosage prescribed for Ir-192 with $V_{35\%}$ (37.9 versus 72.3) and $V_{50\%}$ (15.6 versus 33.9). In a multicentre study of patients treated with eBT,²³ the results are similar to this study: dose to the bladder at $V_{50\%}$ of $11.5 \pm 9.7\%$ and rectum $17.4 \pm 10.9\%$ in eBT plans.

Considering these results, the authors believe that eBT is a good option for a radiation oncology department without a brachytherapy unit (since additional research is needed with longer follow-up) for the treatment of endometrial cancer, given the mobility, versatility and ease of installation of the equipment combined with appropriate dosimetry results and very low toxicity in patients, according to the initial results shown. In the absence of a longer clinical follow-up, the results are highly promising. With regard to the calculation method used, it is recommended²⁴ to consider the composition of the tissues and perform calculations based on Monte-Carlo models. Our calculations are performed with TG-43 without correction for heterogeneity because it is the algorithm available in our centre and in many other hospitals for which these results will be useful. Although Monte-Carlo methods have been compared with the clinical results of other radionuclides, Reniers et al. came to the conclusion that eBT source has similar RBE as the ^{125}I isotope,²⁰

for Axxent eBT, the published RBE values are still pending clinical verification.²⁵ Studies have been done to determine the RBE of 50 keV eBT sources used in this type of treatment, where RBE factors are calculated for different tissues. RBE calculated by Brenner et al. varies between 1.29 and 1.85 with respect to the Ir-192 to 5 mm depth.²¹ Publications, after carefully reviewing the prescription of treatments according to these factors,^{21,25,26} always recommend that this be done with caution and based on clinical studies; following these recommendations, we should have reduced the prescribed dose to prevent toxicities, and we may have reduced local control. A clinical study showed the reduction of the prescribed dose in the treatment of nodular and superficial basal cell carcinoma, using eBT, based on RBE decreased tumour control from 95 to 90%, showing more tumour control for standard prescription.²⁷ In reference to the postoperative endometrial cancer treatment, Rava et al. showed a dose decrease in the urinary bladder and rectum, taking into account the equivalent biological dose for an $\alpha/\beta = 3$ (BED3) with eBT, which may be related to a decrease of late toxicity in these organs; all of this was calculated with an RBE factor of 1.5. However, in the same study, there was a dose increase on the surface of the mucosa if we calculate for this same RBE the equivalent doses BED10 and BED3, which would give an overdose to the vaginal vault and higher toxicity of the mucosa. Rava et al. suggest considering de-escalation of the dose to account for the differences in RBE,²⁶ again recommending more clinical studies to consider. Therefore, more studies must be conducted, and more improvements must be made in dosimetry calculation with eBT to compensate for the difference in RBE, although there are important uncertainties in the estimation of this parameter, which imply that the results may vary from one publication to another; it is a subject for discussion.²⁸ In our case, not using corrections of the RBE has not caused an increase of mucositis or any other toxicity or inadequate local control (only 30 patients had a 12 months follow-up). This study represents the largest published series of patients with endometrial cancer treated with eBT to date, showing excellent results in terms of early effects in all patients with a much lower dose in OAR than in patients treated with sources of Ir-192 or Co-60. Higher values of V_{150} and V_{200} in the case of eBT do not result in higher cases of toxicity to the vaginal mucosa. The dose differences in the OARs are very marked, especially in the $V_{35\%}$ and $V_{50\%}$ are analysed.

Conclusion

The eBT treatments are a great advantage in centres without HDR equipment, although more clinical and local control results with longer follow-up are needed. The eBT equipment is a useful addition to centres with HDR equipment, as a complimentary facility due to its mobility and versatility in being able to perform treatments for endometrial cancer, intraoperative breast radiotherapy, skin cancer and even treatments of cervical cancer in selected cases.

Acknowledgement. None.

References

- Dickler A, Dowlatshahi K. Xofigo Axxent electronic brachytherapy. *Expert Rev. Med. Devices.* 2009; 6: 27–31.

2. Vaidya J S, Baum M, Tobias J S, Morgan S, De Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy—target for early breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2002; 28: 447–454.
3. Dinsmore M, Harte K J, Sliski A P et al. A new miniature X-ray source for interstitial radiosurgery: device description. *Med. Phys.* 1996; 23: 45–52.
4. Dickler A, Ivanov O, Francescatti D. Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing Xofig Axxent electronic brachytherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2009; 7: 24–26.
5. Kasper M E, Chaudhary A A. Novel treatment options for nonmelanoma skin cancer: focus on electronic brachytherapy. *Med Devices* 2015; 8: 493–502.
6. Richardson S, García-Ramírez J, Lu W, Myerson R J, Parikh P. Design and dosimetric characteristics of a new endocavitary contact radiotherapy system using an electronic brachytherapy source. *Med. Phys.* 2012; 39: 6838–6846.
7. Dooley W C, Thropay J P, Schreiber G J et al. Use of electronic brachytherapy to deliver postsurgical adjuvant radiation therapy for endometrial cancer: a retrospective multicenter study. *Onco Targets Ther* 2010; 3: 197–203.
8. Gerbault A, Pötter R, Mazeron J J, Meertens H, Van Limbergen E. The GEC-ESTRO handbook of brachytherapy. ESTRO; Brussels 2002: 365–403.
9. Mobit P N, Nguyen A, Packianathan S, He R, Yang C C. Dosimetric comparison of brachytherapy sources for high dose rate treatment of endometrial cancer: 192Ir, 60Co and an electronic brachytherapy source. *Br J Radiol* 2016; 89: 1059.
10. Dickler A, Kirk M C, Coon A et al. A dosimetric comparison of Xofig Axxent electronic brachytherapy and iridium-192 high dose rate brachytherapy in the treatment of endometrial cancer. *Brachytherapy* 2008; 7: 351–354.
11. Mobit P N, Packianathan S, He R, Yang C C. Comparison of Axxent-Xofig, 192Ir and 60Co high dose rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Br J Radiol.* 2015; 88: 1052, 20150010.
12. Ahmad S, Johnson E, Hiatt J R et al. Comparison of tumor and normal tissue dose from eBx and Ir-192 during APBI. *J Appl Clin Med Phys* 2010; 11: 155–161.
13. Eaton D J, González R, Duck S, Keshtgar M. Radiation protection for an intra-operative X-ray device. *Br J Radiol* 2011; 84: 1034–1039.
14. Nack S, Eriksson B, Parikh S, Gupta N, Varia M, Glasgow G. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the endometrium. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48: 779–790.
15. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver K A, Williamson J F, Meigooni A S. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med. Phys.* 1995; 22: 209–234.
16. Rivard M J, Coursey B M, DeWerd L A et al. Update of AAPM task group no. 43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med. Phys.* 2004; 31: 633–674.
17. Granero D, Pérez-Calatayud J, Ballester F. Technical note: dosimetric study of a new Co-60 source used in brachytherapy. *Med Phys* 2007; 34: 3485–3488.
18. Hiatt J R, Rivard M J, Hughes H G. Simulation evaluation of NIST air-kerma rate calibration standard for electronic brachytherapy. *Med. Phys.* 2016; 43: 1119–1129.
19. Cox J D, Stetz J, Pajak T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341–1346.
20. Reniers B, Liu D, Rusch T, Verhaegen F. Calculation of relative biological effectiveness of a low-energy electronic brachytherapy source. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 7125–7135.
21. Brenner D J, Leu C S, Beatty J F, Shefer R E. Clinical relative biological effectiveness of low-energy x-rays emitted by miniature x-ray devices. *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 323–333.
22. White S A, Reniers B, de Jong E E, Rusch T, Verhaegen F. A comparison of the relative biological effectiveness of low energy electronic brachytherapy sources in breast tissue: a Monte Carlo study. *Phys. Med. Biol.* 2016; 61: 383–399.
23. Dickler A, Puthawala M Y, Thropay J P, Bhatnagar A, Schreiber G. Prospective multi-center trial utilizing electronic brachytherapy for the treatment of endometrial cancer. *Radiat. Oncol* 2010; 5: 67.
24. Beaulieu L, Tedgren A C, Carrier J F et al. Report of the task group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Med. Phys.* 2012; 39: 6208–6236.
25. Shi C, Guo B, Cheng C Y, Eng T, Papanikolaou N. Applications of tissue heterogeneity corrections and biologically effective dose volume histograms in assessing the doses for accelerated partial breast irradiation using an electronic brachytherapy source. *Phys. Med. Biol.* 2010; 55: 5283–5297.
26. Rava P, Dvorak T, Markelewicz R J et al. A comparison of the biological effective dose of 50-kV electronic brachytherapy with 192Ir high-dose-rate brachytherapy for vaginal cuff irradiation. *Brachytherapy* 2012; 11: 402–407.
27. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J. Contemp. Brachytherapy* 2016; 8: 48–55.
28. Eaton D J. Electronic brachytherapy—current status and future directions. *Br J Radiol* 2015; 88: 1049.

Treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy

Sergio Lozares-Cordero¹ | José Antonio Font-Gómez¹ | Almudena Gandía-Martínez¹ | Anabela Miranda-Burgos² | Agustina Méndez-Villamón² | David Villa-Gazulla¹ | Verónica Alba-Escorihuela¹ | Sara Jiménez-Puertas¹ | Víctor González-Pérez³

¹Department of Physics and Radiation Protection, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

²Department of Radiation Oncology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

³Department of Physics and Radiation Protection, Fundación IVO, Valencia, Spain

Author to whom correspondence should be addressed. Lozares-Cordero Sergio
E-mail: slozares@salud.aragon.es.

Abstract

Purpose: We report the first cervical cancer cases treated with interstitial electronic brachytherapy (eBT) at our hospital and compare them with plans made with high-dose-rate interstitial brachytherapy based on Ir192 (HDR-BT).

Materials and methods: Eight patients with cervical cancer were treated with the Axxent eBT device (Xoft, Inc.). Planning was with magnetic resonance imaging and computed tomography following the recommendations of the EMBRACE protocol. The dosimetry parameters of organs at risk (OAR) were evaluated for the bladder, rectum, and sigmoid colon (D2cc, D1cc, and D0.1cc). In addition, the V150 and V200 of irradiated tissue were compared for both eBT and HDR-BT. All patients received intensity-modulated external beam radiation therapy with a regimen of 23 sessions of 2 Gy followed by four sessions of 7 Gy of eBT performed over 2 weeks (two sessions followed by another two sessions a week later) following the EMBRACE recommendations. Each of the eight patients was followed to assess acute toxicity associated with treatment.

Results: The doses reaching OAR for eBT plans were lower than for HDR-BT plans. As for acute toxicity associated with eBT, very few cases of mucositis were detected. No cases of rectal toxicity and one case with grade 1 urinary toxicity were detected. The results at 1 month are equally good, and no relapses have occurred to date.

Conclusions: The first results of treatment with the Axxent eBT device are promising, as no recurrences have been observed and toxicity is very low. eBT is a good alternative for treating cervical cancer in centers without access to conventional HDR.

KEY WORDS

cervical cancer, electronic brachytherapy, HDR, image-guided brachytherapy

1 | INTRODUCTION

Cervical cancer is the second most frequent type of cancer in women, with a mean age at onset of 45 yr worldwide. It is also the

most frequent type of cancer in developing countries, with more than 500,000 new cases diagnosed every year.¹

The initial approach in patients with stage IA1-IA2 cervical cancer is generally surgery, if possible, and radiotherapy or brachytherapy

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2019 The Authors. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American Association of Physicists in Medicine.

(BT) if not. Patients with advanced cancer (IB2-IIA bulky-IIIB-III-IVA) receive chemotherapy and radiotherapy concomitantly, as well as BT, irrespective of whether they can undergo surgery.²

The use of BT as a key component in the treatment of cervical cancer is the main prognostic factor in local control of the disease.³

As with cancer at other sites, the response of gynecological cancer to radiation is dose-dependent, with improved local control at higher doses.⁴ Better knowledge of tumor extension at diagnosis and the response to the treatment received has led to more realistic local treatment of cervical carcinoma, with adapted BT that is tailored depending on the findings at different points during the course of the disease. Therefore, BT has proven to be efficacious as a component of radiation therapy. The dose released by BT in contact with the tumor (4 fractions in 2 weeks) is at least equivalent to the dose administered during external beam radiation therapy (EBRT) on the pelvis for 5 or 6 weeks.⁵

Any nonsurgical treatment of gynecologic cancer with curative intent should combine EBRT and BT.⁶ The traditional approach has been low-dose rate BT.⁷ For the last few years, the type of BT applied has been high-dose rate BT (HDR-BT) with Ir192,⁸ which makes it possible to optimize both the dose and patient comfort, since it can be administered on an outpatient basis, even though more sessions are necessary.

Technical advances in imaging and dosimetry have led to the use of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) to locate the tumor and organs at risk (OAR) and to plan treatment based on real anatomy.⁹

A working group from GEC-ESTRO published recommendations on contouring the target tumor and OAR, as well as on the dose volume parameters to be reported for image-guided BT in definitive radiotherapy for locally advanced cervical cancer.¹⁰ The major advantage of this technique is the possibility of conforming the dose to both volume (3D) and time (4D). Thus, repetitive imaging performed before each BT implant makes it possible to adapt the BT dose to the anatomy of the individual patient, taking into account not only the position of the OAR but also tumor regression, which is often achieved with previous EBRT and chemotherapy.

The EMBRACE study,¹¹ which was developed some time after publication of the GEC-ESTRO recommendations, attempted to unify all of the processes involved in the management of cervical cancer by providing guidelines for the participating centers. A key feature is the use of MRI to better define the tumor and the OAR volumes. It allows to prescribe higher doses to the region of interest thus increasing the tumor control as shown in the Retro EMBRACE study.¹² All of the participating centers used HDR-BT with Ir192 in their treatments.

Electronic brachytherapy (eBT) has been evolving since the start of the 21st century¹³ and has become a treatment option for various tumor sites in different settings.^{14–18}

The Axxent eBT unit (Xoft, Inc., subsidiary of iCAD, San José, CA, USA) provides treatment to patients with a miniature 50-kVp x-ray source that irradiates the tumor directly in skin cancer and with different applicators in the case of breast or gynecologic cancer.

The unit is constructed of a disposable mini-x-ray tube inserted into a flexible plastic sheath approximately 5.5 mm in diameter. Water is pumped around the source to reduce heating from the target. The electrons (20–50 keV) are emitted from a filament nearly 1 cm from the anode. The anode is made mainly of a microlayer of tungsten on an yttrium substrate that acts as a buffering layer and a small amount of silver that acts as a constituent of the brazing alloy. The anode transitions are from a spherical tip to a conical-hemisphere section and finally to a cylinder. The source is mounted on a mechanical robot arm that is attached to a movable treatment control console.¹⁹

The unit can be used to treat nonmelanoma skin tumors, intraoperative radiotherapy in breast cancer, and postoperative treatment of endometrial and cervical cancer.

The case of skin tumors is problematic. High doses can reach bone (high atomic number), owing to the predominant photoelectric effect at low energies.²⁰ Such a situation could arise in cases of cervical cancer, although, to date, we have had no reports of this problem at our center.

It can also be used to treat cervical cancer in protocols that require treatment with HDR-BT after chemotherapy and EBRT with a dedicated applicator (Fig. 1).

The eBT system at our center was acquired in May 2015 for treatment of skin cancer and intraoperative radiotherapy for breast cancer after tumor removal.

Postoperative treatment of endometrial cancer with the Axxent eBT unit was started in 2015, and in May 2016, we treated the first case of cervical cancer.

This therapeutic approach was traditionally applied in many centers throughout the world with HDR devices based on Iridium-192 (Ir192, half-life of 73.8 days and mean energy of 0.355 MeV) and different types of applicator, of which Fletcher applicators were the most common. In the current century, others have appeared and may help in treatment based on interstitial needles placed in various configurations.²¹

Retrospective studies on patients treated with Ir192 have compared endometrial cancer,^{22,23} cervical cancer,²⁴ and breast cancer.²⁵ A lower dose was always found in the OAR in patients whose planning was based on eBT, although the patients in those studies were treated with Ir192. Another study comparing patients with endometrial cancer treated with eBT has reported favorable preliminary results.²⁶

The objective of treating with eBT is to provide an alternative with a portable device, thus conferring the advantage of mobility and obviating the need for a shielded room: with the energy used by the device, screening equivalent to 0.5 mm of lead on walls and doors is sufficient. Transport is no longer a factor since it does not involve radioactive sources. In addition, the device facilitates quality control and preparation and implementation of the treatment.²⁷

2 | MATERIALS AND METHODS

At our center, patients diagnosed with cervical cancer who are candidates for eBT after EBRT are selected from among those who, at

Cervical Applicator

- Henschke style applicator
 - Titanium design: 0.41 mm wall thickness
 - CT compatible
 - MR compatibility (1.5T)
 - Length: 336 mm
 - Minimum I.D.: 5.59 mm
 - Multiple tandem angles
 - 0°
 - 15°
 - 30°
 - 45°
 - Multiple ovoid diameters*
 - 2.0 cm
 - 2.5 cm
 - 3.0 cm
- *Unshielded

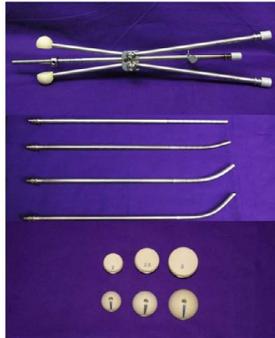


FIG. 1. Cervical applicator.

TABLE 1 Characteristics of electronic brachytherapy sources.

Working life of eBT sources	750 minutes of clinical use
Deviation allowed with respect to calibration certificate	<10%
Deviation allowed with respect to first measure	<5%
Maximum energy	50 kVp
Average energy	29.6 keV
Treatment time for cervical treatment	15–25 min

TABLE 2 Patients and treatments characteristics.

Patients	8
Age + Range (years)	59.7 (27–72)
FIGO Stage	%
IB1	12.5% (1)
IB2	12.5% (1)
IIA2	25% (2)
IIB	37.5% (3)
IIIB	12.5% (1)
Uterine probe inclination	15° (8)
Ovoids 3 cm	50% (4)
Ovoids 2.5 cm	25% (2)
Ovoids 2 cm	25% (2)
Time IMRT to eBT	10.6 (7–15) days
OTT	52.5 (49–58) days
Treatment time in tandem per fraction	14.6 (8.8–19.5) min
Treatment time in ovoids per fraction	3.5 (0.8–7.5) min

Proportions are given with number of total and median range. FIGO stage is given in percentage of the total number of patients. Time IMRT to eBT: time between the end IMRT treatment and the start of eBT. OTT, Overall treatment time.

TABLE 3 EMBRACE protocol dosimetric requirements based on ESTRO-ABS recommendations for CTVs and OARs in EQD2.

Target	D90 HR-CTV EQD2 ₁₀	D98 HR-CTV EQD2 ₁₀	D98 IR-CTV EQD2 ₁₀
planning aims	>90 Gy < 95 Gy	>75 Gy	>60 Gy
Limits for prescribed dose	>85 Gy		
OAR	Bladder D _{2cc} EQD2 ₃	Rectum D _{2cc} EQD2 ₃	Sigmoid D _{2cc} EQD2 ₃
Planning aims	<80 Gy	<65 Gy	<70 Gy
Limits for prescribed dose	<90 Gy	<75 Gy	<75 Gy

TABLE 4 EMBRACE protocol dosimetric requirements for BT (4 fractions of 7 Gy) after 46 Gy of EBRT in EQD2, %PD and dose per BT fraction.

%PD	D90 HR-CTV		D98 HR-CTV	
	1 fraction		1 fraction	
>107%	>7.5 Gy		>80%	>5.6 Gy
<117%	<8.2 Gy			
D98 IR-CTV				
%PD	1 fraction			
>46%	>3.2 Gy			
Bladder: D _{2cc} ≤ 90 Gy, D _{0.1cc} ≤ 110–115 Gy; Bladder: D _{2cc} ≤ 75–87%, D _{0.1cc} ≤ 107–113%; Rectum: D _{2cc} ≤ 5.3–6.1 Gy, D _{0.1cc} ≤ 7.5–7.9 Gy				
Rectum: D _{2cc} ≤ 75 Gy, D _{0.1cc} ≤ 80–85 Gy; Rectum: D _{2cc} ≤ 51–67%, D _{0.1cc} ≤ 75–81%; Sigmoid: D _{2cc} ≤ 3.6–4.7 Gy, D _{0.1cc} ≤ 5.3–5.7 Gy				
Sigmoid: D _{2cc} ≤ 75 Gy, D _{0.1cc} ≤ 80–85 Gy; Sigmoid: D _{2cc} ≤ 60–67%, D _{0.1cc} ≤ 75–81%; Sigmoid: D _{2cc} ≤ 4.2–4.7 Gy, D _{0.1cc} ≤ 5.3–5.7 Gy				

Prescribed dose of BT treatment: 4 fractions of 7 Gy. EQD2_n, Dosage equivalent to 2 Gy per session for $\alpha/\beta = n$ according to the quadratic linear model. The limit value is the result of adding EBRT + BT; HR-CTV, High-risk clinical target volume; IR-CTV, Intermediate-risk clinical target volume; %PD, Percentage of prescribed dose.

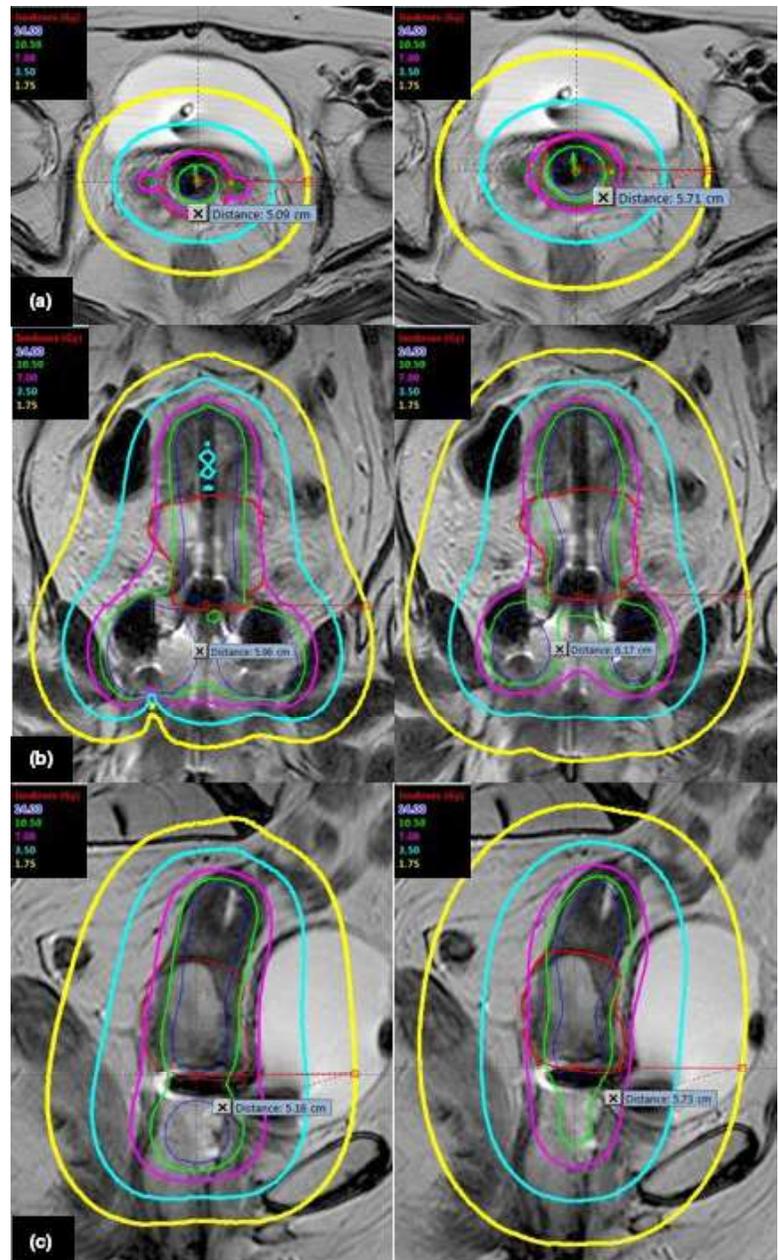


Fig. 2. Isodose lines in Axial, Coronal, and Sagittal views for eBT and Ir192. (a) Axial view: Distances to 25% of the prescribed dose: 5.1 cm (eBT) and 5.7 cm (Ir192). (b) Coronal view: Distances to 25% of the prescribed dose: 5.9 cm (eBT) cm and 6.2 cm (Ir192). (c) Sagittal view: Distances to 25% of the prescribed dose: 5.2 cm (eBT) cm and 5.7 cm (Ir192). Red line: HR-CTV contour. Prescribed Dose: 7 Gy per fraction.

their first evaluation for radiotherapy, are expected to have a residual tumor ≤ 3 cm with no parametrial involvement after EBRT. They are re-evaluated after EBRT to determine whether the diagnostic parameters remain unchanged (see above).

In this study eight patients were treated using the Axxent (Xoft) device between May 2016 and June 2018 with the Axxent cervical applicator (Modified Henschke HDR Cervix Applicator-Fig. 1), intrauterine probes angled at 15° , and ovoids of 2–3 cm. After

excluding quality control time, each eBT source has a useful average clinical life of 750 min. If a source is not stable, it is withdrawn and replaced (Table 1). Each session lasted between 15 and 25 min.

Mean age was 59.8 yr (27–70 yr), with different tumor stages (Table 2). The eight patients received chemotherapy without surgery and adjuvant EBRT in the form of intensity modulated radiation therapy (IMRT) with a regimen comprising 23 sessions of 2 Gy each all over the pelvis, followed by eBT (28 Gy in four sessions). The

sessions were administered twice weekly (Thursday and Friday) after radiation therapy. Planning was with MRI and CT scans acquired before the first session. The patient was then admitted for the second session the following day, after a new CT check-up. The procedure is repeated the following week for the third and fourth sessions, with new MRI and CT images. OAR and target volumes are contoured in accordance with the EMBRACE protocol. The treatment planning system (TPS) used is Brachyvision-Eclipse (Varian Medical System Inc., Palo Alto, CA, USA). The mean time from initiation of IMRT to the end of eBT was 52.5 days (49–58 days), and the time between the end of IMRT and the end of eBT was 10.6 days (7–15 days) (Table 2). The calculations are compared retrospectively with those for Ir192 sources and for each of the eight patients, with two plans per patient, giving a total of 32 different plans (16 for eBT and 16 for Ir192).

Planning was performed after a CT study (3-mm slice thickness) and T2-weighted MRI study (5-mm slice thickness). Both sets of images were registered.

CT images are used to reconstruct the applicators appropriately; MRI is used to contour the target volumes and the OAR.

The high-risk clinical target volume (HR-CTV) and the intermediate-risk clinical target volume (IR-CTV) are contoured, and the bladder, rectum, and sigmoid colon as OAR following the recommendations of GEC-ESTRO.²⁸

After the medical physicist reconstructs the applicators and prepares the plan according to the dosimetric requirements of the EMBRACE protocol¹⁰ (Tables 3 and 4), the radiation oncologist approves it, and if appropriate, the patient is treated. Subsequently, an additional plan is drawn up for treatment with Ir192 source in order to compare both plans. The processing unit defined in the TPS for this purpose is Gammamed Plus with GammaMed Plus HDR source 0.9 mm (Varian Medical System Inc., Palo Alto, CA, USA).

The calculation algorithm is TG-43, with specific parameters for the Axxent device.²⁹

As for HR-CTV and IR-CTV, the values of the dose were determined to 90% (D90) and 98% (D98). HR-CTV values are the same in

TABLE 5 Comparison of dosimetric parameters for Axxent eBx and Ir-192 HDR.

EBRT (IMRT)												
Dose per fraction:												2 Gy
No fractions												23
Total dose:												46 Gy
BT (eBx or Ir-192)												
Dose per fraction:												7 Gy
No fractions												4
Total dose:												28 Gy
Vol HR-CTV: 16.6cc (10.1–38.7)		Dose per fraction (Gy)										
		Axxent-eBx					Ir-192					
		Mean (Gy)	SD (Gy)	%PD	Range (Gy)	Range(%PD)	Mean (Gy)	SD (Gy)	%PD	Range (Gy)	Range(%PD)	
Target												
HR-CTV	D98	7	0.7	100%	6.3–7.8	89–111%	7.1	0.8	101%	6.3–8.3	89–119%	
	D90	8.5	0.9	121%	7.6–10.0	108–142%	8.4	0.8	120%	7.6–10	108–143%	
IR-CTV	D98	4	0.9	57%	3.0–5.4	42–76%	4.1	0.8	59%	3.4–5.3	48–76%	
	D90	4.9	1.0	70%	3.7–6.5	53–93%	5	0.9	71%	4.1–6.4	58–91%	
Organs at risk												
Bladder	D2cc	4.4	0.8	63%	3.9–6.1	55–87%	4.6	0.8	66%	4.1–6.3	59–90%	
	D1cc	4.9	0.8	70%	4.3–6.7	61–96%	5.1	0.8	73%	4.5–6.9	64–99%	
	D0.1cc	5.9	0.9	84%	5.4–8.1	77–115%	6	0.9	86%	5.5–8.2	79–117%	
Rectum	D2cc	2.1	0.7	30%	1.3–3.5	19–49%	2.6	0.7	37%	1.9–3.9	26–56%	
	D1cc	2.5	0.8	36%	1.5–3.8	21–54%	3	0.8	43%	2.1–4.1	30–59%	
	D0.1cc	3.5	1.0	50%	1.9–4.4	26–63%	3.9	1.0	56%	2.5–4.9	36–70%	
Sigmoid	D2cc	3.8	0.7	54%	3.1–5.2	44–74%	4	0.7	57%	3.3–5.3	47–76%	
	D1cc	4.4	0.9	63%	3.7–6.2	52–88%	4.6	0.9	66%	3.9–6.4	55–91%	
	D0.1cc	6	1.4	86%	4.6–8.5	65–121%	6.2	1.4	89%	4.8–8.7	69–124%	

D98, D90: Dose to the 98% or 90% of the HR-CTV or IR-CTV volume in Gy.

D2cc, D1cc, D0.1cc: Doses to the volume of 2 cc, 1 cc, or 0.1 cc in Gy and in %PD (percentage of prescribed dose).

SD, standard deviation; Vol HR-CTV, Volume of HR-CTV, average, and range; HR-CTV, high-risk clinical target volume; IR-CTV, intermediate-risk clinical target volume.

the two treatment plans in each case, since the same normalization is applied throughout planning. We also determined V150 and V200, both of the HR-CTV and of total tissue (sum of tumor tissue and healthy tissue), which receive 150% and 200% of the prescribed dose.

As for the OAR, the parameters are the same as those recommended in the EMBRACE protocol, and they are determined for all OAR of interest in the study, namely, bladder, rectum, and sigmoid colon. The parameters compared are D2cc (maximum dose, 2 cc), D1cc, and D0.1cc; toxicity is evaluated according to the parameters of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).³⁰

3 | RESULTS

Patients were followed up for a median of 13.4 months (2–28 months). Patients planned with eBT received a lower dose in the OARs than those planned with Ir192. The differences in the energy of both irradiation methods constitute the isodose lines that lead to the dose differences in the OARs (Fig. 2).

In the bladder, the average dose parameters for all the treatments compared (eBT vs Ir192) were 63% of the prescribed dose vs 66% for D2cc, 70% vs 73% for D1cc, and 84% vs 86% for D0.1cc. The differences were more remarkable in the rectum (30% vs 37% for D2cc, 32.9% vs 36% for D1cc, and 50% vs 56% for D0.1cc) and in the sigmoid colon (D2cc, 54% vs 57%; D1cc, 63% vs 66%; and D0.1cc, 86% vs 89%) with an average HR-CTV volume of 16.6 cc (Table 5).

By applying these data and the t test, we see that the difference is significant for cases of D2cc and D1cc of the rectum ($P < 0.05$) (Fig. 3).

Although D90 and D98 for HR-CTV were the values used to standardize the plans, we did observe a small difference in the coverage of IR-CTV—57% of the prescribed dose for eBT vs 59% for HDR-BT—although both were above the objective set by EMBRACE (>46%, Tables 3 and 4). In addition to the differences in the IR-CTV coverage percentage, it is useful to observe the differences in dose equivalent to 2 Gy (EQD2), taking into account the contribution of EBRT and the part of eBT or Ir192 in each case (Table 6). V150 and V200 for HR-CTV were greater for the cases calculated with Axxent than for those calculated with Ir192, although the difference was very small owing to the volume of the tumors treated. In addition, even though tissue volumes that received 150% and 200% of the dose prescribed were included (Table 7), given the low energy of eBT compared to Ir192 also observed an increase in the dose in the vaginal wall in contact with the surface of the ovoids of 13% on average, although no cases of acute mucositis were observed. Of the eight patients treated at our center, only one had grade 2 acute toxicity (RTOG) (Table 8). One month after treatment, vaginal toxicity had disappeared. Rectal toxicity and urinal toxicity were minimal (Table 8). To date, no patients have experienced recurrence of their disease.

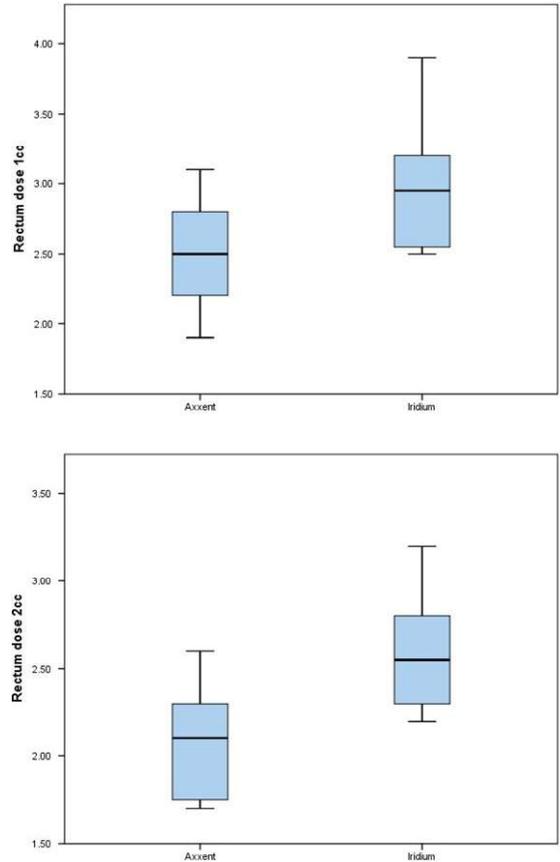


FIG. 3. Box and Whisker Plot: D1cc and D2cc of rectum.

4 | DISCUSSION

We obtained acceptable results after the first 28 months (mean follow-up, 13.4; range, 2–28 months) using the Axxent eBT device for treatment of cervical cancer with EBRT and chemotherapy, thus indicating that this option is a good alternative in BT.

The dose prescribed in each eBT treatment was administered without taking into account the fact that the mean beam energy was much lower than in Ir192 (26 keV vs 355 keV) and, therefore, without taking into account the differences in the relative radiobiological effectiveness (RBE) expected for low-energy radiation.^{31,32}

One clinical study showed that reducing the dose prescribed for treatment of nodular and superficial basal cell carcinoma using eBT and based on a different RBE reduced control of the tumor from 95% to 90%, thus demonstrating better control for the standard prescription.³³

In our study, we did not modify treatment owing to differences in RBE with respect to Ir192 because of the good results achieved with treatment administered to the endometrium²⁶ and the contradictory results reported in several published studies. Modification of

TABLE 6 EQD2 for Axxent and Ir-192. BT and EBRT (IMRT) obtained adding doses according to linear quadratic model.

		AXXENT				Ir-192			
		EQD2(Gy)				EQD2(Gy)			
		BT	BT + IMRT	%PD	%SD	BT	BT + IMRT	%PD	%SD
$\alpha/\beta = 10\text{Gy}$									
Target									
HR-CTV	Prescription dose.	39.7	85.7	100%		39.7	85.7	100%	
	D98	39.7	85.7	100%	9%	40.5	86.5	101%	14%
	D90	52.4	98.4	121%	13%	51.5	97.5	120%	17%
IR-CTV	D98	18.7	68.7	57%	13%	19.3	65.3	59%	8%
	D90	24.3	70.3	70%	14%	25.0	71.0	71%	10%
$\alpha/\beta = 3\text{Gy}$									
Organs at risk									
Bladder	D2cc	26.6	72.6	64%	9%	28.0	74.0	66%	9%
	D1cc	30.0	76.0	69%	10%	33.0	79.0	73%	10%
	D0.1cc	41.4	87.4	84%	12%	43.2	89.2	86%	12%
Rectum	D2cc	6.1	52.1	23%	4%	11.6	57.6	37%	5%
	D1cc	9.0	55.0	31%	5%	14.4	60.4	43%	6%
	D0.1cc	14.6	60.6	43%	7%	21.5	67.5	56%	8%
Sigmoid	D2cc	19.8	65.8	53%	8%	22.4	68.4	57%	8%
	D1cc	23.8	69.8	59%	9%	28.0	74.0	66%	9%
	D0.1cc	38.1	84.1	79%	12%	45.6	91.6	89%	13%

$\alpha/\beta = 10\text{ Gy}$ for target and 3 Gy for OAR according to EMBRACE.

EQD2, Equivalent dose to 2 Gy per fraction in EBRT; %PD, Percentage of Prescribed Dose; %SD, Standard Deviation of %PD; IMRT, intensity modulated radiation therapy; BT, brachytherapy; HR-CTV, high-risk clinical target volume; IR-CTV, intermediate-risk clinical target volume.

the prescribed dose continues to be controversial in low-energy cases.³⁴

We can achieve the same coverage of the cervix as during planning when Ir192 is used in all of the cases presented and the dose to OAR can be reduced, even though V150 and V200 of the planning target volume increase very slightly. This could have led to an increase in the number of cases of acute mucositis in the study population; however, the toxicity results, together with the reduced dose administered to OAR, lead us to conclude that eBT is a good alternative to treatment with Ir192 in cases of cervical cancer.

In their study of 10 patients, Mobit et al.²⁴ evaluated dosimetric differences and similarities between treatment plans generated with the eBT source of Axxent and Ir92 for tandem applicators and ovoids. The authors reported a difference between the two approaches (eBT vs Ir192) for D2cc in the bladder (43.9% vs 58.7% of the prescribed dose), in the rectum (54.9% vs 60.9%), and in the sigmoid colon (44.1% vs 56%). However, in this case, patients were treated with Ir192, and the eBT plans were calculated prospectively.

As for the calculation method used, it is recommended to consider tissue composition and to perform the calculations based on Monte Carlo models.³⁵ Our calculations were based on TG-43, which was modified for eBT,^{29,36} with no correction for heterogeneity, since this was the algorithm used in our TPS and in many other hospitals, for which our results will prove useful.

The sample of patients selected only included tumors with no parametrial extension so as not to require insertion of interstitial needles during treatment. Since this modality is not yet available in the Axxent model, patients requiring interstitial needles were referred to another center.

Results for the healthy tissue volume that received high doses are slightly higher in the case of eBT, where the tissue irradiated with 150% of the prescribed dose corresponds to 132% of the HR-CTV volume, compared with 124% in cases planned with Ir192. For tissue irradiated with 200%, these values are 67% vs 63% (Table 7). The differences do not represent an excessive volume in each individual case and, more importantly, do not correspond to an increase in the number of cases of mucositis.

The dose in OAR is slightly lower in the case of eBT, and cases of toxicity associated with doses in OAR are minimal (Table 8).

We did not encounter problems of overdosing in bone, because we used low energies.²⁰ However, overdosing should be avoided in order to reduce the number of fractions and thus prevent this problem from arising. We believe that the scheme proposed by EMBRACE is adequate in this respect.

Both dosimetry requirements of the EMBRACE protocol were fulfilled for both types of treatment, although D0.1cc in the sigmoid colon would be above tolerance for Ir192. However, as stated above, this does not lead to more cases of mucositis. These results,

TABLE 7 V150 and V200 for HR-CTV and for soft tissue.

	Axxent-eBx (%HR-CTV Volume)			Ir-192 (%HR-CTV Volume)		
	Mean (%)	SD (%)	Range (%)	Mean (%)	SD (%)	Range (%)
V150	73%	9%	62–90%	73%	10%	57–91%
V200	51%	11%	36–71%	51%	12%	26–72%
Soft tissue 150%	132%	42%	95–246%	124%	26%	96–169%
Soft tissue 200%	67%	29%	34–153%	63%	12%	49–87%

Mean, standard deviation and range of V150, V200: Volume of HR-CTV and Soft tissue with 150% and 200% of the prescribed dose in percentage of the HR-CTV volume.

HR-CTV, high-risk clinical target volume.

TABLE 8 Acute and 1 month toxicity of patients.

	Grade 0		Grade 1		Grade 2	
	%	%	%	%	%	%
N = 8						
Acute vaginal mucositis	4	50%	3	37.5%	1	12.5%
Acute rectal toxicity	7	87.5%	1	12.5%	0	0%
Acute urinary toxicity	6	75%	2	25%	0	0%
Toxicity (1 month)						
Vaginal toxicity	7	87.5%	1	12.5%	0	0%
Rectal toxicity	8	100%	0	0%	0	0%
Urinary toxicity	8	100%	0	0%	0	0%

Grade 0,1,2: *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Mar 30;31(5):1341-6. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). N, number of patients.

together with the absence of relapses to date, allow us to be optimistic with respect to determining a good eBT-based alternative to this treatment approach, although longer follow-up is necessary before we can confirm our findings. In addition, we must await the findings of other groups.

5 | CONCLUSION

Treatment with eBT represents a huge advantage in centers with no HDR device, although more clinical results, results for local control, and results based on a longer follow-up are necessary. Our data are based on only eight patients, thus reducing the importance of the conclusion. Nevertheless, they are a promising beginning for treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy. The doses in the OARs are lower with eBT, although the difference is not significant in the bladder or sigmoid colon. They are significant, however, for the D2cc and D1cc parameters in the rectum. The broad experience accumulated over the years with Ir192 treatments makes it the reference for cervical cancer, eBT could be an alternative in cases where treatment with Ir 192 is not available, as long as the results obtained continue to be satisfactory.

The eBT device is a useful addition in centers with an HDR device. Its mobility and versatility mean that it can be used as a complementary facility to treat cervical cancer and for intraoperative radiotherapy in breast cancer, in skin cancer, and in postoperative treatment of endometrial cancer.²⁶

In areas with a high incidence of cervical cancer and few Ir192-based HDR devices, eBT could be a good alternative for patients who live far from a major hospital. In addition, given that treatment does not require a bunker for administration and the device is easily transported, this option is much more economically viable than others.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all the colleagues in the physics and radiation protection service, as well as in radiation oncology, for their support in the preparation of this work and their great daily work, as well as the work of the editor-in-chief of the journal and the reviewers who have participated in the correction of the article.

CONFLICT OF INTEREST

No conflict of interest.

REFERENCES

- World Health Organization. A guide to essential practice. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice* - 2nd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization 2014. ISBN 978 92 4 154895 3.
- National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Guidelines. Version 2 2015. Cervical cancer. 2018.
- Gerbaulet A, Pötter R, Mazoner JJ, Meertens H, VanLimbergen E. The GEC-ESTRO handbook of Brachytherapy. ESTRO, Brussels. 2002: 365–403.
- Roviroso A, Samper P, Villafranca E. Braquiterapia 3D guiada por la imagen. SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica). Edition 2017. SL Edikamed, Barcelona, Spain.
- Tanderup K, Fokdal LU, Sturdza A, et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2016;120:441–446.
- Tanderup K, Eifel PJ, Yashar CM, Pötter R, Grigsby PW. Curative radiation therapy for locally advanced cervical cancer: brachytherapy is NOT optional. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88:537–539.

7. Nag S, Chao C, Erickson B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:33–48.
8. Viswanathan A, Beriwal S, De Los Santos JF, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11:47–52.
9. Pötter R, Georg P, Dimopoulos JCA, et al. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2011;100:116–123.
10. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2012;103:113–122.
11. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C et al., The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clinical and Translational Radiation Oncology.* 2018;9:48–60.
12. Sturdza A, Pötter R, Fokdal LU, et al. Image guided brachytherapy in locally advanced cervical cancer: Improved pelvic control and survival in RetroEMBRACE, a multicenter cohort study. *Radiother Oncol.* 2016;120:428–433.
13. Dickler A, Dowlatshahi K. Xofigo electronic brachytherapy. *Expert Rev Med Devices.* 2009;6:27–31.
14. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Morgan S, De Souza D. The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy-targeted for early breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002;28:447–454.
15. Dinsmore M, Harte KJ, Sliski AP, et al. A new miniature x-ray source for interstitial radiosurgery: Device description. *Med Phys.* 1996;23:45–52.
16. Dickler A, Ivanov O, Francescatti D. Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing Xofigo electronic brachytherapy. *World J Surg Oncol.* 2009;7:24–26.
17. Kasper ME, Chaudhary AA. Novel treatment options for non-melanoma skin cancer: focus on electronic brachytherapy. *Med Devices.* 2015;8:493–502.
18. Richardson S, García-Ramírez J, Lu W, et al. Design and dosimetric characteristics of a new endocavitary contact radiotherapy system using an electronic brachytherapy source. *Med Phys.* 2012;39:6838–6846.
19. Safigholi H, Faghihi R, Jashni SK, Meigooni AS. Characteristics of miniature electronic brachytherapy x-ray sources based on TG-43U1 formalism using Monte Carlo simulation techniques. *Med Phys.* 2012;39:1971–1979.
20. Safigholi H, Song WY, Meigooni AS. Optimum radiation source for radiation therapy of skin cancer. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16:219–227.
21. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010;96:153–160.
22. Mobit PN, Nguyen A, Packianathan S, et al. Dosimetric comparison of brachytherapy sources for high dose rate treatment of endometrial cancer: 192Ir, 60Co and an electronic brachytherapy source. *Br J Radiol.* 2016;89:1059.
23. Dickler A, Kirk MC, Coon A, et al. A dosimetric comparison of Xofigo electronic brachytherapy and iridium-192 high dose rate brachytherapy in the treatment of endometrial cancer. *Brachytherapy.* 2008;7:351–354.
24. Mobit PN, Packianathan S, He R, et al. Comparison of Xofigo-192Ir and 60Co high dose rate brachytherapy sources for image-guided brachytherapy treatment planning for cervical cancer. *Br J Radiol.* 2015;88:20150010.
25. Ahmad S, Johnson E, Hiatt JR, et al. Comparison of tumor and normal tissue dose from eBx and Ir-192 during APBI. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11:155–161.
26. Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, et al. Post-operative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source. *J Radiother Pract.* 2019;18:16–20.
27. Eaton DJ, González R, Duck S, et al. Radiation protection for an intra-operative X-ray device. *Br J Radiol.* 2011;84:1034–1039.
28. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol.* 2005;74:235–245.
29. DeWerd LA, Culbertson WS, Micka JA, Simiele SJ. A modified dose calculation formalism for electronic brachytherapy sources. *Brachytherapy.* 2015;14:405–408.
30. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341–1346.
31. Brenner DJ, Leu CS, Beatty JF, Shefer RE. Clinical relative biological effectiveness of low-energy x-rays emitted by miniature x-ray devices. *Phys Med Biol.* 1999;44:323–333.
32. Rava P, Dvorak T, Markelewicz RJ, et al. A comparison of the biological effective dose of 50-kV electronic brachytherapy with 192Ir high-dose-rate brachytherapy for vaginal cuff irradiation. *Brachytherapy.* 2012;11:402–407.
33. Ballester-Sánchez R, Pons-Llanas O, Candela-Juan C, et al. Electronic brachytherapy for superficial and nodular basal cell carcinoma: a report of two prospective pilot trials using different doses. *J Contemp Brachyther.* 2016;8:48–55.
34. Eaton DJ. Electronic brachytherapy-current status and future directions. *Br J Radiol.* 2015;88:1049.
35. Beaulieu L, Tedgren AC, Carrier JF, et al. Report of the task group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys.* 2012;39:6208–6236.
36. Hiatt JR, Rivard MJ, Hughes HG. Simulation evaluation of NIST air-kerma rate calibration standard for electronic brachytherapy. *Med Phys.* 2016;43:1119–1129.



Contents lists available at ScienceDirect

Physica Medica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejmp

Original paper

In vivo dosimetry in low-voltage IORT breast treatments with XR-RV3 radiochromic film



Sergio Lozares^{a,*}, Jose A. Font^a, Almudena Gandía^a, Arantxa Campos^b, Sonia Flamarique^b, Reyes Ibáñez^b, David Villa^a, Verónica Alba^a, Sara Jiménez^a, Mónica Hernández^a, Carmen Casamayor^c, Isabel Vicente^d, Ernesto Hernando^c, Patricia Rubio^d

^a Medical Physics Department. Miguel Servet University Hospital Zaragoza, Spain

^b Radiation Oncology Department. Miguel Servet University Hospital Zaragoza, Spain

^c Endocrine, Bariatric and Breast Surgery Unit. General and Digestive Surgery Department. Miguel Servet University Hospital Zaragoza, Spain

^d Breast Unit. Gynaecology Department. Miguel Servet University Hospital Zaragoza, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

In vivo dosimetry
Radiochromic films
IORT
Electronic brachytherapy

ABSTRACT

Purpose: The objectives of the study were to establish a procedure for *in vivo* film-based dosimetry for intraoperative radiotherapy (IORT), evaluate the typical doses delivered to organs at risk, and verify the dose prescription.

Materials and methods: In vivo dose measurements were studied using XR-RV3 radiochromic films in 30 patients with breast cancer undergoing IORT using the Axxent® device (Xoft Inc.).

The stability of the radiochromic films in the energy ranges used was verified by taking measurements at different depths. The stability of the scanner response was tested, and 5 different calibration curves were constructed for different beam qualities. Six pieces of film were placed in each of the 30 patients. All the pieces were correctly sterilized and checked to ensure that the process did not affect the outcome. All calibration and dose measurements were analyzed using the Radiochromic.com software application.

Results: The doses were measured for 30 patients. The doses in contact with the applicator (prescription zone) were 19.8 ± 0.9 Gy. In the skin areas, the doses were as follows: 1–2 cm from the applicator, 1.86 ± 0.77 Gy; 2–5 cm, 0.73 ± 0.14 Gy; and greater than 5 cm, 0.28 ± 0.17 Gy. The dose delivered to the pectoral muscle (tungsten shielding disc) was 0.51 ± 0.27 Gy.

Conclusions: The study demonstrated the viability of XR-RV3 films for *in vivo* dose measurement in the dose and energy ranges applied in a complex procedure, such as breast IORT. The doses in organs at risk were far below the tolerances for cases such as those studied.

1. Introduction

Radiotherapy is an essential part of conservative treatment of breast cancer [1]. Given that 85% of recurrences in the breast occur adjacent to the primary tumor, there is growing interest in partial irradiation [2]. These techniques aim to reach effective doses of radiation in the tumor bed and to reduce the incidence of the adverse effects that result from irradiation of the whole breast. Partial irradiation techniques include intraoperative radiotherapy (IORT), which tries to improve local control of the disease by means of a single dose of ionizing radiation applied directly over the tumor bed during surgery [3].

IORT has been used as the only radiation modality in early stages in

cases where the prognosis of breast cancer is favorable [4] and as a boost in the tumor bed of higher-risk patients [5], who will subsequently undergo external radiotherapy of the whole breast. These techniques include IORT with low-energy photons (50-kVp), which can be administered with various devices [6].

Evidence for IORT with low-energy photons in breast cancer is based on the “Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial)” study [7], which is an international, prospective, randomized, non-inferiority trial with more than 4000 patients. The trial demonstrated non-inferiority in terms of local recurrence rates with partial irradiation (50-kVp photons). For selected patients with early-stage breast cancer, a single dose of

* Corresponding author at: Paseo Gran Vía 27, 50006 Zaragoza, Spain.

E-mail address: slozares@salud.aragon.es (S. Lozares).

<https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.12.011>

Received 21 August 2020; Received in revised form 12 December 2020; Accepted 16 December 2020

Available online 16 January 2021

1120-1797/© 2021 Associazione Italiana di Fisica Medica. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

radiotherapy delivered during surgery using targeted IORT should be considered as an alternative to external beam radiotherapy delivered over several weeks.

Xoft Axxent® electronic brachytherapy™ (eBX) (Xoft, Inc., subsidiary of iCAD, San José, CA, USA) is a balloon-based high-dose-rate brachytherapy method that uses a disposable electronic radiation source, rather than a radioisotope, such as ^{192}Ir . The radiation source is similar to that of the Intrabeam® device (Carl Zeiss Meditec, Inc., Oberkochen, Germany), which was used in the TARGIT trial [8].

The Axxent® S700 is a miniature X-ray device in a flexible catheter. The source is a vacuum tube (10 mm in length, 2 mm in diameter), encased in a cooling catheter (5.6 mm diameter). It is typically operated at 50 kVp with 300 μA of electrons striking a thin tungsten film target on the inner surface of a ceramic X-ray-transparent anode. It is used for conservative surgical treatment of breast cancer and irradiation of the tumor bed with a “balloon” applicator. A prescribed absorbed dose of 20 Gy is delivered to the target [9]. Furthermore, gynecological treatments for the endometrium [10] and cervix [11], as well as superficial skin treatments [12], may be administered with the same device.

One of the most important aspects of any radiotherapy approach is to ensure that the planned absorbed dose is equal to the absorbed dose administered to the patient. The many different methods for verifying radiotherapy include *in vivo* dosimetry during delivery of treatment [13,14]. The measurement of the dose absorbed in each procedure acts as a control of quality throughout the process.

Such an approach is essential in this type of IORT procedure, because the considerable dose gradient is compounded by tissue heterogeneity, which implies difficulty in estimating the skin dose with commercial treatment planning systems (TPSs) [15].

In addition to verifying the dose in the tumor bed, an *in vivo* dosimetry system enabled us to control the whole process, since the skin was appropriately protected and placement of protection of the pectoral muscle was adequate.

An excessively high absorbed dose delivered to the skin could lead to dermatitis or even necrosis [16,17].

This measurement procedure makes it possible to know the absorbed dose administered in cases where this type of problem occurs and to establish new protective measures for the future.

Previous studies estimated the doses in organs at risk for these patients based on preoperative computed tomography studies and calculations in the Eclipse v13.1 TPS (Varian Inc. Palo Alto, CA, USA) [18].

The objectives of the present study were to establish a procedure for *in vivo* film-based dosimetry for IORT, evaluate the typical dose delivered to organs at risk, and verify the prescribed dose delivered to the target.

Therefore, the energy response of the dosimeter used must be known and demonstrated to be accurate enough for purpose. The GafChromic™ XR-RV3 type, with an energy response range of 20 keV to 30 MeV and an absorbed dose range of 0.01 Gy to 30 Gy (according to the manufacturer) could be a good candidate that would fit the purpose of the measurement, although the process should be run carefully to avoid excessively high degrees of uncertainty [19]. The present study investigates the suitability of this radiochromic film model for this process and try to find out if the doses differ from those calculated by the TPS, especially for skin.

2. Materials and methods

The *in vivo* absorbed dose was measured in 30 patients with breast cancer who underwent surgery, during which they received IORT using the Axxent® device.

The absorbed dose prescribed to these patients was 20 Gy on the surface of the spherical balloon-type applicator in contact with the target (Fig. 1).

The volume of the “balloon” depends on the individual case; in the more than 500 patients treated, this ranged from 30 cm^3 to 90 cm^3 , with



Fig. 1. Xoft's breast cancer IORT applicator (Type 3–4, vol.: 35 cm^3).

90% of cases between 30 cm^3 and 40 cm^3 (Table 1).

Radiochromic film was used as a detector. This approach is widely applied for verification of intensity-modulated radiotherapy treatments [20] and in *in vivo* dosimetry [21–23]. Various types of radiochromic film are commercially available [24], although the main difference between them is in the energy range and absorbed dose at which they show the optimal response.

These films can be cut into small pieces and then placed into a sterile envelope for use in the surgical field [23].

In the present study, *in vivo* absorbed doses were measured using XR-RV3 radiochromic film, which is specific for energies from upward of 20 kVp and absorbed doses of up to 30 Gy.

2.1. Film calibration

Appropriate calibration of the films is ensured by using a beam quality that is as close as possible to that used in the surgical procedure; calibrating to different energies can lead to marked differences in the reading of doses [25].

This method was used to estimate the doses at the various depths where the calibration curves were created in the measurement areas—in contact with the applicator (1 curve), in a series of skin areas (depending on the distance) (3 curves), and behind the shielding disk (1 curve)—up to a total of 5 different calibration curves.

Each of the calibration curves consists of 12 measurement steps. The 50-mm-diameter skin applicator was used in each step (beam quality equivalent to 1.56 mm Al according to the manufacturer). The calibration curve measured on the surface was used to calibrate the films in contact with the applicator. Subsequently, the remaining curves were

Table 1
Number of patients in the study by type of applicator and volume compared with the total number of patients treated up to May 2020.

Applicator			Total patients	Study Patients
Type	Volume (cm^3)	r (cm)	% (number)	% (number)
3–4	30	1.93	45.8 (232)	50 (15)
	35	2.03	32 (162)	33 (10)
	40	2.12	13.8 (70)	17 (5)
	45	2.21	5.5 (28)	
4–5	50	2.29	1.8 (9)	
	55	2.36	0	
	60	2.43	0.4 (2)	
	65	2.49	0.4 (2)	
	65–130	2.49–3.14	0.2 (1)	
Total			506	30

constructed at different depths for the measurements on skin and for the measurement behind the shielding disk. Radiochromic film should be calibrated with the same beam hardening as the verification to be carried out [26].

The reference dose was measured following the manufacturer’s recommendations and using the TG-61 protocol with the ionization chamber calibrated for this energy. The ExRadin A20 ionization chamber (Standard Imaging Inc.), which was calibrated at the Accredited Dosimetry Calibration Laboratory of the University of Wisconsin-Madison (USA), was used as recommended (Table 2).

The in-air calibration method for low-energy X-ray beam was used, the reference depth for the determination of absorbed dose is at the phantom surface ($z_{ref} = 0$). The absorbed dose to water at the phantom surface shall be determined according to:

$$D_{w,z=0} = MN_K B_w P_{stem,air} \left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air} \right]_{air} \quad (1)$$

where M is the free-in-air chamber reading, with the center of the sensitive air cavity of the ionization chamber placed at the measurement point ($z_{ref} = 0$), corrected for temperature, pressure, ion recombination, polarity effect, and electrometer accuracy; N_K the air-kerma calibration factor; B_w the backscatter factor which accounts for the effect of the phantom scatterer; $P_{stem,air}$ the chamber stem correction factor accounting for the change in photon scatter from the chamber stem between the calibration and measurement, and $\left[\left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right)_{air} \right]_{air}$ the ratio for water-to-air of the mean mass energy-absorption coefficients averaged over the incident photon spectrum.

Devic et al. [25] reported a dependence on beam hardening in the response of radiochromic films, in measurements carried out with EBT3 radiochromic film and this same treatment equipment. The half-value layers (HVLs) of the Axxent® were estimated at different depths; at 2 cm, it was 1.468 mm Al. Since the radius of the average spherical ball applicator in the measurements carried out was 2.0 ± 0.1 cm, the use of the 50-mm applicator (HVL of 1.56 mm) could be suitable for creating the calibration curve used for the measurements on the surface of the “balloon”.

The HVL given by the manufacturer for the 50-mm-diameter applicator used was verified by interposing 99.9% pure Al foils. The Axxent® operator manual suggests a source to detect a distance of 30 cm, with the filters placed 15 cm from the source for the HVL measurements of each applicator [27].

For all other depths, the corresponding HVL was calculated using the TM23342 PTW ionization chamber, which was calibrated in $N_{D,w}$ terms (Table 3) at the PTW Calibration Laboratory in Freiburg (Germany) for each configuration. The thickness that reduced the measurement to one half is obtained by interpolation.

Depth doses in water were obtained from dose measurements at the surface and by applying the TG-61 protocol. Percentage depth dose (PDD) data were provided by the factory based on measurements averaged over 10 sources with the 50-mm skin applicator used.

In addition, these results were verified by measuring with the TM23342 ionization chamber and plastic water slabs (PWDT: CIRS, Norfolk, VA), which were suitable for dosimetry of low-energy photon beams over the range of energies studied [28], based on the protocol for

Table 2
ExRadin A20 calibration data from the Accredited Dosimetry Calibration Laboratory of University of Wisconsin-Madison (USA).

Beam Quality	Air Kerma Rate (mGy/s)	Air Kerma Calibration Coeff. (Gy/C)	Exposure Calibration Coeff. (R/C)	Calibration Uncertainty
ExRadin A20				
UW60-M	1.79	3.884×10^6	4.434×10^{10}	1.0%
UW-50-M	2.02	3.927×10^6	4.483×10^{10}	1.0%

Table 3
TM23342 calibration data from the PTW Calibration Laboratory in Freiburg (Germany).

Beam Quality TM23342	$N_{D,w}$ (Gy/C)	Uncertainty
TW 70	1.102×10^9	3.3%
TW 50	1.087×10^9	3.3%

the TRS-398 [29]. The results obtained were similar.

Three different areas could be distinguished for the absorbed dose administered to the skin depending on their distance from the surface of the “balloon”: 1–2 cm, 2–5 cm, and >5 cm, as well as the area behind the disk that protects the chest wall during treatment of the left breast.

Using the skin applicator with a 50-mm surface diameter corresponding to an HVL of 1.56 mm in Al [30] (Fig. 2), and at several depths of solid water (0, 1.5, 3.5, 6 cm, and behind the shielding disk), 5 calibration curves were constructed; these were applied depending on the measurement area.

This configuration, although not exact, would aim to get closer to the clinical situation in order to obtain skin dose values that offer results closer to reality than those provided by the TPS calculation based algorithm.

Model XR-RV3 (batch 02141901) films were custom calibrated by cutting pieces of film measuring 5×5 cm². These were then appropriately marked and numbered to maintain their orientation in an Epson Expression 12,000 XL scanner.

As the film pieces must be sterilized for use in the surgical environment; sterilized film pieces were also used to construct the calibration curves in order to reduce uncertainty. The protocol of Méndez et al. [31] was followed. The films used for the calibration were scanned before and after irradiation; post-irradiation scanning was always performed 24 h later. The scanner was turned on 1 h before use, and 5 scans were made before scanning the films to warm up the light source, both before and after irradiation.

The films were scanned in RGB (48-bit) reflection mode with a



Fig. 2. Measurements with the Xoft 50 mm diameter skin applicator for calibration of XR-RV3 radiochromic films.

resolution of 75 dpi using Epson Scan software. The maximum range of optical density (OD) was applied, and all the image corrections and filters were switched off.

All films were scanned in portrait orientation, one by one, by placing the film in the center of the scanner. No correction was applied to address heterogeneity in the scanner response, since in no case was an area greater than $6 \times 6 \text{ cm}^2$ in the central part of the scanner. Here, uniformity was 0.3%, following the method used by Richter et al. with the EBT1 films and the Epson V750 scanner [32]. Each film was scanned consecutively 5 times and saved as a TIFF file. The scanned films were subsequently read and calibrated using the multichannel method with the Multigaussian approach [33].

The pieces of film ($5 \times 5 \text{ cm}^2$) were exposed to absorbed doses of 0–25 Gy. The recommendation is to calibrate up to 20% above the maximum to be measured [34]; the maximum absorbed dose is the measurement in contact with the applicator, that is, 20 Gy.

The calibrations were made on 3 different days to verify the results, and 2 calibration curves (for each HVL) were constructed, namely, one from 0 to 25 Gy and the other from 0 to 5 Gy for the lowest absorbed doses in each of the configurations. The absorbed doses were lower on those areas of the skin at some distance from the applicator, thus enabling us to gain in accuracy.

Once the films were scanned, the files generated (both irradiated and non-irradiated films) were loaded into the Radiochromic.com v3.0 software application (Radiochromic SL, Benifaió, Spain).

The calibration curve with each of these images was calculated by selecting a region of interest (ROI) of $1 \times 1 \text{ cm}^2$, to which the dose value that had previously been calculated using the ionization chamber was assigned. The software algorithm constructs the calibration curve that was used to measure the doses of the irradiated films used for the patients [33].

2.2. In vivo absorbed dose measurements

The same calibrated batch of films (XR-RV3, batch 02141901) is the one used to cut the pieces that are placed on/in patients with breast cancer who underwent surgery and were treated in situ with the Axxent® device.

The day before surgery, strips of film from the same batch were cut. Each strip was marked on the back with the numbers 0 to 6; the strips marked 1–6 were for use in the patient. The piece marked with a 0 was used to maintain the orientation. Each piece of film measured $1 \times 1 \text{ cm}^2$.

The strips were cut and marked by a medical physicist wearing gloves in a darkened room using a special guillotine to ensure that the strips were uniform. These were stored in an opaque envelope, 2 to an envelope. The envelopes were then taken to the hospital sterilization service, where they were prepared for use in the operating room.

The strips of radiochromic film were sterilized in a gas plasma sterilizer (Sterrad 100S). This technology was designed to process thermo-sensitive materials that could withstand up to $55 \text{ }^\circ\text{C}$ and allow for sustained contact with the gas. The standard cycle time was approximately 54 min. Each cycle was monitored by the controls (physical, chemical, and biological). The material did not require aeration, as it did not leave toxic residues. Once the cycle was finished, the film was checked to ensure integrity and sealing of the packages and the process controls (physical, chemical, and biological) and was delivered to the Medical Physics Department.

Once the sterilized strips were returned to the Medical Physics Department, 1 envelope containing 2 strips was taken to each operation. One strip was left on the instrument table, where operating room staff cut the strips into small pieces measuring $1 \times 1 \text{ cm}^2$ according to departmental guidelines and placed them on the patient's skin at different points (Fig. 3).

A piece was placed on the surface of the “balloon”, at least 4 more were placed on the skin at different distances, and an additional piece was placed on the pectoral muscle behind the shielding disk, although



Fig. 3. Handling of radiochromic films in the sterile environment of the operating room. The strips are cut and placed on the patient and in contact with the applicator.

only in patients whose left breast was being treated.

After placing the pieces of radiochromic film, the ultrasound image was acquired to ensure the position of the applicator and read the estimation of the distance between the applicator and the detectors. This step was repeated at the end of the procedure (Fig. 4).

After irradiation, the films were withdrawn by the surgeons and again placed in an opaque envelope, which was taken to the Medical Physics Department.

The pieces were left in an opaque envelope for 24 h until scanning under the same conditions as the films used for calibration.

The files generated after 5 scans of each piece were loaded into the Radiochromic.com environment, where they were read using previously generated calibration curves.

After this process, the pieces of film could be read in terms of dose.



Fig. 4. Measurement of the distance to the skin from the applicator with ultrasound image.

The file was then exported to ImageJ v1.52a (<https://imagej.nih.gov/ij/>), where a reading of the statistical parameters for the central area of each piece is obtained ($0.5 \times 0.5 \text{ cm}^2$).

The absorbed dose values thus obtained were represented as absorbed dose values very close to the applicator, absorbed doses in the skin depending on the distance to the applicator, and absorbed doses in the pectoral muscle.

In addition, the results for the skin were compared with the dose calculated by the Eclipse v13.1 TPS (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA). The available algorithm was the TG-43 [35], with specific parameters for the Axxent® system but which does not correct for heterogeneity of the medium [36].

3. Results

3.1. Film calibration

The HVLs for the different depths were measured, and the results are shown in Table 4 for each chosen depth.

The results of *in vivo* dosimetry were grouped in ranges of distance to the source because of the difficulty in accurately measuring these distances to the order of millimeters. The mean distance of each range was chosen as the calibration depth except for distances greater than 5 cm, where calibration at a depth of 6 cm was used.

Agreement was good for the PDD curve measured with the TM23342 ionization chamber, the curve calculated from the data provided by the factory, and the measurement made with the ExRadian A20 chamber (Fig. 5).

Five different calibration curves were constructed to enhance the accuracy of results (Fig. 6). The netOD was calculated using Eq. (1) [37,38]:

$$netOD = OD_{exp} - OD_{unexp} = \log_{10} \frac{PV_{unexp} - PV_{bckg}}{PV_{exp} - PV_{bckg}} \quad (2)$$

where PV_{unexp} and PV_{exp} are the readings for unexposed and exposed areas of each film, respectively, and PV_{bckg} is the zero-light transmitted intensity value.

The multichannel method with the Multigaussian approach calibration algorithm uses the information from 3 reading channels—red, green, and blue—weighted differently based on the covariance matrix [33].

The Multigaussian method considers that, given a dose D, the probability of the response vector z (i.e., the vector with the responses z_k for each channel) obeys a multivariate Gaussian distribution

$$P(z|D) \sim N_k(\mu(D), \Sigma(D)) \quad (3)$$

Here, k is the number of different channels (i.e., irradiated channels and optionally non-irradiated channels), μ is the vector of expected values of the response, and Σ is the covariance matrix.

$$\Sigma_{ij} = cov[z_i, z_j] = E[(z_i - \mu_i)(z_j - \mu_j)] \quad (4)$$

Values were obtained for absorbed doses of 0–25 Gy in 12 steps. The measurements were then read and entered into the Radiochromic.com

Table 4
Measured HVLs for the photon spectra at different distances from the Xofo 50-mm skin applicator in solid water.

Axxent® (Xofo) Energy: 50 kVp	
Depth in solid water from 50-mm skin applicator (cm)	HVL _{eq} (mm de Al)
0	1.56
1.5	1.9
3.5	2.3
6	2.8
Behind shielding disk	3.8

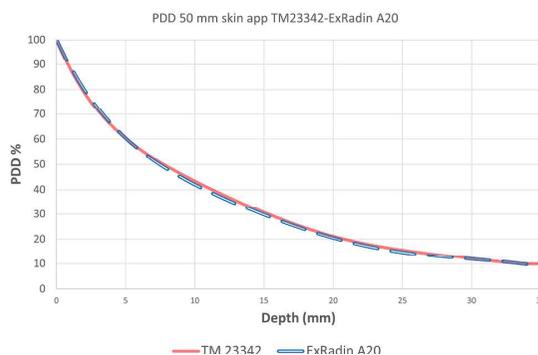


Fig. 5. PDDs measured with the TM23342 ionization chamber and the curve calculated from the data provided by the factory and the measurement made with the ExRadian A20 chamber.

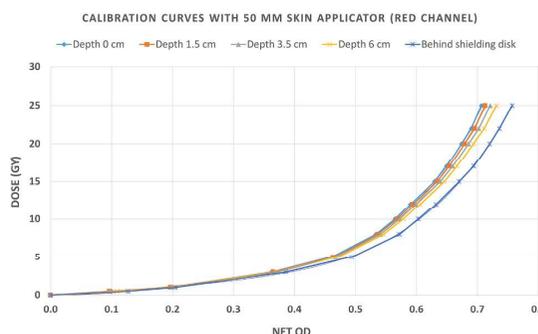


Fig. 6. Calibration curves in optical density versus dose (Gy) at the surface and at depths of 1.5, 3.5, 6 cm and “behind shielding disk” from the Xofo 50 mm diameter skin applicator.

software application, which processes the results and calculates the calibration function.

Furthermore, once the energy response was resolved, 2 types of calibration curve were constructed: one for 0–25 Gy and the other for 0–5 Gy. The same results were obtained with both when calibrating the absorbed dose measured in the patients (Fig. 7).

Farah et al. [19] defined different scenarios for assessment of skin dose uncertainty with XR-RV3 Gafchromic™ films. In particular, Scenario B involved a well-defined laboratory calibration, whereas other

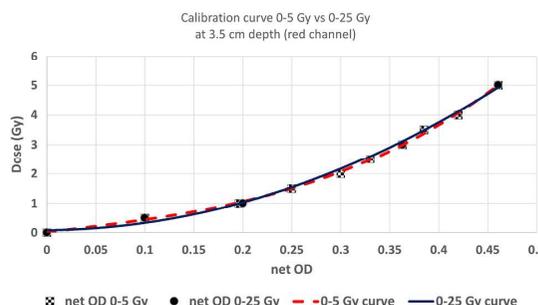


Fig. 7. Calibration curve of 0–5 Gy and 0–25 Gy (red channel) in optical density versus dose (Gy) for the 3.5 cm depth from applicator. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

influencing parameters related to clinical application of dosimetry films are less controlled; such would be the scenario closest for the dose measurements in this study.

The values provided for PDD calculations with the TG-61 device had an uncertainty of 1% depending on the manufacturer. Verification of the PDD by measuring with another ionization chamber (Fig. 7) confirmed these results.

The uncertainty for this calculation step to other depths is assumed to be 3% following the recommendations of Ma et al. of the TG-61 [39].

The values of the uncertainties are shown in Table 5. The uncertainties are expressed as a percentage with a confidence interval of 68% (k = 1). The final expanded uncertainty has a 95% confidence interval (k = 2) [40].

The uncertainties for the calculation of the dose with ionization chamber are shown in the first part of the table.

The uncertainty in the value of the raw scan pixels, 0.8% (k = 1), is based on the standard deviation of the ROI measured on the darkest film, 25 Gy [41]. The uncertainty of the field flatness was calculated to be 0.3% (k = 1).

The uncertainties in the variability of the film-to-film response within a batch and the dose rate response were 1% and 1.5%, respectively. Note that the batch-to-batch variation in XR-RV3 film reported by Farah et al. [19] might be as high as 7% depending on the scenario; consequently, each new batch must be calibrated separately.

In the study, only 1 batch of film was used, and the low uncertainty in the response among the films could increase depending on the batch; a more representative value would be 2.5%, as reported by McCabe et al. [41].

The maximum difference between 2 of 5 successive scans was 0.3%.

Table 5
Uncertainty analysis for measured film data expressed as a percentage.

Determination of dose at other points in water		Uncertainty (%)
N_K from calibration laboratory	1.0	Calibration Certificate
Effect of beam-quality difference between calibration and measurement	2.0	TG-61 [39]
Backscatter factor B_w	1.5	TG-61
$P_{\text{stem,air}}$	1.0	TG-61
$\left[\left(\frac{\bar{R}_{m,w}}{\rho} \right)_{\text{air}} \right]_{\text{air}}$	1.5	TG-61
In-air measurement in the user's beam	1.5	TG-61
Combined standard uncertainty for $D_{w,z=0}$	3.6	
Determination of dose at other points in water	3.0	TG-61
Combined standard uncertainty for $D_{w,z}$	4.7	
Uncertainty parameter	Type A	Type B
Determination of dose at other points in water		4.7
Beam uniformity	0.3	McCabe et al [41]
Film-to-film uniformity in 1 batch	1.0	Results Section D.
Dose-rate film response	1.5	McCabe et al [41]
Setup error and film positioning	0.3	McCabe et al [41]
Multichannel algorithm uncertainty	1.0	Vera-Sánchez et al[43]
Shutter error	0.1	McCabe et al [41]
Pixel value uncertainty within ROI	0.8	
Scan-to-scan uncertainty	0.1	
Sterilization process	0.5	
Scanner drift	0.1	
Quadratic sum	1.0	5.1
A and B quadratic sum		5.2
Dose per film response % uncertainty (k = 1)		5.2
Dose per film response expanded % uncertainty (k = 2)	±10.4	

Assuming a rectangular distribution, this leads to a scan-to-scan uncertainty of 0.1% (k = 1). As this uncertainty value is less than the variation of the pixel value within the ROI, it was concluded that the light from the scanner did not cause the XR-RV3 film to darken measurably with each subsequent scan, in contrast with other types of radiochromic film [42].

The scanner drift was calculated by comparing the initial and final background scans while scanning the calibration films.

The uncertainty of the multichannel algorithm was studied using different scanner models. Vera-Sánchez et al. [43] reported uncertainty of 1% with the Epson 12000XL for low doses.

Any uncertainties in the orientation of the films or variations in humidity and temperature during transport and storage were reported owing to the special precautions in which the study was conducted. However, such eventualities should be considered if precautions are not optimal.

The final calibration curve traceable to the NIST extended the uncertainty for calculating the dose of the film (10.4% k = 2).

3.2. In vivo absorbed dose measurements

Dose measurements were performed with radiochromic films in 30 patients who underwent IORT with the Axxent® device based on the TARGIT study. A total of 166 measurements were recorded and grouped depending on their distance from the applicator (Table 6).

The dose values obtained for the target and the skin were compared with those given by the TPS at these distances. The values obtained for the *in vivo* dose are lower than those calculated by the TPS for all skin cases. Results for the prescription site (20 Gy vs 19.8 ± 0.9 Gy) revealed a less than 1% difference and are, therefore, not shown in the figure (Fig. 8).

4. Discussion

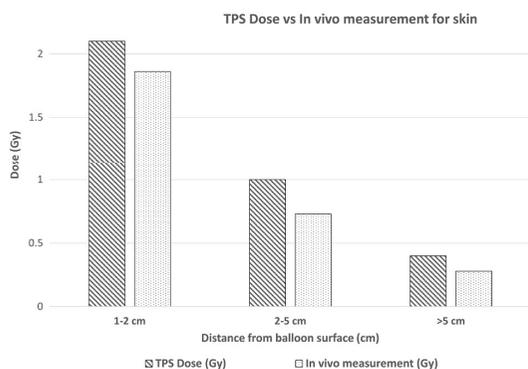
Beam hardening in IORT has been previously studied for the energies used here [44] based on the energy response of several models of radiochromic films [45], specifically XR-RV3 [41]. The various studies conducted to investigate the energy dependence of EBT GafChromic™ dosimetry films agree that different EBT film models were near tissue-equivalent [46] and that the responses of the films are energy-independent down to about 100 keV [47]. However, they varied in their findings in the energy range ≤ 100 keV [48]. In the photon energy range of 100–18 MeV, the absorbed-dose energy dependence is found to be energy-independent within 0.6%. However, below 100 keV, the absorbed-dose energy dependence of EBT varies by approximately 10% [46].

Given the beam hardening at different depths on the range of measurements in patients [25], measurements with different calibration curves have proven to be essential for validating *in vivo* absorbed dose readings and validating the results at the different sites studied [26].

In Devic et al. [25], values for HVL were used to select the appropriate calibration curve at each measurement point within the water phantom in the measurement range 2–6 cm. HVL values vary from 1.468 mm Al to 2.403 mm Al. The authors reported that in this region, the same signal could produce a relative dose measurement error of 5% if the beam hardening effect is ignored. They also remarked that accurate dose measurement using radiochromic films in low photon energies require the radiochromic film dosimetry system to be calibrated at beam qualities corresponding to measurement points, as a significant beam hardening effect occurs as a function of depth in water for the 50-kVp source. The radiation source and the 50-mm skin applicator together have an HVL of 1.56 mm according to the manufacturer; this was corroborated by experimental measurements. In the results reported by Devic et al., the source at the 2-cm depth has an HVL of 1.468 mm, which is very close to the abovementioned configuration. Thus, the curve for the measurement of the *in vivo* dose in contact with the “balloon” was calibrated to represent the prescription area (the average

Table 6Results of *in vivo* dosimetry measurements grouped by organ (skin and pectoral muscle) and by distance from the applicator (tumor bed) in the case of skin.

Site of measurement	Average dose (Gy)	Dose range (Gy)	SD (Gy)	TPS Average dose (Gy)	“Balloon” volume (30/35/40) cm ³	No. of measurements
“Balloon” surface	19.8	18.8–20.7	0.9	20.0	(15/10/5)	30
1–2 cm from “balloon”	1.86	0.9–3.8	0.77	2.1	(35/20/5)	60
2–5 cm from “balloon”	0.73	0.4–0.9	0.14	1.0	(20/15/5)	40
>5 cm from “balloon”	0.28	0.03–0.4	0.17	0.4	(10/5/5)	20
Pectoral muscle	0.51	0.3–0.9	0.27		(9/5/2)	16

**Fig 8.** Dose values obtained for the target and the skin compared with those given by the TPS at these distances.

radius of the spherical “balloon” in the patients measured is 2.0 ± 0.1 cm). From there, curves were plotted for the depths of 1.5, 3.5, and 6 cm of solid water, representing depths of 3.5, 5.5, and 8 cm in the clinical environment. HVL values were obtained in accordance with those of Devic et al. [25].

The films were calibrated to reproduce the clinical conditions of beam hardening. The configurations chosen for each of the selected areas did not exactly reproduce the conditions of the beam in each situation. It would be impossible to have a calibration for each of the measurements, since, in addition, the distance of the pieces of film to the source placed on the patient, could not be measured with the same precision as the depth in water of the measurement in phantom.

The configurations outlined above were chosen to improve the results of the *in vivo* dose measurements.

The objective of *in vivo* measurements was to know if the dose calculated by the TPS in the different areas (clinically noteworthy) are reliable. According to the TG 186 report, for treatments with low energy in areas of breast tissue and near the surface (atomic number gradient border) the TG 43 overweighs the dose values, as shown by the present results. Farah et al. [19] reported that XR-RV3 films showed large variations (up to 15%) in radiation quality in both standard laboratory and clinical conditions and considered it mandatory to choose the appropriate calibration beam quality depending on the characteristics of the X-ray systems to be used in clinical practice. The energy dependence of radiochromic films lies mainly in their chemical composition, which changes from batch to batch [19]. Therefore, the film response must be checked for each batch. In this work, all the measurements were made with the same batch, with the result that uncertainty was reduced. Each of the films irradiated was calibrated with its corresponding calibration curve adjusted for beam hardening, with a gain in the accuracy of the results. Measurements at more distant areas of the skin were taken with a calibration curve of 0–5 Gy to increase accuracy owing to the low doses expected in this area.

The films used for calibration were previously sterilized, as were those used for *in vivo* measurement, so that uncertainty was reduced. Although the values of the sterilized and non-sterilized film were close for 0 Gy, in the case of 3.5 Gy, they were 1.6% for the red channel and

1.8% for the green channel.

The multichannel algorithm was used [33], thus optimizing each of the channels in the corresponding dose range. The algorithm gives more weight to the red channel in the initial intervals and to the green channel from 10 Gy onwards.

In the case of the Epson 12000XL scanner, the multichannel algorithms generated less uncertainty in the estimations for doses lower than 4 Gy [43] than for those obtained for skin measurements.

In clinical practice, the absorbed dose prescribed was 20 Gy on the surface of the “balloon” at the measurement points. Therefore, absorbed doses of around 20 Gy on the surface of the “balloon” and lower absorbed doses of around 0–5 Gy at the different points on the skin and behind the pectoral muscle were expected.

In addition to using the multichannel algorithm, 2 different sensitometric curves were plotted to obtain greater accuracy in each of the readings in such a way that there was a calibration of 0–5 Gy for the measurements expected for lower doses and another for the measurements expected for higher doses that cover up to 25 Gy.

The results showed that the absorbed dose ranges were clearly divided into low-dose and high-dose ranges, although when the readings of the film were taken with the expected doses below 5 Gy and a sensitometric curve of 0–25 Gy, the results differed by less than 2%.

Based on the TARGIT study, XR-RV3 radiochromic films were characterized by an energy response, dynamic dose range, and temperature independence that make them appropriate for *in vivo* dosimetry in IORT delivered to the breast.

Integration of the *in vivo* dose measurement procedure in the operating room was fast and did not interfere with any of the clinical stages. The surgeons quickly learned to manage the films, which arrived in opaque envelopes as numbered strips. The presence of the films in the surgical bed does not deform breast tissue or modify the dose absorbed around the tumor.

The absorbed dose values in the area of the tumor were as expected; the film was in direct contact with the “balloon”.

The absorbed dose in the skin depends on the closeness to the radiation source. A minimum distance of 1 cm to any point on the skin was always maintained; this distance is measured and verified using ultrasound in the operating room by the surgeons.

Other detectors, such as thermoluminescence dosimeters (TLDs), have been used to measure doses in the skin. Fogg et al. [49] placed the TLDs at 8 points ranging from 5 to 15 mm from the incision in 57 patients and reported delivering the maximum dose in all 8 TLDs. The mean (SD) dose in the 57 patients was 2.93 (1.46) Gy. Avanzo et al. [23] placed the films in such a way that the closest were 1–2 cm from the applicator. The highest absorbed dose was 4.7 Gy, with a mean of 2.22 Gy in the closest area, which was similar to the average absorbed dose in the skin obtained in the study by Fogg et al.

Similarly, Ciocca et al. [14] found a mean deviation of $1.8\% \pm 4.7\%$ between the expected dose and *in vivo* measurement with radiochromic films.

Other radiochromic film models have been used in IORT procedures [22,50].

Petoukhova et al. [22] measured the *in vivo* dose for electron IORT with MOSFET dosimetry for 27 patients and Gafchromic™ film dosimetry for 20 patients. The entry dose for the breast tissue, as measured with MOSFETs (mean value 22.3 Gy, SD 3.4%), agreed with the

expected dose (mean value 21.9 Gy) to within 1.7%. The dose in breast tissue, as measured with radiochromic films (mean value 23.50 Gy), was on average within 0.7% (SD = 3.7%, range –5.5% to 5.6%) of the prescribed dose of 23.33 Gy.

Also in electron IORT, Avanzo et al. [50] reported that the *in vivo* dose was 3.1% larger (one-sample *t* test, $p < 0.001$) than the prescribed dose, with a standard deviation of 4.7% and 95% confidence intervals of –6.4% and 12.4% measured using MOSFET detectors.

The absorbed doses measured in the skin of the study patients were lower on average (1.93 Gy), although very close to those of Avanzo et al. [23]. The maximum absorbed dose was 3.8 Gy, which was always below the threshold of 6 Gy, the limit for skin damage after a single exposure to X-rays [51]. Dose measurements in the skin at greater distances from the applicator revealed a rapid decrease, to a few cGy at >5 cm from the applicator, as was expected.

Therefore, this procedure, which combines surgery with radiotherapy, involves no significant problems in terms of risk of cutaneous adverse effects, providing that some distance is maintained between the borders and the applicator during irradiation (at least 1 cm according to the protocol).

Measurements in the pectoral muscle (shielded by tungsten), which were taken in the left breast, reveal that doses are sufficiently low not to expect damage to the heart as administered during the procedure.

The doses measured for the skin were markedly lower than those obtained in the TPS.

For low-energy sources, the photoelectric process is dominant; differences in mass-energy absorption coefficients between various tissues and water [52] could result in significant dose differences depending on the medium chosen for radiation transport and energy deposition.

Taylor demonstrated differences of up to 25% between dose to local medium and dose to water for breast tissue for the Xofig electronic miniature X-ray source with the dose ratio changing by nearly 25% over 5 cm [53].

The TG-43 parameters of a brachytherapy source were obtained in a homogeneous water phantom; however, in clinical practice, the brachytherapy sources are located inside the patient's tissues. The different mass absorption coefficients, radiation scattering, and attenuations in materials with different compositions would alter the dose distribution in comparison with water. There are also other tissues inside the human body with more differences in density, atomic number, and chemical compositions (e.g. bone, breast, lung), for which many more discrepancies are observed in TG-43 parameters than in the water phantom [54].

Duque et al. [55] reported the dosimetric impact of replacing the TG-43 algorithm with a model-based dose calculation for liver brachytherapy and found that the dose calculated with TG-186 was on average lower than that calculated with TG-43.

White et al. [56] compared TG-43 and TG-186 in breast irradiation using Axxent® and reported that all simulated heterogeneous models yielded a dose that was smaller than the dose-volume-histogram metrics, which was dependent on the method of dose reporting and patient geometry. Based on a prescribed dose of 34 Gy, the average D90 to PTV was reduced by between ~4% and ~40%, depending on the scoring method, compared with the TG-43 result. The peak skin dose was also reduced by 10%–15% owing to the absence of backscatter not accounted for in TG-43. Therefore, the results obtained on skin were expected to be lower than those obtained with the TPS.

The discrepancies between the *in vivo* dosimetry measurement results and those given by the TPS were larger than expected according to the estimated uncertainty which is explained considering the heterogeneous media influence in the case of low energies.

5. Conclusions

This study demonstrates the viability of *in vivo* dosimetry using radiochromic film and the appropriateness of the XR-RV3 model for

IORT, in terms of dosing range and energy response. Although one should be careful in the film calibration procedure because the uncertainty was high and might be higher depending on the calibration scenario.

The radiotherapy procedure used is difficult to verify in any other way. The approach used in the present study guarantees the quality of treatment, since the dose was verified directly.

The model used shows that the features and versatility of the radiochromic film model studied are suitable for this procedure, since the film is specifically designed for the dose and energy ranges applied.

In addition, the doses delivered to the surgical bed were confirmed to be appropriate and those delivered to the organs at risk were sufficiently low the results measured on skin were lower than those calculated by the TPS.

The results for and the simple implementation of the procedure in the operating room suggest that this approach should continue to be used owing to the associated increase in quality.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, et al. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990;211:250–9.
- Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
- Reitsamer R, Sedlmayer F, Kopp M, Kametriser G, Menzel C, Glueck S, et al. Concepts and techniques of intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer. *Breast Cancer* 2008;15:40–6. <https://doi.org/10.1007/s12282-007-0001-4>.
- Cuncins-Hearn A, Saunders C, Walsh D, Borg M, Buckingham J, Frizelle F, et al. A systematic review of intraoperative radiotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;85:271–80. <https://doi.org/10.1023/B:BRCA.0000025411.77758.1e>.
- Sedlmayer F, Reitsamer R, Wenz F, Sperk E, Fussl C, Kaiser J, et al. Intraoperative radiotherapy (IORT) as boost in breast cancer. *Radiat Oncol* 2017;12. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0749-9>.
- Eaton DJ. Electronic brachytherapy—current status and future directions. *Br J Radiol* 2015;88:20150002. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150002>.
- Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:91–102. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60837-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60837-9).
- Dickler A, Dowlatshahi K. Xofig Axxent electronic brachytherapy™. *Expert Rev Med Devices* 2009;6:27–31. <https://doi.org/10.1586/17434440.6.1.27>.
- Dickler A, Ivanov O, Francescatti D. Intraoperative radiation therapy in the treatment of early-stage breast cancer utilizing xofig axent electronic brachytherapy. *World J Surg Oncol* 2009;7:24. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-7-24>.
- Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, Miranda-Burgos A, et al. Postoperative endometrial cancer treatments with electronic brachytherapy source. *J Radiother Pract* 2019;18:16–20. <https://doi.org/10.1017/S1460396918000353>.
- Lozares-Cordero S, Font-Gómez JA, Gandía-Martínez A, Miranda-Burgos A, Méndez-Villamón A, Villa-Gazulla D, et al. Treatment of cervical cancer with electronic brachytherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:78–86. <https://doi.org/10.1002/acm2.2019.20.issue-710.1002/acm2.12657>.
- Safigholi H, Song WY, Meigooni AS. Optimum radiation source for radiation therapy of skin cancer. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:219–27. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i5.5407>.
- Essers M, Mijnders B. In vivo dosimetry during external photon beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 1999;43:245–59. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00341-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00341-1).
- Ciocca M, Orecchia R, Garibaldi C, Rondi E, Luini A, Gatti G, et al. In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2003;69:285–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2003.09.001>.
- Beaulieu L, Carlsson Tedgren Å, Charrier J-F, Davis SD, Mourdat F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations

- for clinical implementation. *Med Phys* 2012;39:6208–36. <https://doi.org/10.1118/1.4747264>.
- [16] Chua BH, Henderson MA, Milner AD. Intraoperative radiotherapy in women with early breast cancer treated by breast-conserving therapy. *ANZ J Surg* 2011;81:65–9. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2010.05431.x>.
- [17] Joseph DJ, Bydder S, Jackson LR, Corica T, Hastrich DJ, Oliver DJ, et al. Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer. *ANZ J Surg* 2004;74:1043–8. <https://doi.org/10.1111/j.1445-1433.2004.03264.x>.
- [18] Gandía A, Lozares S, Font-Gómez JA, Molina G, Ibañez R, García-Mur MC, et al. EP-1314: breast treatments with Axxent equipment. Comparison with Mammosite for skin, lung and heart dose. *Radiother Oncol* 2018;127:S721. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)31624-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)31624-4).
- [19] Farah J, Trianni A, Ciraj-Bjelac O, Clairand I, De Angelis C, Delle Canne S, et al. Characterization of XR-RV3 GafChromic® films in standard laboratory and in clinical conditions and means to evaluate uncertainties and reduce errors. *Med Phys* 2015;42:4211–26. <https://doi.org/10.1118/1.4922132>.
- [20] Zeidan OA, Stephenson SAL, Meeks SL, Wagner TH, Willoughby TR, Kupelian PA, et al. Characterization and use of EBT radiochromic film for IMRT dose verification. *Med Phys* 2006;33:4064–72. <https://doi.org/10.1118/1.2360012>.
- [21] Severgnini M, de Denaro M, Bortol M, Vidali C, Beorchia A. In vivo dosimetry and shielding disk alignment verification by EBT3 GAFCHROMIC film in breast IOERT treatment. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:112–20. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.5065>.
- [22] Petoukhova A, Rüssel I, Nijst-Brouwers J, van Wingerden Ko, van Egmond J, Jacobs D, et al. In vivo dosimetry with MOSFETs and GAFCHROMIC films during electron IORT for Accelerated Partial Breast Irradiation. *Phys Medica* 2017;44:26–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.11.004>.
- [23] Avanzo M, Rink A, Dassie A, Massarut S, Roncadin M, Borsatti E, et al. In vivo dosimetry with radiochromic films in low-voltage intraoperative radiotherapy of the breast. *Med Phys* 2012;39:2359–68. <https://doi.org/10.1118/1.3700175>.
- [24] Devic S, Tomic N, Lewis D. Reference radiochromic film dosimetry: review of technical aspects. *Phys Medica* 2016;32:541–56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.02.008>.
- [25] Devic S, Liang LH, Tomic N, Bekerat H, Morcos M, Popovic M, et al. Dose measurements nearby low energy electronic brachytherapy sources using radiochromic film. *Phys Med* 2019;64:40–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.05.017>.
- [26] Devic S, Aldelajjan S, Bekerat H. Impact of inertia on possible fundamental drawbacks in radiochromic film dosimetry. *Phys Med* 2019;66:133–4. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.08.019>.
- [27] Kofl Inc. Axxent Electronic Brachytherapy System Operator Manual. Appendix J. 2009.
- [28] Hill R, Kuncic Z, Baldock C. The water equivalence of solid phantoms for low energy photon beams. *Med Phys* 2010;37:4355–63. <https://doi.org/10.1118/1.3462558>.
- [29] IAEA TRS 398. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy. At Energy 2000. <https://doi.org/10.1097/00004032-200111000-00017>.
- [30] Rong Y, Welsh JS. Surface applicator calibration and commissioning of an electronic brachytherapy system for nonmelanoma skin cancer treatment. *Med Phys* 2010;37:5509–17. <https://doi.org/10.1118/1.3489379>.
- [31] Méndez I, Peterlin P, Hudej R, Strojnik A, Casar B. On multichannel film dosimetry with channel-independent perturbations. *Med Phys* 2014;41:1–10. <https://doi.org/10.1118/1.4845095>.
- [32] Richter C, Pawelke J, Karsch L, Woithe J. Energy dependence of EBT-1 radiochromic film response for photon and electron beams readout by a flatbed scanner. *Med Phys* 2009;36:5506–14. <https://doi.org/10.1118/1.3253902>.
- [33] Méndez I, Polšak A, Hudej R, Casar B. The Multigaussian method: a new approach to mitigating spatial heterogeneities with multichannel radiochromic film dosimetry. *Phys Med Biol* 2018;63:175013. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aad9c1>.
- [34] Lewis D, Mücke A, Yu X, Chan MF. An efficient protocol for radiochromic film dosimetry combining calibration and measurement in a single scan. *Med Phys* 2012;39:6339–50. <https://doi.org/10.1118/1.4754797>.
- [35] Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Saiful Huq M, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 report: a revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys* 2004;31:633–74. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>.
- [36] Hiatt JR, Davis SD, Rivard MJ. A revised dosimetric characterization of the model S700 electronic brachytherapy source containing an anode-centering plastic insert and other components not included in the 2006 model. *Med Phys* 2015;42:2764–76. <https://doi.org/10.1118/1.4919280>.
- [37] Devic S, Seuntjens J, Sham E, Podgorsak EB, Schmidlein CR, Kirov AS, et al. Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. *Med Phys* 2005;32:2245–53. <https://doi.org/10.1118/1.1929253>.
- [38] Devic S, Tomic N, Soares CG, Podgorsak EB. Optimizing the dynamic range extension of a radiochromic film dosimetry system. *Med Phys* 2009;36:429–37. <https://doi.org/10.1118/1.3049597>.
- [39] Ma C-M, Coffey CW, DeWerd LA, Liu C, Nath R, Seltzer SM, et al. AAPM protocol for 40–300 kV X-ray beam dosimetry in radiotherapy and radiobiology. *Med Phys* 2001;28:868–93. <https://doi.org/10.1118/1.1374247>.
- [40] Taylor, Kuyatt C. Guidelines for evaluating and expressing uncertainty, for NIST measurement results NTN 1297. No Title n.d.
- [41] McCabe BP, Speidel MA, Pike TL, Van Lysel MS. Calibration of GafChromic XR-RV3 radiochromic film for skin dose measurement using standardized X-ray spectra and a commercial flatbed scanner. *Med Phys* 2011;38:1919–30. <https://doi.org/10.1118/1.3560422>.
- [42] Lewis D, Devic S. Correcting scan-to-scan response variability for a radiochromic film-based reference dosimetry system. *Med Phys* 2015;42:5692–701. <https://doi.org/10.1118/1.4929563>.
- [43] Vera-Sánchez JA, Ruiz-Morales C, González-López A. Monte Carlo uncertainty analysis of dose estimates in radiochromic film dosimetry with single-channel and multichannel algorithms. *Phys Medica* 2018;47:23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.02.006>.
- [44] Herskind C, Wenz F. Radiobiological aspects of intraoperative tumour-bed irradiation with low-energy X-rays (LEX-IORT). *Transl Cancer Res* 2014;3(1). February 2014 *Transl Cancer Res (Intraoperative Radiother)*.
- [45] Massillon-JL G, Chiu-Tsao S-T, Domingo-Munoz I, Chan MF. Energy dependence of the new Gafchromic EBT3 film: dose response curves for 50 kV, 6 and 15 MV X-ray beams. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2012;01:60–5. <https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2012.12008>.
- [46] Sutherland JGH, Rogers DWO. Monte Carlo calculated absorbed-dose energy dependence of EBT and EBT2 film. *Med Phys* 2010;37:1110–6. <https://doi.org/10.1118/1.3301574>.
- [47] Butson MJ, Cheung T, Yu PKN. Weak energy dependence of EBT gafchromic film dose response in the 50kVp–10MVp X-ray range. *Appl Radiat Isot* 2006;64:60–2. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2005.07.002>.
- [48] Bekerat H, Devic S, DeBlois F, Singh K, Sarfehnia A, Seuntjens J, et al. Improving the energy response of external beam therapy (EBT) GafChromic™ dosimetry films at low energies (≤ 100 keV). *Med Phys* 2014;41:022101. <https://doi.org/10.1118/1.4860157>.
- [49] Fogg P, Das KR, Kron T, Fox C, Chua B, Hagekyriakou J. Thermoluminescence dosimetry for skin dose assessment during intraoperative radiotherapy for early breast cancer. *Australas Phys Eng Sci Med* 2010;33:211–4. <https://doi.org/10.1007/s13246-010-0019-3>.
- [50] Avanzo M, Dassie A, Chandra Acharya P, Chiovati P, Pirrone G, Avigo C, et al. Electron radiotherapy (IOERT) for applications outside of the breast: dosimetry and influence of tissue inhomogeneities. *Phys Med* 2020;69:82–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.12.003>.
- [51] Geleijns J, Wondergem J. X-ray imaging and the skin: radiation biology, patient dosimetry and observed effects. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;114:121–5. <https://doi.org/10.1093/rpd/nch544>.
- [52] White DR, Booz J, Griffith R V, Spokas JJ, Wilson JJ. Report 44. *J Int Comm Radiat Units Meas* 1989;os23:NP-NP. <https://doi.org/10.1093/jicru/os23.1.Report44>.
- [53] Taylor REP. Monte Carlo Calculations for Brachytherapy. M. Sc. thesis. Carleton University, Ottawa, Canada, 2006.
- [54] Zehtabian M, Faghihi R, Sina S. A review on main defects of TG-43, 2012. <https://doi.org/10.5772/34360>.
- [55] Duque AS, Corradini S, Kamp F, Seidensticker M, Streitparth F, Kurz G, et al. The dosimetric impact of replacing the TG-43 algorithm by model based dose calculation for liver brachytherapy. *Radiat Oncol* 2020;15. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01492-9>.
- [56] White SA, Landry G, Fonseca GP, Holt R, Rusch T, Beaulieu L, et al. Comparison of TG-43 and TG-186 in breast irradiation using a low energy electronic brachytherapy source. *Med Phys* 2014;41. <https://doi.org/10.1118/1.4873319>.

