

Aspectos físicos, dosimétricos y radiobiológicos para la implementación en clínica de haces FFF de un acelerador lineal

Trabajo de grado de Maestría en Física Médica



Pontificia Universidad Javeriana

Felipe Cuarán Ordoñez

Estudiante de Maestría en Física Médica

Tutora: Ma. Esperanza Castellanos L., DSc

Bogotá, Colombia
2020

Resumen

Actualmente, para los tratamientos en radioterapia con técnicas IMRT, VMAT, SRS y SBRT, se percibe un cambio de paradigma en aspectos dosimétricos: una transición que parte desde la caracterización de los haces convencionales con filtro aplanador (haces FF) hasta la definición de nuevas metodologías para la caracterización de haces sin filtro aplanador (haces FFF). Sin embargo, la comunidad científica de radioterapia ha encontrado que los haces FFF son adecuados para las modalidades de radiocirugía y de radioterapia por intensidad modulada.

En este trabajo se hace una revisión de las características de diseño y seguridad de los aceleradores con haces FFF y de la problemática de caracterización dosimétrica de esos haces, así como de las recomendaciones que la comunidad internacional ha producido sobre el tema. En particular analizamos la necesidad de hacer dosimetría de campos pequeños con la metodología del TRS 483 en procedimientos de radiocirugía estereotáctica con aceleradores que usan haces FFF con campos pequeños cercanos al eje del haz, zona en la cual el haz es aproximadamente plano, de tal manera que el filtro aplanador en principio no sería necesario.

Se analizan los aspectos de radiobiología que están siendo investigados por la comunidad científica sobre la aplicación clínica de dichos haces y se hace una revisión de la experiencia de grupos de investigación reconocidos en la aplicación en pacientes de haces FFF, analizando su potencial y posibles ventajas clínicas. En particular, se analizan casos de planes de tratamiento para cáncer de laringe, mamario y pulmonar (en tumores centrales y periféricos, en contacto con la reja costal), en los cuales algunos centros de investigación están usando haces FFF hemibloqueados creando así cuñas efectivas.

Se revisan, también, los resultados de investigaciones sobre el tema del tiempo de encendido del haz, que varía de 25 s para un haz FF hasta 11s en un haz FFF, lo cual aumenta la viabilidad y eficacia de los tratamientos para los que la precisión en la administración de la dosis depende de la respiración. Usando haces FFF, los efectos del movimiento relativo del paciente y/o del volumen blanco durante la irradiación se reducen, de tal manera que se logra mejor reproducibilidad, y una administración de la dosis más precisa.

Summary

Currently, for radiotherapy treatments with IMRT, VMAT, SRS and SBRT techniques, a paradigm shift is perceived in dosimetric aspects: a transition that starts from the characterization of conventional flattening filter beams (FF beams) to the definition of new methodologies for the characterization of beams flattening filter free (FFF beams). However, the scientific radiotherapy community has found that FFF beams are suitable for radiosurgery and intensity modulated radiotherapy modalities.

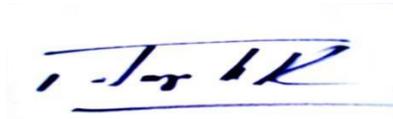
This work reviews the design and safety characteristics of accelerators with FFF beams and the problem of dosimetric characterization of these beams, as well as the recommendations that the international community has produced on the topic. In particular we analyze the need to do small-field dosimetry with the TRS 483 methodology in stereotactic radiosurgery procedures with accelerators that use FFF beams with small fields close to the beam axis, an area in which the beam is approximately flat, in such a way that the flattening filter, in principle, would not be necessary.

The radiobiology aspects that are being investigated by the scientific community on the clinical application of these beams are also analyzed. Likewise, a review is made of the experience of recognized research groups in the application of FFF beams in patients, analyzing their potential and possible clinical advantages. In particular, cases of treatment plans for laryngeal, breast and lung cancer (in central and peripheral tumors, in contact with the rib cage), in which some research centers are using hemiblocked FFF beams creating effective wedges, are analyzed.

Research results on the topic of “beam on” time are also analyzed, which varies from 25 s for an FF beam to 11s for an FFF beam; this increases the viability and efficacy of treatments for which precision in the administration of the dose depends on the breathing. Using FFF beams, the effects of relative patient and/or target volume movement, during the irradiation, are reduced achieving better reproducibility and more accurate dose delivery.

ASPECTOS FÍSICOS, DOSIMÉTRICOS Y RADIOBIOLÓGICOS PARA LA
IMPLEMENTACIÓN EN CLÍNICA DE HACES FFF DE UN ACELERADOR LINEAL

Felipe Cuarán Ordoñez



Alba Alicia Trespalacios Rangel, Ph.D.
Directora de Posgrados
Facultad de Ciencias



Concepción Judith Puerta Bula, Ph.D.
Decana
Facultad de Ciencias

Bogotá, agosto de 2020

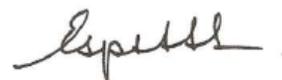
Pontificia Universidad Javeriana

Maestría en Física médica

Trabajo de grado revisado y aprobado por:

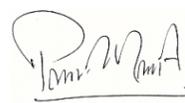
Tutora

Ma. Esperanza Castellanos L., DSc

 _____

Jurados

Patricia Mora, MSc

 _____

Luis Carlos Medina P., MSc

 _____

Wilmar Rodriguez, DSc

 _____

Fecha de aprobación: 27 de julio de 2020

Índice general

1. Justificación	1
2. Objetivos	2
2.1. Objetivo general	2
2.2. Objetivos específicos.....	2
3. Introducción de los haces FFF en práctica clínica de radioterapia	3
3.1. Racionalidad del uso de los haces FFF en clínica	3
3.2. Particularidades del diseño de aceleradores con haces FFF.....	5
3.2.1. Cabezal del acelerador	5
3.2.2. Diferencias de diseño en los componentes del cabezal FFF	6
4. Características dosimétricas de los haces FFF	11
4.1. Porcentajes de dosis en profundidad en haces FFF.....	11
4.2. Perfiles de dosis en haces FFF: planicidad, simetría y penumbra.....	12
4.3. Factores de campo en haces FFF.....	13
4.4. Consideraciones para la adquisición de datos dosimétricos.....	15
5. Comisionamiento de haces FFF	20
5.1. Análisis de perfiles de dosis FFF	21
5.1.1. Métodos de renormalización de perfiles para haces FFF.....	22
5.2. Factores de campo y de transmisión.....	25
5.3. Necesidad de dosimetría de campos pequeños para la puesta en marcha de los haces FFF	27
5.4. Dosimetría de campos pequeños	27
5.4.1. Definición del tamaño de campo en campos pequeños.....	28
5.4.2. Calidad del haz.....	29
5.4.3. Dosimetría de referencia	29
5.4.4. Dosimetría relativa.....	32
6. Consideraciones radiobiológicas para el uso de haces FFF.....	34
6.1. Problemática de la eficacia biológica relativa.....	34
6.2. Problemática del incremento de tasa de dosis	35

7. Experiencia publicada del uso de haces FFF en clínica	38
7.1. Radioterapia en cabeza y cuello con FFF.....	38
7.2. Radioterapia en tórax con FFF.....	39
8. Análisis y conclusiones	47
8.1. Aspectos de diseño.....	47
8.2. Aspectos dosimétricos.....	48
8.3. Aspectos radiobiológicos	50
8.4. Aplicaciones clínicas.....	50
9. Referencias.....	52

Lista de figuras

Figura 1. Vista en sección transversal del cabezal de un LINAC y diagrama de un LINAC. Tomado del material referenciado en (Khan et al. 2016).....	5
Figura 2. Producción de un haz de rayos X con filtro aplanador. Se observa una distribución homogénea de la intensidad del haz. Recuperado de: http://radiation-oncology.de/uploads/images/FFF/ff1.jpg	6
Figura 3. Producción de un haz de rayos X sin filtro aplanador. Recuperado de: http://radiation-oncology.de/uploads/images/FFF/FFF1.jpg	7
Figura 4. Fluencia de electrones que corresponde a la contribución por cada partícula primaria, modelada por Monte Carlo sobre la superficie del agua en una maniquí con un campo de 40 cm x 40 cm. La línea continua representa la fluencia de electrones de un haz FFF; La línea punteada corresponde a una lámina de cobre de 2 mm que redujo la fluencia de electrones a un 22% por encima de la fluencia con el FF en la línea de puntos con línea discontinua. La lámina de nylon redujo 46 % por encima de la curva FF. Tomado de (Titt et al., 2006).....	7
Figura 5. Fluencia de fotones por cada electrón primario, modelada por Montecarlo sobre la superficie del agua en un maniquí con un tamaño de campo de 40cm x 40 cm. La línea continua muestra la fluencia calculada con un haz FFF, mientras que la línea punteada representa una lámina de cobre de 2 mm que redujo la fluencia total de fotones en un 9%. Los resultados con la lámina de nylon mostraron una reducción del 7%. Tomado de (Titt et al., 2006).....	8
Figura 5. Fluencia de fotones por cada electrón primario, modelada por Montecarlo sobre la superficie del agua en un maniquí con un tamaño de campo de 40cm x 40 cm. La línea continua muestra la fluencia calculada con un haz FFF, mientras que la línea punteada representa una lámina de cobre de 2 mm que redujo la fluencia total de fotones en un 9%. Los resultados con la lámina de nylon mostraron una reducción del 7%. Tomado de (Titt et al., 2006).....	8
Figura 6. Espectros de fluencia de fotones en el aire, para haces de 6 MV FF, 6 MV FFF normalizado, 6 MV FFF y 5 MVFF. Los datos se muestrearon en un plano normal al eje central a una distancia de 100 cm del blanco para un campo de $40 \times 40 \text{ cm}^2$ en el eje central (izquierda) y en el borde del campo (derecha). Tomado de (Dalaryd, 2015).....	8
Figura 7. Distribuciones de dosis en profundidad FF y FFF para 6 MV de Elekta (A) y 10 MV de Varían (B). Campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$. En el caso de máquinas Elekta en efecto se ha logrado hacer un ajuste del potencial acelerador de los electrones para que la energía nominal sea la misma. En Varian no se ajusta el potencial acelerador, debido a esto el haz efectivo es menor. Tomado de (Budgell et al., 2016).....	11

Figura 8. Perfiles FF y FFF para un tamaño de campo 40 x 40 cm ² . Elekta 6MV (A) y Varian 10 MV (B). Tomado de (Budgell et al., 2016).	12
Figura 9. Configuración experimental (izquierda) y medida de la dispersión del colimador en función del tamaño de campo (derecha). Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).	14
Figura 10. Configuración para determinar S _{c,p} en un maniquí de agua a una profundidad de referencia z =10 cm y resultados de S _{c,p} en función del tamaño de campo. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).	14
Figura 11. Tasa de dosis absorbida en d _{max} en función del tamaño de campo en haces FF y FFF, para 6 MV en Elekta y 10 MV Varian. Tomado de (Budgell et al., 2016).	15
Figura 12. Esquema general de un LINAC típico. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).	15
Figura 13. Esquema del tiempo para pulsos de voltaje, microondas y radiación. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).	16
Figura 14. Efecto en la señal de la cámara de ionización en función de la profundidad debido a pérdidas por recombinación en varios detectores con un voltaje de polarización de -350 V. La CC13 tiene el peor comportamiento debido a que presenta un porcentaje de cambio mayor en la señal, que se incrementa al aumentar la profundidad. Para haces de rayos X FFF (A) y FF (B) de 10 MV. Tomado de (Budgell et al., 2016).	19
Figura 15. Perfil del haz de 6 MV FFF renormalizado para proporcionar el mismo tamaño de campo que el perfil del haz de 6 MV FF para el mismo LINAC. Tomado de (Budgell et al., 2016).	22
Figura 16. Método para definir tamaños de campo FFF. En (A), el perfil de haz FFF de 22 cm (discontinuo) se divide por el perfil de haz FFF de 40 cm (punteado) para dar (B), un perfil de haz plano para el que se puede utilizar una definición de borde de campo convencional del 50%. Tomado de (Budgell et al., 2016).	23
Figura 17. Superposición del perfil del haz FFF modificado a partir del método 3 de normalización y el perfil del haz FF de 10 MV con la misma configuración de colimador. Tomado de (Budgell et al., 2016).	24
Figura 18. Representación esquemática para la determinación del punto de inflexión y la penumbra. Tomado de (Sahani et al., 2014).	25
Figura 19. Factor de campo de fotones (S _{cp}) para tamaños de campo cuadrado desde 1 cm hasta 40 cm para 6 MV, 6 FFF, 10 MV, 10 FFF y 18 MV. Tomado de (Narayanasamy et al., 2016).	26
Figura 20. Efecto de las penumbras superpuestas en el FWHM del perfil del haz lateral para campos pequeños que ilustran la ampliación del campo aparente en comparación con la configuración del colimador. Tomado de (Das et al., 2008).	28

Figura 21. Supervivencia celular de una estirpe celular para radiación de alta LET (alta densidad de ionización) y baja LET (baja densidad de ionización). Tomado de (Andreo et al., 2017).....	35
Figura 22. Supervivencia celular después de la exposición con haces FF y FFF de 6 MV con diferentes tasas de dosis medias o instantáneas para líneas celulares de cáncer de próstata (DU145) y cáncer de pulmón de célula no pequeña (H460). Tomado de (King et al., 2013)	38
Figura 23. Comparación de distribución de dosis para un tumor de laringe, tratado con campos estándares con cuña (izquierda) y campos FFF abiertos (derecha). Tomado de (Stevens et al, 2011)	39
Figura 24. Plan de tratamiento para un volumen de tejido blando anterior en un maniquí de tórax. (b) Plan de tratamiento para un volumen pulmonar. Tomado de (Stevens et al, 2011).	40
Figura 25. Distribución de dosis para un PTV de pulmón de tamaño mediano que compara campos con cuña estándar (izquierda) y campos FFF abiertos (derecha). Los campos anterior y posterior están hemibloqueados para permitir la caída de la fluencia de modo que el haz FFF funciona como una cuña efectiva para compensar la atenuación de haz lateral izquierdo. Para PTV de tamaño pequeño a mediano, se pueden crear distribuciones de dosis de calidad similar y con haces FFF se puede ajustar el ángulo de la cuña eligiendo la ubicación del isocentro. Tomado de (Stevens et al, 2011).....	41
Figura 26. Distribuciones de dosis para un caso de pulmón, PTV de tamaño grande comparando campos con cuña estándar (izquierda) y campos abiertos FFF (derecha). Tomado de (Stevens et al, 2011).....	41
Figura 27. Comparación de distribución de dosis para una paciente de mama. Campos con cuña estándar (izquierda) y campos abiertos de FFF (derecha). Tomado de (Stevens et al, 2011).	42
Figura 28. Distribución de dosis para uno de los casos pulmonares en técnica VMAT con haces FFF. Tomado de (Stevens et al, 2011). Las distribuciones de dosis producidas por la modalidad VMAT en los volúmenes del maniquí se muestran en la Figura 29. El plan de verificación del maniquí para el volumen de tejido blando requiere 1 minuto 40 s para entrega de la dosis y el plan para el volumen pulmonar requiere 2 minutos. El acuerdo entre la dosis medida y la calculada por el TPS se muestra, encontrada en el trabajo de (Stevens et al, 2011), se presenta en la Tabla 11.	43
Figura 29. Distribuciones de dosis producidas con técnica VMAT y haces FFF en los volúmenes del maniquí: (a) volumen de tejidos blandos y (b) volumen pulmonar. Tomado de (Stevens et al, 2011)..	44
Figura 30. Distribuciones de isodosis de los planes 6MV FF (superior izquierda) y 6MV FFF (superior derecha) en plano coronal y perfiles de dosis radial correspondientes a través del isocentro. Los perfiles de dosis de izquierda a derecha (inferior izquierda) y perfiles de dosis de direcciones superior - inferior, dentro de D2 cm (inferior derecha). Las líneas verdes en cada gráfico muestran que ambos planes se normalizaron para que el 95% del blanco recibiera el 100% de la dosis prescrita.	

Para una cobertura del volumen blanco idéntica, la ITV y la caída de la dosis fuera del campo de dosis intermedia y dosis a los OAR) fueron mayores con haces 6X-FF. Tomado de (Pokhrel et al., 2019)..... 45

Figura 31. Distribuciones de dosis de 6MV FF (superior izquierda) y 6MV FFF (superior derecha) en planos coronales para en caso donde la densidad pulmonar ipsilateral media es más alta de 0,34 g/cm³. El PTV medía 11.0 cm³ y estaba ubicado en el pulmón medio izquierdo adyacente a la pared torácica. Se muestran costillas, contorno pulmonar normal y anillo D2cm. Perfiles de dosis de izquierda a derecha (inferior izquierda) y perfiles de dosis en dirección superior a inferior (dentro de D2cm). Las líneas verdes en cada gráfico muestran que ambos planes se normalizaron de manera que el 95% de la cobertura objetivo recibió el 100% de la dosis prescrita. Tomado de (Pokhrel et al., 2019)..... 46

Lista de tablas

Tabla 1. Características del haz de 6 y 10 MV FFF y haces FF de Varían y Elekta. Tomada de (Budgell et al., 2016).....	10
Tabla 2. Medidas típicas de comisionamiento para datos del haz de fotones para cada energía. Tomado de (Das et al., 2008).	21
Tabla 3 Cuadrado equivalente uniforme de un tamaño de campo msr de campos rectangulares para haces 6-7 MV FFF (izquierda) 10 MV FFF (derecha). Tomado de (IAEA-AAPM, 2017).....	29
Tabla 4. Características de las cámaras de ionización recomendadas en el TRS 483 para dosimetría de referencia de campos msr <6 cm x 6 cm. Excepto la NE 2571 que en el TRS 483 se recomienda para campos > 6 cm x 6 cm. Tomado de (IAEA-AAPM, 2017).....	30
Tabla 5. Condiciones de referencia para la determinación de dosis absorbida en agua en un haz de fotones de alta energía. Tomado de IAEA-AAPM, 2017).	31
Tabla 6. Datos del factor de corrección de calidad del haz para el campo de referencia convencional 10 cm x10 cm, para cámara de ionización de referencia en LINAC FFF, en función del índice de calidad del haz $TPR_{20,10}(10)$	32
Tabla 7. Factores de corrección de campo para campos pequeños en haces de 6 MV FFF y 10 MV FFF a partir del tamaño de campo del cuadrado equivalente. Tomado de (IAEA-AAPM, 2017).	33
Tabla 8. Tasa de dosis promedio e instantánea para las variables de configuración y tasa de dosis. Tomado de (King et al., 2013).....	36
Tabla 9. Resumen del análisis estadístico para células irradiadas con diferente tasa de dosis instantánea en haces de 6MV FF y 6 MV FFF. Tomado de (King et al., 2013).	37
Tabla 10. Resultados del análisis estadístico de las tendencias observadas para células tratadas con haces 6 MV FFF con diferentes tasas de dosis promedio/ tiempo de administración. Tomado de (King et al., 2013).....	37
Tabla 11. Estadísticas de verificación para casos de maniquí. Tomado de (Stevens et al, 2011).	43
Tabla 12. Estadísticas de dosis promedio para planes VMAT de 6X FFF y 6X FF para los 13 pacientes de SBRT de pulmón. Tomado de (Stevens et al., 2011).....	47

1. Justificación

El estudio de los haces sin filtro aplanador, haces FFF (sigla en inglés de Flattening Filter Free), se registra en la década de los años 90, cuando se diseñó el acelerador Microtron Scanditronix MM50, sin filtro aplanador, que combina principios tanto de un acelerador lineal como de un ciclotrón. Como se cita en el trabajo de (Georg *et al.*, 2011), el aumento de la tasa de dosis para radiocirugía, las características de los haces FFF, sus espectros de energía y la variación del factor de dispersión del cabezal eran los principales intereses de estudio de aquella época. En el trabajo de (Georg *et al.*, 2011) se reporta la implementación del primer colimador multihojas (MLC, Multileaf Collimator) comercial y la contención de helio en el cabezal de tratamiento del MM50 para minimizar la contaminación electrónica, que se destacaron como características fundamentales de la tecnología FFF (Georg *et al.*, 2011).

En el acelerador lineal (LINAC, Linear Accelerator), durante más de 50 años, se han considerado como parte integral del cabezal de tratamiento el filtro aplanador (FF sigla en inglés de Flattening Filter). Este dispositivo en un LINAC estándar, generalmente es de forma cónica y está ubicado entre el colimador primario y la cámara monitor (Sharma, 2019) y actúa como una fuente secundaria de radiación (tanto para fotones como para electrones). De acuerdo con Budgell y colaboradores se estima que la radiación extrafocal contribuye del 11% al 16% de la fluencia de fotones en el isocentro y que aproximadamente el 70% proviene del filtro aplanador (Budgell *et al.*, 2016).

En procedimientos de radioterapia externa con aceleradores lineales convencionales, la uniformidad de la intensidad en el campo de tratamiento se logra colocando un FF en la trayectoria del haz. En los últimos años, la práctica de radioterapia utiliza de forma rutinaria técnicas de modificación de fluencia en haces con filtro aplanador (haces FF) mediante el colimador multihojas en la llamada Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy), para crear distribuciones de dosis más conformes al volumen blanco. En tales casos, el filtro aplanador se vuelve innecesario en el proceso de producción del haz, dado que, ya no aplica el paradigma de un haz plano, principio de la radioterapia conformal 3D (3DCRT, Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy). De aquí surge el interés del uso de aceleradores sin filtro aplanador para tratamientos en IMRT.

En procedimientos de radiocirugía estereotáctica (SRS, Stereotactic RadioSurgery) con aceleradores convencionales se usan haces FF con campos pequeños cercanos al eje del haz, zona en la cual el haz es aproximadamente plano, de tal manera que el filtro aplanador en principio no sería necesario.

En consecuencia, como la forma del espectro, sus propiedades de dispersión debido a los componentes de cabezal, calidad y tasa de dosis son diferentes en los haces FFF (en relación con los haces convencionales FF), es necesario estudiar los aspectos físicos, dosimétricos y radiobiológicos de los haces FFF, que deben ser considerados para su implementación en la clínica. En el mismo sentido, las definiciones de tamaño de campo, penumbra, simetría que no están todavía bien establecidos para los haces FFF (Budgell *et al.*, 2016) y guardan aun cierta dependencia de los haces FF.

Surge, entonces, la siguiente pregunta problema.

¿Qué consideraciones físicas, dosimétricas y radiobiológicas deben tomarse en cuenta para introducir el uso de haces sin filtro aplanador en los tratamientos de radioterapia?

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Identificar los aspectos físicos, dosimétricos y radiobiológicos que implican el uso de haces de fotones de acelerador sin filtro aplanador (haces FFF) en tratamientos de radioterapia.

2.2. Objetivos específicos

- Analizar los aspectos de diseño de cabezal y de composición energética de los haces FFF en comparación con los haces FF.
- Identificar los aspectos dosimétricos que deben ser tenidos en cuenta para el comisionamiento de haces FFF.
- Analizar los aspectos radiobiológicos y clínicos del uso de los haces FFF.
- Conocer la experiencia clínica de la aplicación de los haces FFF.

3. Introducción de los haces FFF en práctica clínica de radioterapia

3.1. Racionalidad del uso de los haces FFF en clínica

En el ámbito clínico las principales comparaciones entre haces FFF y FF tienen que ver con el tiempo de irradiación, tamaño del tumor, técnica de irradiación y las exigencias dosimétricas que implica la caracterización del haz FFF. El aumento de la tasa de dosis es otro aspecto que ha permitido administrar dosis de radiación en menos tiempo que los haces convencionales FF; debido a esto, los efectos del movimiento del paciente y/o del volumen blanco se reducen, de tal manera que se logra reproducibilidad y comodidad del paciente, beneficiando algunas técnicas que dependen del control del movimiento por respiración.

Por otro lado, los tratamientos para tumores de tamaño pequeño son los que más se benefician del uso de haces FFF, dado el incremento en la tasa de dosis e intensidad cerca del eje central según la AAPM en su informe sobre la evaluación de tecnología emergente de terapia. En procedimientos de radiocirugía estereotáctica SRS, con aceleradores convencionales se usan haces FF con campos pequeños cercanos al eje del haz. En esta zona, los haces FFF, son aproximadamente planos, de tal manera que el filtro aplanador deja de ser necesario. Según (Sahani *et al.*, 2014) para tamaños de campo inferiores a 10 cm × 10 cm, la región plana de un perfil FFF se define restando 1 cm a cada lado del perfil. Por ejemplo, para un perfil FFF de tamaño de campo de 5 cm × 5 cm, se considera que 3 cm centrales del perfil corresponden a la región plana.

(Georg *et al.*, 2011) plantean que la tecnología FFF podría permitir, incluso, realizar nuevas formas de administración del tratamiento, haciendo referencia a un haz de fotones con energía modulada. En este caso, sin filtro aplanador, cuando se cambia la energía del haz, no sería necesario mover físicamente el carrusel dentro del cabezal.

Según el informe del grupo de trabajo de evaluación de la tecnología en terapia de la AAPM (Xiao *et al.*, 2015) es viable la radioterapia estereotáctica para cáncer de pulmón en etapa temprana utilizando haces FFF en un LINAC Varian. En el trabajo de (Vassiliev *et al.*, 2018) se reporta que la homogeneidad de la dosis en el volumen blanco no es significativamente diferente entre los tratamientos que usaban haces FF o FFF, y que las dosis a estructuras críticas eran comparables. Es de resaltar el interés que despierta en el campo clínico la reducción del tiempo medio de encendido del haz por campo. En el trabajo de (Xiao *et al.*, 2015) se informa sobre un estudio que

menciona la reducción de encendido: en un haz FFF el tiempo de encendido es de 25 s encendido, mientras que en un con haz FF es de 11s, razón por la cual aumenta la viabilidad y eficiencia de los tratamientos para los que la precisión en la administración de la dosis depende de la respiración.

El potencial de los haces de FFF se ha evaluado en diferentes técnicas de tratamiento, la IMRT con brazo estático y dinámico es un ejemplo de ello. El aumento en la tasa de dosis puede aumentar la interacción entre el movimiento de la respiración y el movimiento de las hojas del colimador, lo que puede ser una preocupación para la IMRT hipofraccionada en tórax y abdomen (Xiao *et al.*, 2015).

En el estudio de (Fu *et al.*, 2004) se exploró el tiempo de administración del tratamiento y se encontró que los planes de FFF requieren hasta un 50% menos de tiempo de encendido del haz que los correspondientes tratamientos con un haz FF para IMRT en cabeza y el cuello y la próstata. Esta reducción no fue clínicamente significativa con dosis de 2 Gy, aunque podría serlo para dosis más altas por fracción. Por lo tanto, según cita (Xiao *et al.*, 2015) la calidad de plan no depende de la presencia del filtro aplanador, que no muestra diferencias clínicamente significativas en cuanto a la dosis en órganos a riesgo y homogeneidad de la dosis en el volumen blanco.

En lo que respecta a la técnica VMAT (Zwahlen *et al.*, 2011) compararon planes de tratamiento en próstata utilizando haces FF y FFF de 6 MV y 10 MV. Reportaron que el tiempo de tratamiento se redujo en un 35% cuando se usó un solo arco; no obstante, no hubo diferencia en el tiempo de tratamiento cuando se usaron múltiples arcos, debido a que el LINAC siempre giraba a la velocidad máxima, configuración que resultó ser un limitante a la tasa de dosis máxima. Para el caso de arco único, el tiempo se redujo de 1,5 min a 1 min, lo que refuerza los hallazgos de (Zwahlen *et al.*, 2011). Esta eficiencia en la administración de dosis es una ventaja de los haces FFF, para fracciones de dosis alta; sin embargo, en tamaños de fracciones convencionales es pequeña y carece de impacto significativo en clínica. En cambio, (Subramaniam *et al.*, 2012) encontraron mejoras en lo que respecta a preservación de los órganos a riesgo con los haces de FFF. Varios aspectos relacionados, como son la estandarización, la dosimetría y la determinación de la dosis, la planificación del tratamiento y la radiobiología deben abordarse para una implementación clínica generalizada de haces FFF (Georg *et al.*, 2011).

3.2. Particularidades del diseño de aceleradores con haces FFF

3.2.1. Cabezal del acelerador

Como la diferencia en cuanto a estructura entre los haces FF y FFF tiene que ver con el filtro aplanador, es pertinente describir los componentes del cabezal de un LINAC y sus diferencias en ambos casos.

El FF (ver Figura 1) es un componente, en material de alta densidad elaborado en plomo, tungsteno o aleación de plomo-tungsteno (Khan *et al.*, 2016).

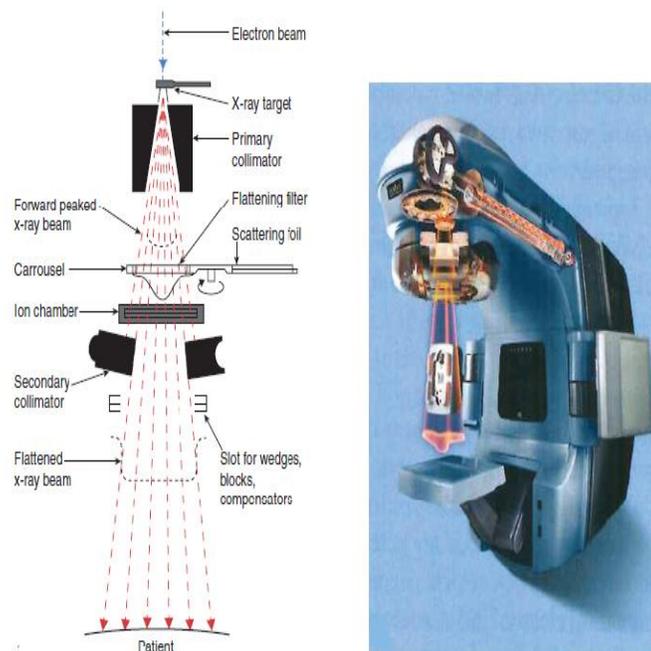


Figura 1. Vista en sección transversal del cabezal de un LINAC y diagrama de un LINAC. Tomado del material referenciado en (Khan *et al.* 2016).

Los electrones de alta energía que emergen de la guía aceleradora son reorientados a través de imanes de flexión para que incidan en el blanco, de tal manera que se produzca un haz de rayos X, por radiación de frenado, útil para el tratamiento clínico.

En el cabezal de los LINAC convencionales se encuentra: un blanco para producir rayos X que se ubica comúnmente sobre un material de bajo número atómico para fines de enfriamiento y reducción de la contaminación electrónica; un colimador primario, que define el diámetro máximo del campo que puede usarse para el tratamiento y atenúa los fotones de frenado que se emiten en

grandes ángulos (Georg *et al.*, 2011); un filtro aplanador de forma cónica que altera el espectro de energía y hace que la intensidad del haz sea uniforme; una cámara de ionización y un colimador secundario móvil. Los componentes están elaborados con una aleación de tungsteno excepto la cámara de ionización (Khan y Gibbons, 2014).

El filtro aplanador (ver Figura 2), además de aplanar el perfil, produce un efecto de endurecimiento del haz, que reduce, casi por completo, la contribución de fotones menores a $\approx 1\text{MV}$ en el eje central del haz, causando un efecto decreciente hacia el borde del campo (Budgell *et al.*, 2016). En la actualidad, algunos LINAC permiten dos modos de tratamiento con fotones: haces FF y haces FFF.

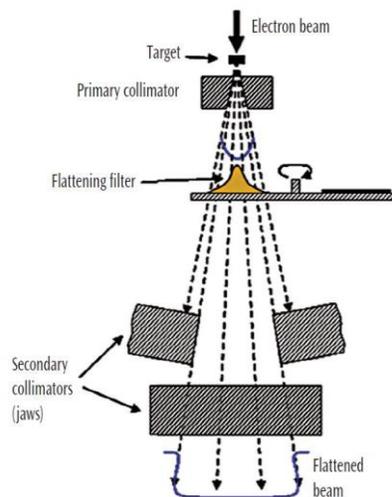


Figura 2. Producción de un haz de rayos X con filtro aplanador. Se observa una distribución homogénea de la intensidad del haz. Recuperado de: <http://radiation-oncology.de/uploads/images/FFF/ff1.jpg>.

3.2.2. Diferencias de diseño en los componentes del cabezal FFF

Para lograr el modo FFF (ver Figura 3), se mueve el carrusel de tal forma que se modifique la posición del filtro aplanador, respecto al eje del haz, y se ubique en su lugar una lámina de una aleación de cobre y zinc que también elimina del haz FFF la contaminación electrónica proveniente del blanco y colimador primario. Como se menciona en el trabajo de (Budgell *et al.*, 2016), esta lámina disminuye la dosis en la superficie del paciente y evita que el haz de electrones incida directamente sobre el paciente en el caso poco probable de una falla del blanco. Se reporta en (Georg *et al.* 2011) que los electrones primarios que penetran el blanco representan un riesgo

potencial para producir dosis superficiales altas, debido al incremento de la fluencia de electrones en la región de acumulación en la superficie del maniquí.

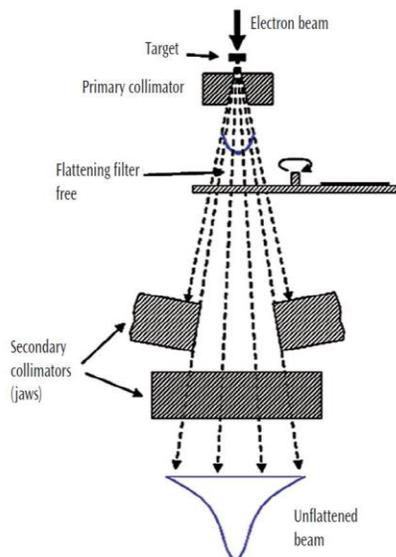


Figura 3. Producción de un haz de rayos X sin filtro aplanador. Recuperado de: <http://radiation-oncology.de/uploads/images/FFF/FFF1.jpg>.

En investigaciones por método de Monte Carlo de Titt y colaboradores se estudió el cambio en el flujo de electrones con filtros de cobre y nylon de 2 mm y 11 mm de espesor respectivamente (Figura 4) (Titt *et al.*, 2006).

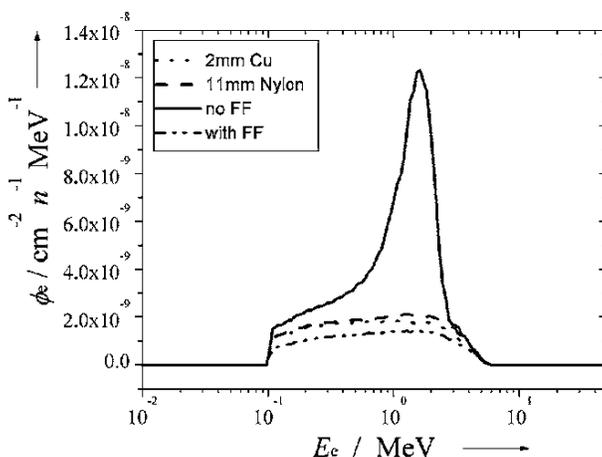


Figura 4. Fluencia de electrones que corresponde a la contribución por cada partícula primaria, modelada por Monte Carlo sobre la superficie del agua en una maniquí con un campo de 40 cm x 40cm. La línea continua representa la fluencia de electrones de un haz FFF; La línea punteada corresponde a una lámina de cobre de 2 mm que redujo la fluencia de electrones a un 22% por encima de la fluencia con el FF en la línea de puntos con línea discontinua. La lámina de nylon redujo 46% por encima de la curva FF. Tomado de (Titt *et al.*, 2006).

En el trabajo de (Titt *et al.*, 2006), además, se halló la fluencia de fotones debido a electrones primarios y se estudió el cambio en el flujo de fotones con filtros de cobre y nylon de 2 mm y 11 mm respectivamente (Figura 5).

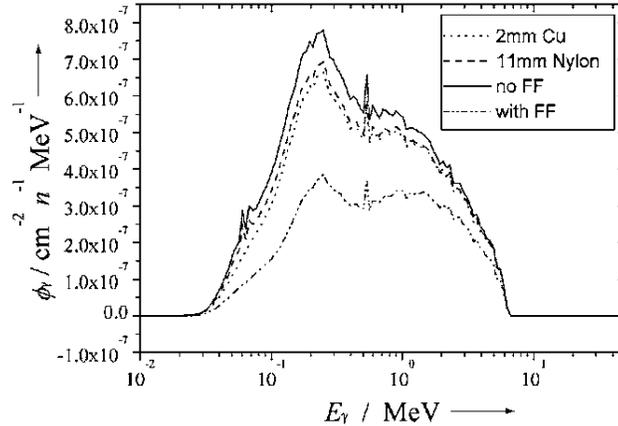


Figura 5. Fluencia de fotones por cada electrón primario, modelada por Montecarlo sobre la superficie del agua en un maniquí con un tamaño de campo de 40cm x 40 cm. La línea continua muestra la fluencia calculada con un haz FFF, mientras que la línea punteada representa una lámina de cobre de 2 mm que redujo la fluencia total de fotones en un 9%. Los resultados con la lámina de nylon mostraron una reducción del 7%. Tomado de (Titt *et al.*, 2006).

Otra diferencia importante, originada en la presencia o no del filtro aplanador en el haz, es la diferencia que se presenta en la distribución espectral del haz en diferentes puntos a través de este. En el trabajo de Dalaryd se reporta que la fluencia energética en haces FFF presenta menor variación a través del haz (Dalaryd, 2015). En la Figura 6 se observan espectros de fotones normalizados de 6 MV FF, 6 MV FFF normalizado, 6 MV FFF y 5 MV FF, sobre el eje del haz y en el borde de un campo de 40x40 cm².

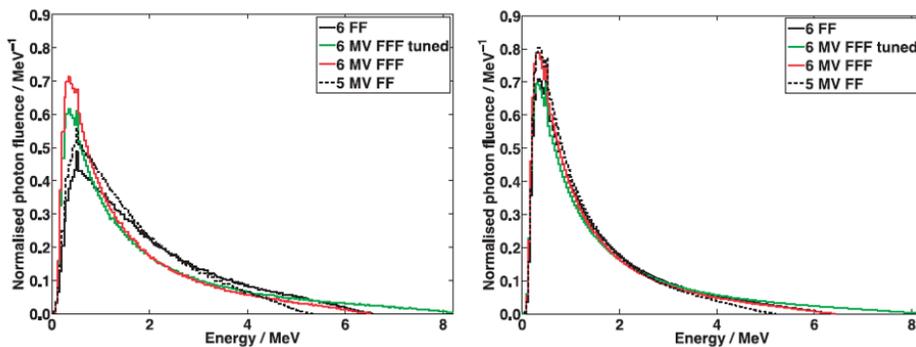


Figura 6. Espectros de fluencia de fotones en el aire, para haces de 6 MV FF, 6 MV FFF normalizado, 6 MV FFF y 5 MVFF. Los datos se muestrearon en un plano normal al eje central a una distancia de 100 cm del blanco para un campo de 40 × 40 cm² en el eje central (izquierda) y en el borde del campo (derecha). Tomado de (Dalaryd, 2015).

Las principales diferencias entre los haces FF y FFF surgen a nivel de la cámara de ionización de transmisión debido a la contaminación electrónica que podría modificar la lectura, dado que en la cámara de ionización se determinan las unidades monitor (MU, Monitor Units) y se controla la simetría y uniformidad del haz (Georg *et al.*, 2011). Aunque se encontró en el trabajo de (Georg *et al.*, 2011) que las placas de cobre de 1 o 2 mm son suficientes para haces de fotones de 6 MV FFF para corregir dicha variación, se recomienda el uso de placas más gruesas por razones de seguridad; es decir, que aparte de disminuir la contaminación electrónica, las placas de cobre frenen el haz de electrones en caso de falla del blanco.

La cámara de ionización (ver Figura 1) que monitorea las características esenciales del haz de radiación está compuesta por dos cámaras de presión positiva selladas por separado. Mientras que en un LINAC convencional se tienen cuatro sectores por cámara, el acelerador TrueBeam incluye un quinto sector central que evalúa la planicidad. La cámara primaria controla la tasa de dosis y la forma del perfil radial. La cámara secundaria controla la tasa de dosis y la forma del perfil transversal. El sistema de monitoreo de haz digitaliza y cuenta cada pulso del haz y genera retroalimentación correctiva a los servosistemas de dirección de haz para controlar la forma y simetría del perfil (Xiao *et al.*, 2015). El aumento de la fluencia de fotones y electrones en la cámara de ionización podría provocar la saturación del detector, haciendo que se encuentre fuera del alcance de su operación confiable (Titt *et al.*, 2006). Este efecto se reduce con el uso de un filtro de cobre.

Adicionalmente, el FF produce modificación del espectro del haz por la filtración selectiva de las diferentes componentes, dependiendo del espesor atravesado por el haz. Fabricantes como Varian Medical Systems utilizan el mismo potencial acelerador para generar haces FF y FFF, lo que resulta en un haz FFF menos penetrante en comparación con un haz FF de la misma energía nominal. Mientras que los haces FFF producidos por equipos Elekta, son independientes de los haces FF y se realiza un ajuste de energía para mantener la dosis de profundidad sobre el eje central en condiciones de referencia (90 cm de distancia de la fuente a la superficie SSD, Source to Surface Distance, 10 cm de profundidad, campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$) (Budgell *et al.*, 2016). Debido a esto, un haz de 6 MV FFF en un LINAC de Varian tiene características de dosis en profundidad similares a un haz de 4 MV FF, mientras que un PDD de haz de 6 MV FFF de Elekta sigue siendo similar a un PDD de Elekta 6 MV FF. Los haces FFF son comparados con los haces FF considerando la tasa de dosis, porcentaje de dosis en profundidad, perfiles y factores de dispersión.

Tabla 1. Características del haz de 6 y 10 MV FFF y haces FF de Varían y Elekta. Tomada de (Budgell *et al.*, 2016)

		Haz (MV)	Filtración	Haz efectivo ¹ (MV)	d_{max} (cm)	D_{10} (%)	$TPR_{20,10}$	Tasa de dosis máxima ($MU \text{ min}^{-1}$)	Dosis por pulso (mGy)
Varian	FFF	6	Aleación de Cobre y Zinc	4	1.3	64.2	0.630	1400	0.8
		10		8	2.2	71.7	0.705	2400	1.3
	FF	6	Filtro de aplanador 6/10 MV	6	1.4	66.4	0.666	600	0.3
		10		10	2.3	73.6	0.738	600	0.3
Elekta	FFF	6	2 mm de acero inoxidable	6	1.7	67.5	0.684	1400	0.6
		10		10	2.4	73.0	0.734	2200	0.9
	FF	6	Filtro de aplanador 6/10 MV	6	1.5	67.5	0.678	600	0.2
		10		10	2.1	73.0	0.721	600	0.4

En los LINAC de Elekta los haces de rayos X FFF de 6 MV y 10 MV trabajan a tasas de dosis máximas de 1400 MU min^{-1} y 2200 MU min^{-1} respectivamente, mientras que los aceleradores Varian trabajan a tasas de dosis máxima de 1400 MU min^{-1} para haces de 6 MV FFF y 2400 MU min^{-1} 10 MV FFF. En general los haces FF son operados a tasas de dosis hasta 600 MU min^{-1} (Budgell *et al.*, 2016). Lo anterior implica que el uso de los haces FFF permite reducir el tiempo de tratamiento, disminuyendo la incertidumbre en la administración de la dosis debido al movimiento intrafracción (Pokhrel *et al.*, 2019).

¹ Basado en relación tejido maniquí ($TPR_{20,10}$) y curva de porcentaje de dosis en profundidad (PDD, Percentage Depth Dose)

4. Características dosimétricas de los haces FFF

4.1. Porcentajes de dosis en profundidad en haces FFF

Debido al cambio de espectro de energía en haces FFF, en comparación con los haces FF, la contribución de fotones de baja energía al isocentro aumenta, lo que da como resultado un haz menos penetrante debido a que su energía promedio es más baja como se menciona en el trabajo de (Budgell *et al.*, 2016) (ver tabla1). En FFF se reduce en un 10% la dosis fuera del campo debido a la dispersión del cabezal y la contaminación electrónica (Pokhrel *et al.*, 2019).

Los cambios en el espectro del haz FFF hacen que, para la misma energía nominal, la calidad del haz sea diferente a la de un haz convencional FF, por las contribuciones relativas de los fotones y electrones de baja energía. Esto, en cuanto a la especificación de la calidad del haz determinada por medio de la relación tejido maniquí, $TPR_{20,10}$ (IAEA, 2005) para un tamaño de campo de radiación de $10 \times 10 \text{ cm}^2$, que caracteriza su capacidad de penetración.

En la Figura 7 se muestran los porcentajes de dosis en profundidad PDD para los haces FFF más utilizados clínicamente junto con sus homólogos FF. El $TPR_{20/10}$ medido en un LINAC de Elekta debe estar cerca de un haz FF de la misma energía nominal, mientras que para el LINAC de Varian los valores de $TPR_{20,10}$ medidos para 6 MV FFF y 10 MV FFF estarían más cerca de los haces de 4 MV y 8 MV FF respectivamente.

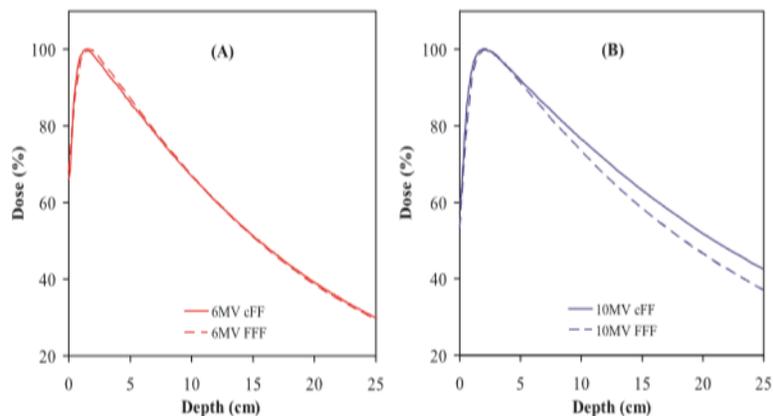


Figura 7. Distribuciones de dosis en profundidad FF y FFF para 6 MV de Elekta (A) y 10 MV de Varian (B). Campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$. En el caso de máquinas Elekta en efecto se ha logrado hacer un ajuste del potencial acelerador de los electrones para que la energía nominal sea la misma. En Varian no se ajusta el potencial acelerador, debido a esto el haz efectivo es menor. Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

4.2. Perfiles de dosis en haces FFF: planicidad, simetría y penumbra

La eliminación del filtro aplanador provoca un cambio en la forma del perfil de haz. En la Figura 8 se comparan perfiles de haces FF y FFF. Este cambio desencadena ciertas dificultades y exigencias para la evaluación de los perfiles del haz al momento de implementar las definiciones estándar utilizadas para el análisis de perfiles del haz: simetría, planicidad, tamaño de campo y penumbra.

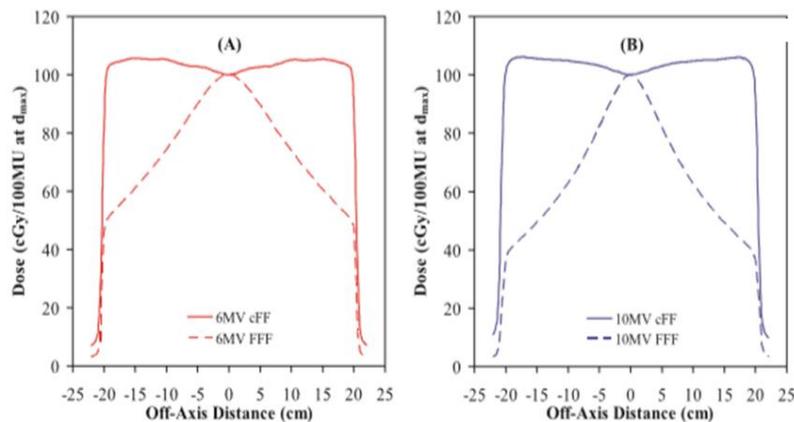


Figura 8. Perfiles FF y FFF para un tamaño de campo $40 \times 40 \text{ cm}^2$. Elekta 6MV (A) y Varian 10 MV (B). Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

Debido a la forma del perfil FFF la planicidad, simetría y penumbra requieren un proceso de normalización para su análisis. La definición estándar de penumbra para haces FF es la distancia entre los puntos en el borde del haz entre el 80% y el 20% de la dosis en el eje central normalizada al 100%. Este método no es apropiado para haces de FFF ya que el 80% de la dosis máxima se puede ubicar dentro de la región de campo del perfil.

Se han propuesto métodos, (Budgell *et al.*, 2016) y (Fogliata *et al.*, 2012), para establecer la penumbra y el tamaño de campo de los haces FFF. Estos se han basado en métodos que determinan un punto de inflexión en el borde del campo FFF y requiere como referencia el perfil del haz FF con la misma energía nominal (Paynter *et al.*, 2017).

La planicidad evalúa la constancia de la dosis fuera del eje central del haz a una profundidad determinada. Narayanasamy y colaboradores, (Narayanasamy *et al.*, 2016), recomiendan determinar valores máximos ($D_{\text{máx}}$) y mínimos ($D_{\text{mín}}$) de dosis en los perfiles FFF normalizados

dentro del 80% del ancho total a la mitad de la altura del perfil (FWHM, Full Width at Half Maximum), a partir de la siguiente relación:

$$F = \frac{D_{max}}{D_{min}} \times 100 \quad (4.1)$$

La simetría se define como la relación entre las dosis en dos puntos simétricos a la izquierda y derecha desde el eje del haz FFF.

$$S = \frac{D_x}{D_{-x}} \times 100 \quad (4.2)$$

Los perfiles FFF de haz en el plano longitudinal y transversal se normalizan con el haz FFF del tamaño de campo máximo del LINAC, por ejemplo $40 \times 40 \text{ cm}^2$. La planicidad, simetría y penumbra de haces FF, una vez normalizados, se definen dentro del 80% FWHM.

Algunos métodos de normalización recopilados en este trabajo se abordan con más detalle en el apartado de comisionamiento.

4.3. Factores de campo en haces FFF

En investigaciones por método de Monte Carlo y mediciones experimentales se ha demostrado que la radiación dispersa en el cabezal proviene de varios componentes: colimadores primarios y secundarios, el filtro planador (que es la fuente principal) y la cámara de ionización monitora, que pueden representar hasta el 8% de la contribución total de fotones en el isocentro (Stevens *et al*, 2011). Esto quiere decir que los factores de campo son diferentes en los dos modos de operación del LINAC: FF o FFF.

Debido a la ausencia del FF en el haz y al cambio del espectro energético, tanto la dispersión del colimador (caracterizada por el factor de campo S_c), como la dispersión maniquí (caracterizada por el factor de campo S_p) cambian con respecto a los haces FF.

Se define el factor de dispersión del cabezal, S_c , como la relación de la salida en aire para un campo determinado y un campo de referencia, por ejemplo $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ (Figura 9).

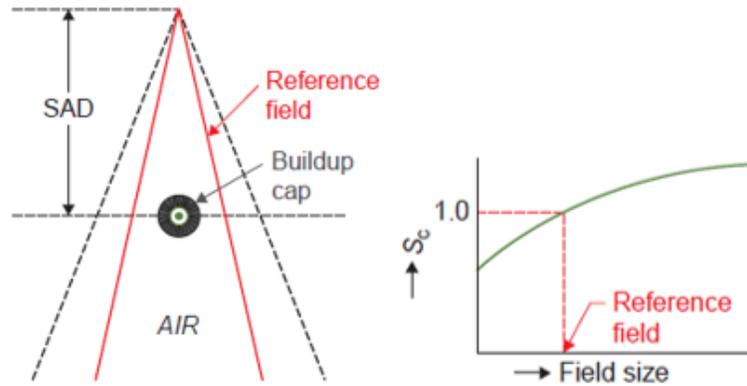


Figura 9. Configuración experimental (izquierda) y medida de la dispersión del colimador en función del tamaño de campo (derecha). Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).

El factor de dispersión del maniquí, S_p , determina el cambio en la radiación de dispersa proveniente del maniquí a una profundidad de referencia, por ejemplo 10 cm, a medida que el tamaño del campo varía. Un método práctico para determinar S_p , que puede usarse para todas las energías del haz, consiste en la determinación indirecta a partir de la siguiente expresión:

$$S_p(r) = \frac{S_{c,p}(r)}{S_c(r)} \quad (4.3)$$

donde $S_{c,p}(r)$ es el factor de dispersión total que se define como la tasa de dosis (o dosis por MU) a una profundidad de referencia para un tamaño de campo dado dividido por la tasa de dosis en el mismo punto y profundidad para el campo de referencia (Khan y Gibbons, 2014), por ejemplo 10cm x 10 cm (Figura 10). Dado esto, $S_{c,p}(r)$ define la dispersión del colimador y maniquí.

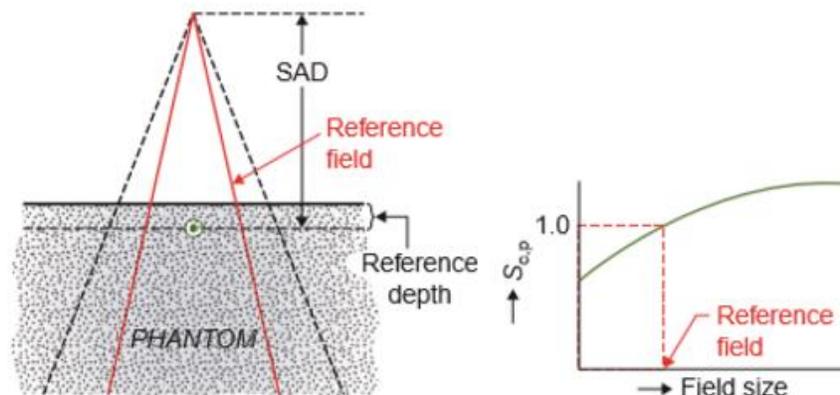


Figura 10. Configuración para determinar $S_{c,p}$ en un maniquí de agua a una profundidad de referencia $z = 10$ cm y resultados de $S_{c,p}$ en función del tamaño de campo. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).

En el informe del IPEM se reporta que S_c y S_p (ver Figura 11) se ven afectadas debido a la diferencia en el espectro de energía del haz FFF, en comparación con los haces FF. La variación del factor de $S_{c,p}$ con un haz FFF es menos pronunciada que la de un haz FF para un determinado tamaño de campo.

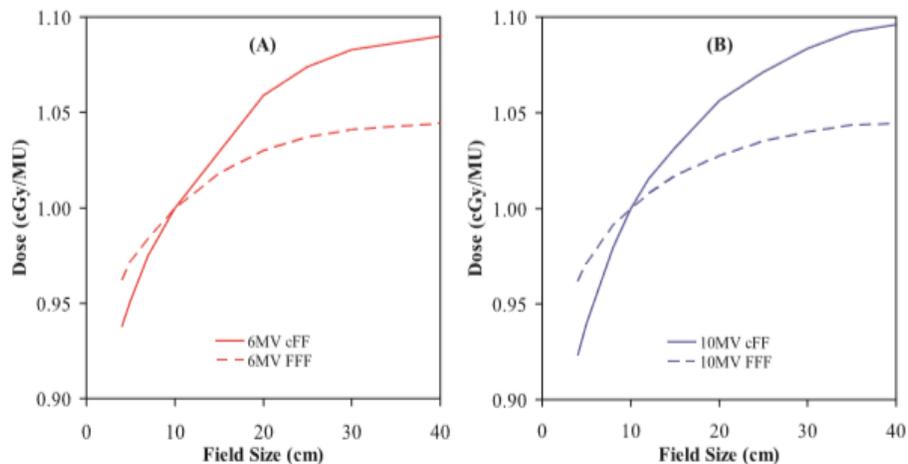


Figura 11. Tasa de dosis absorbida en d_{max} en función del tamaño de campo en haces FF y FFF, para 6 MV en Elekta y 10 MV Varian. Tomado de (Budgell et al., 2016).

4.4. Consideraciones para la adquisición de datos dosimétricos

En un LINAC, en el modulador (ver Figura 12) se generan pulsos por altos voltajes de corriente continua cuya duración es del orden de los microsegundos. Estos pulsos se entregan al magnetrón o klystron y simultáneamente al cañón de electrones.

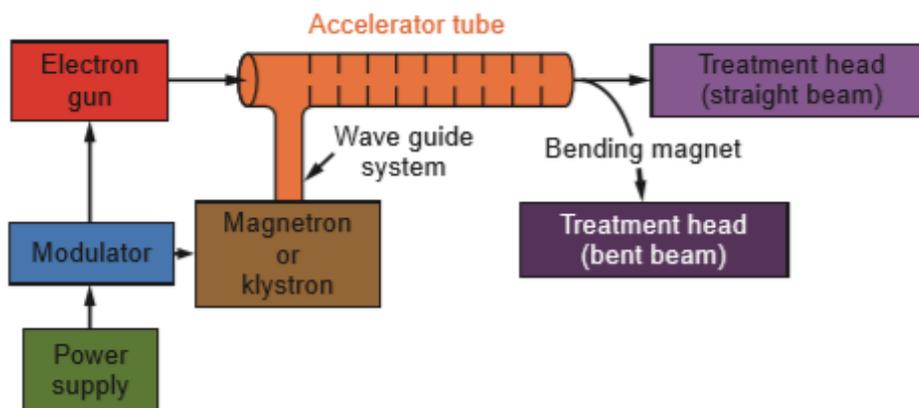


Figura 12. Esquema general de un LINAC típico. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).

Las microondas pulsadas se producen en el magnetrón o klystron. Estas se inyectan en el tubo o estructura del acelerador mediante un sistema de guía de ondas. En el instante apropiado, los electrones, producidos por un cañón de electrones, también son inyectados por pulso en la estructura del acelerador. La Figura 13 muestra la duración de tiempo del pulso de voltaje de klystron (o magnetrón), pulso de microondas, pulso de voltaje del cañón de electrones y pulso de radiación. La duración del pulso en cada caso es la misma ($\sim 5 \mu s$). La duración entre pulsos es mayor ($\sim 5 ms$) (Khan y Gibbons, 2014).

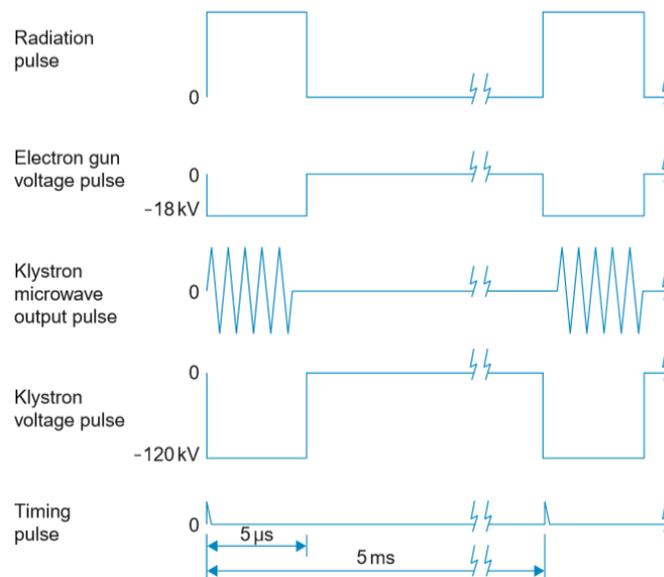


Figura 13. Esquema del tiempo para pulsos de voltaje, microondas y radiación. Tomado de (Khan y Gibbons, 2014).

En el trabajo de (Budgell *et al.*, 2016) se menciona que la dosis por pulso (DPP) es 4 veces mayor para 10 MV FFF en un LINAC Varian TrueBeam que la de un haz de 10 MV FF.

La DPP se debe considerar para la dosimetría absoluta según lo reportado por Lang y colaboradores, que investigaron la eficiencia de colección de carga de 6 cámaras de ionización de PTW (Ross 34001, Markus 34045, Semiflex 31010, PinPoint 31016, Farmer 30013 y microLion 31018) para tasas de dosis de hasta 31,9 Gy/min, identificando que las eficiencias de colección observadas dependían de la DPP (Lang *et al.*, 2012). Informaron, también, que para haces FF la eficiencia de colección de iones de todas las cámaras de ionización (excepto la cámara PinPoint) es superior a 0,995. Al remover el filtro aplanador, Lang y colaboradores encontraron una reducción en la eficiencia de colección de $\approx 0.5\text{--}0.9\%$ para un haz de 10 MV FFF; concluyen que

todas las cámaras de ionización investigadas se pueden utilizar para la dosimetría relativa de haces FFF dado que la eficiencia de colección de carga no requiere factores de corrección. Corns y colaboradores reportan que la DPP varía con la profundidad (tiene consecuencias para las mediciones de PDD) y a través del perfil del haz debido a los gradientes de dosis inherentes a un haz FFF (Corns *et al.*, 2015). El aumento en la DPP y en los gradientes de dosis en los haces FFF influyen en la medida de la dosis cuando se utiliza una cámara de ionización. Debido a esto, se tienen discrepancias en las lecturas adquiridas por la eficiencia de recolección de iones (Budgell *et al.*, 2016) que se afecta debido a la recombinación.

Con detectores de tipo gaseoso, el aumento de la DPP provoca un incremento en la recombinación de iones y, por consiguiente, una eficiencia de colección menor (González, 2015). Por lo tanto, los efectos de la recombinación iónica pueden ser relevantes cuando se usan haces FFF (Budgell *et al.*, 2016).

El proceso de recombinación tiene que ver con la pérdida de carga colectada; este efecto puede tener un impacto significativo en la precisión de los datos dosimétricos adquiridos durante la aceptación y el comisionamiento, con una cámara de ionización según el trabajo (Corns *et al.*, 2015).

La radiación ionizante que incide en la cámara interactúa con el material sensible (gas) para producir una carga secundaria. Esta carga es colectada por un campo eléctrico aplicado, donde se mide carga eléctrica o corriente (Andreo *et al.*, 2017). Debido a la recombinación de algunos iones positivos y negativos dentro del gas la carga colectada es menor y a su vez la saturación.

El aumento del potencial de recolección de iones aplicado a la cámara generalmente disminuye la recombinación y se acerca asintóticamente a la saturación. Cuando no hay recombinación el detector gaseoso está saturado y funcionando en modo cámara de ionización.

Hay dos clases de recombinación, la primera se denomina recombinación inicial. En este caso, los iones que se forman en la misma trayectoria de partículas cargadas interactúan y se recombinan; este tipo de recombinación es independiente de la dosis y tasa de dosis dado que el número de trayectorias por unidad de volumen no influyen en la recombinación dentro de una trayectoria dada (Attix, 2004).

La segunda se denomina recombinación general o de volumen. Ocurre cuando los iones de diferente trayectoria interactúan en su camino hacia los electrodos colectores. Debido a esto, la

cantidad de recombinación depende de cuántos iones se crean por unidad de volumen y por unidad de tiempo. En consecuencia, se da una dependencia de la tasa de dosis, debido al incremento en la densidad de iones y la probabilidad de recombinación (Attix, 2004).

En la Figura 14 se muestran los efectos que las pérdidas por recombinación pueden tener en las mediciones de PDD en un haz FFF (determinado a partir de las mediciones de recombinación iónica y PDD en un LINAC TrueBeam de Varian). Budgell y colaboradores reportan que el efecto de pérdida de carga colectada por recombinación está influenciado por el tamaño de la cámara, debido a que las cámaras más pequeñas tienden a tener pérdidas de recombinación más bajas, ya que la recombinación varía en función de la separación de los electrodos. El estudio se realizó en un campo de 10×10 cm a SSD = 100 cm, utilizando un potencial de -350 V para las cámaras IBA CC13 (0.13 cm^3), NE 2571 (0.6 cm^3) PTW 31010 (0.125 cm^3) IBA CC04 (0.04 cm^3) según el trabajo de (Budgell *et al.*, 2016).

El efecto de pérdidas por recombinación puede considerarse casi insignificantes para el haz FF (por lo tanto, se obtendrán mediciones similares independientemente de la elección del detector), pero tiene una variación significativa entre las cámaras de ionización para un haz FFF. En el trabajo de (Hyun *et al.*, 2016) se obtuvieron curvas de saturación para una cámara de ionización tipo Farmer y ocho modelos de cámara de volumen pequeño (desde 0.01 a 0.13 cm^3) en un LINAC TrueBeam TM STx con un haz FFF. Se investigaron tres tipos de haz (6 MV FF , 6 MV FFF y 10 MV FFF). En relación con los efectos de recombinación y polaridad, la cámara tipo Farmer, cámaras de escaneo y la microcámara Exradin A26 mostraron un comportamiento de clase de referencia en los haces investigados, con la excepción de la cámara de exploración IBA CC04. De acuerdo con (Hyun *et al.*, 2016) el comportamiento de clase de referencia de una cámara implica que la corrección por polaridad esté dentro del 0.4% y que su variación en el rango de energía de 1.25 MeV a 25 MeV sea menor al 0.5% . Además, que los factores de corrección de recombinación inicial estén dentro del 0.2% , con una variación menor a 0.1% .

Las microcámaras investigadas, con la excepción del A26, mostraron polaridad y recombinación iónica anómala, comportamientos que los hace inadecuados para la dosimetría de referencia en haces FFF y FF (Hyun *et al.*, 2016).

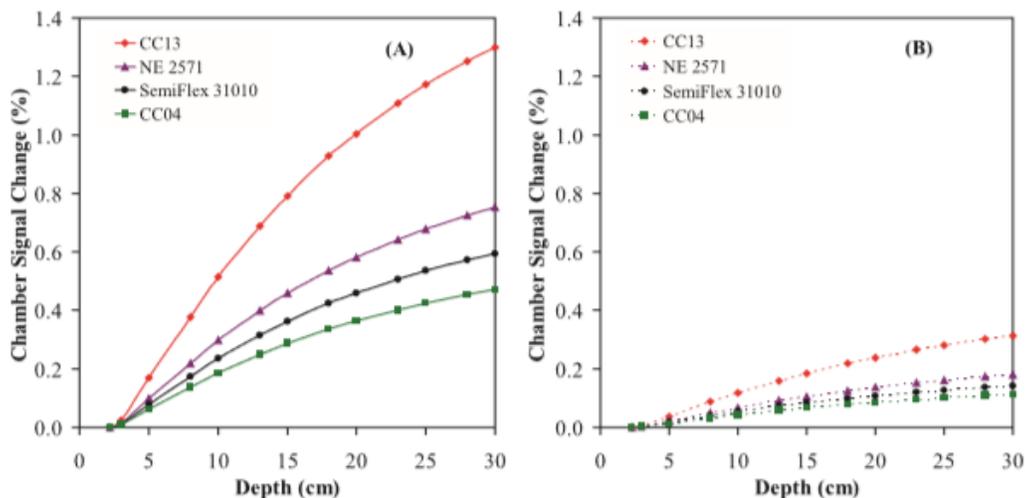


Figura 14. Efecto en la señal de la cámara de ionización en función de la profundidad debido a pérdidas por recombinación en varios detectores con un voltaje de polarización de -350 V. La CC13 tiene el peor comportamiento debido a que presenta un porcentaje de cambio mayor en la señal, que se incrementa al aumentar la profundidad. Para haces de rayos X FFF (A) y FF (B) de 10 MV. Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

Como se indica en el Informe Temático 1 del IPREM (Budgell *et al.*, 2016), la corrección de uniformidad en un haz FFF puede hacerse muy pequeña mediante una elección adecuada del detector de referencia. Para un perfil FFF es necesario corregir el efecto en la cámara de ionización debido a la reducción de la respuesta por volumen promedio y perturbación de la fluencia electrónica secundaria por el volumen de aire de la cámara.

Se recomienda en (Budgell *et al.*, 2016) el uso de una cámara de volumen pequeño para medir el perfil; el tamaño físico del detector debe ser lo suficientemente pequeño como para medir con precisión la posición del pico del eje central, y no verse influenciado por el promedio de la dosis en el volumen. En lo que respecta a la medición de la distribución de la dosis en profundidad, el tamaño físico del detector debe ser lo suficientemente pequeño como para que el cambio en el gradiente de dosis con la profundidad no afecte el promedio de la dosis dentro del volumen del detector.

El TRS 483 es el principal documento referente (IAEA-AAPM, 2017) con recomendaciones para medir con precisión el perfil de un haz FFF en campos pequeños. Las microcámaras que, según el TG 106 de la AAPM (Das *et al.*, 2008) son ideales para dosimetría de este tipo de campos tienen un volumen promedio del orden de los 0.007 cm^3 , generalmente muestran una baja variación en la recombinación de iones en todo el rango de dosis por pulso, y poseen una resolución espacial

adecuada para escanear perfiles con precisión sin verse influenciados por los efectos del promedio de volumen de dosis.

En el trabajo de (Budgell *et al.*, 2016) se menciona que puede ser factible el uso de detectores de diodo para la adquisición de datos para el comisionamiento. Sin embargo, se hace la claridad de las sobrestimaciones en la señal a causa de la variación inherente del diodo por la energía del haz. La variación se debe a la radiación dispersa que disminuye a medida que aumenta la profundidad y el tamaño de campo. Por tanto, se recomienda comparar el rendimiento del diodo con el de la microcámara, realizando mediciones de perfiles de dosis y PDD para el tamaño de campo máximo.

Finalmente, el TRS 483, refiriéndose a la dosimetría de campos pequeños en haces FFF, reporta que la recombinación puede tratarse de la misma manera y que la técnica de dos tensiones es precisa en las mismas condiciones que para los haces FF (IAEA-AAPM, 2017).

5. Comisionamiento de haces FFF

Debido a los cambios en algunas de las características físicas de los haces cuando no se usa filtro aplanador y dado que los datos del haz del comisionamiento se tratan como referencia y, en última instancia, son utilizados por los sistemas de planeación de tratamiento, es de resaltar la importancia de que los datos recopilados sean de la más alta calidad para evitar errores en el cálculo de las distribuciones de dosis y en el tratamiento del paciente que posteriormente pueden conducir a un mal resultado clínico (Das *et al.*, 2008). De acuerdo con el TG 106 de la AAPM (Das *et al.*, 2008) las recomendaciones para el proceso de comisionamiento buscan que los errores de medición sean $\leq 1\%$.

De acuerdo con las recomendaciones de (Das *et al.*, 2008) las mediciones se hacen en un maniquí de agua en un punto de referencia definido (por ejemplo, a 10 cm o $d_{m\acute{a}x}$), en condiciones SSD o SAD de 100 cm para una variedad de tamaños de campo como se muestra en la Tabla 2. Idealmente, los datos se deben recopilar de la misma manera en que se calibra el LINAC, es decir condiciones SSD o SAD.

En el TG 106 (Das *et al.*, 2008) se dan recomendaciones sobre los datos mínimos que deben recopilarse, de forma escaneada o puntual, en el comisionamiento de un LINAC (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas típicas de comisionamiento para datos del haz de fotones para cada energía. Tomado de (Das et al., 2008).

Description		Square field size (cm)																
		1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	20	25	30	40	>40	
Scan data	Application	IMRT data						Traditional radiation oncology fields									Magna field	
	PDD/TMR	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	Profiles @ 5-7 depths Diagonal or star profiles	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
Nonscan data	S_c	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	S_{cp}	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	WF/TF				×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
	Surface dose	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	

El IPEM en su Informe Temático 1 (Budgell *et al.*, 2016) resalta que las diferencias en la forma del perfil, aumento de tasa de dosis y reducción en la calidad del haz implica conceptos nuevos que deben ser considerados durante el comisionamiento. En particular, se propone una metodología para analizar los perfiles FFF, que consiste en la normalización del perfil FFF para obtener un perfil plano y, consecuentemente, determinar el tamaño de campo, simetría, planicidad y penumbra aplicando la metodología conocida para haces FF.

5.1. Análisis de perfiles de dosis FFF

Dada la forma de los perfiles de los haces FFF (ver Figura 15), surge la problemática de la definición del tamaño de campo y penumbra cuando se consideran definiciones estándar en los perfiles de dosis del 50% para el tamaño del campo y distancia entre 80% y 20 % en el perfil, respectivamente, como se recomienda para haces FF. Frente a esta problemática el IPEM propone una metodología que busca aplicar definiciones estándar al tamaño de campo, planicidad y penumbra a los haces FFF, en la medida de que los bordes de campo de los haces FF y FFF coincidan. La coincidencia y planicidad entre haces FF y FFF se logra a partir de cuatro métodos de renormalización del perfil del haz FFF (Figura 15).

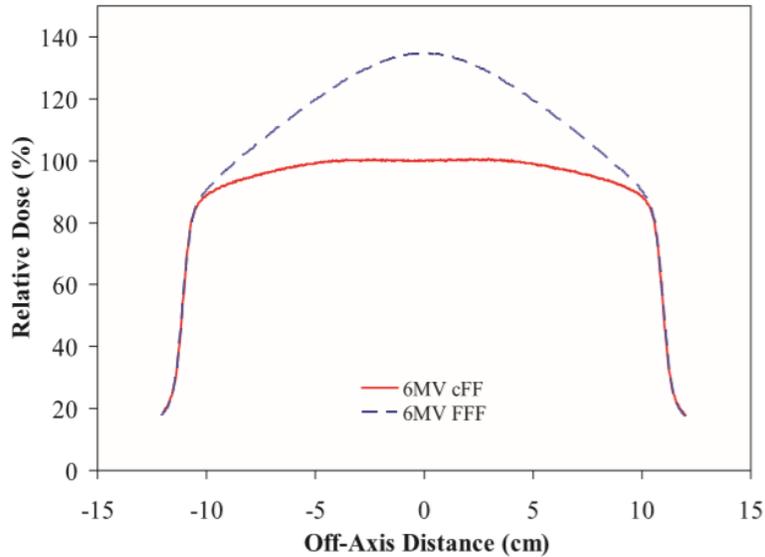


Figura 15. Perfil del haz de 6 MV FFF renormalizado para proporcionar el mismo tamaño de campo que el perfil del haz de 6 MV FF para el mismo LINAC. Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

5.1.1. Métodos de renormalización de perfiles para haces FFF

- i. Primer método. Para definir la posición del borde del campo se pueden usar los puntos de inflexión de la curva en la penumbra (punto de gradiente de dosis más alta). Esto puede generar incertidumbres altas si el perfil se ha medido con una resolución baja, ≥ 1 mm (Budgell *et al.*, 2016). En el trabajo de (Fogliata *et al.*, 2012) se recomienda renormalizar el haz FFF en el punto de curvatura de dosis máxima del perfil (punto de hombro), que se puede determinar a partir de la tercera derivada del perfil. Según (Budgell *et al.* 2016) esto a menudo no es práctico debido al ruido inherente en los datos colectados cuando se implementa películas radiocrómicas
- ii. El segundo método. Más simple, es escanear el haz FFF y el haz FF al mismo tiempo, identificar el punto del hombro visualmente y renormalizar el perfil FFF al valor del perfil FF en ese punto. De este modo, la coincidencia del punto de inflexión del haz FFF con un punto del perfil FF en determinan un valor en común para ambos haces que se utilizará para renormalizar el haz FFF. Para las mediciones de rutina, esto solo requerirá establecer una profundidad única y el número limitado de tamaños de campo utilizados para las comprobaciones de control de calidad. Para esto, los métodos requieren que el usuario tenga un haz convencional de la misma energía para la configuración, calibración y control de calidad del haz FFF.

iii. El tercer método. Considera el enfoque recomendado por el IPEM (Budgell *et al.* 2016), en el que un perfil de un campo FFF se normaliza con el perfil del campo FFF máximo, por ejemplo 40 cm x 40 cm. El perfil del campo FFF máximo se utiliza, para definir un haz FFF modificado, de forma plana. El IPEM recomienda seguir los siguientes pasos:

- Medir el perfil del campo de interés FFF (perfil 1), en dirección radial o transversal.
- Medir el perfil del campo FFF máximo (perfil 2), por ejemplo 40 cm x 40 cm, en la misma dirección y con la misma resolución de escaneo que para el perfil 1.
- Normalizar los perfiles a sus respectivos valores del eje central.
- Tomar la relación $\frac{\text{perfil 1}}{\text{perfil 2}}$ y aplicar las definiciones de tamaño de campo y penumbra para haces convencionales FF a este perfil modificado (perfil 3) en lugar de al perfil original (1).

En la Figura 16 se muestra un perfil del haz FFF modificado (perfil 3) de 10 MV, su tamaño de campo es de 22 cm, el cual se normaliza con un perfil de 40 cm de ancho para la misma calidad de haz. Hay que resaltar, que la normalización del perfil 1 con el perfil 2 permite obtener un perfil del haz aplanado, que se puede analizar a partir de las definiciones de tamaño de campo y penumbra para haces convencionales FF.

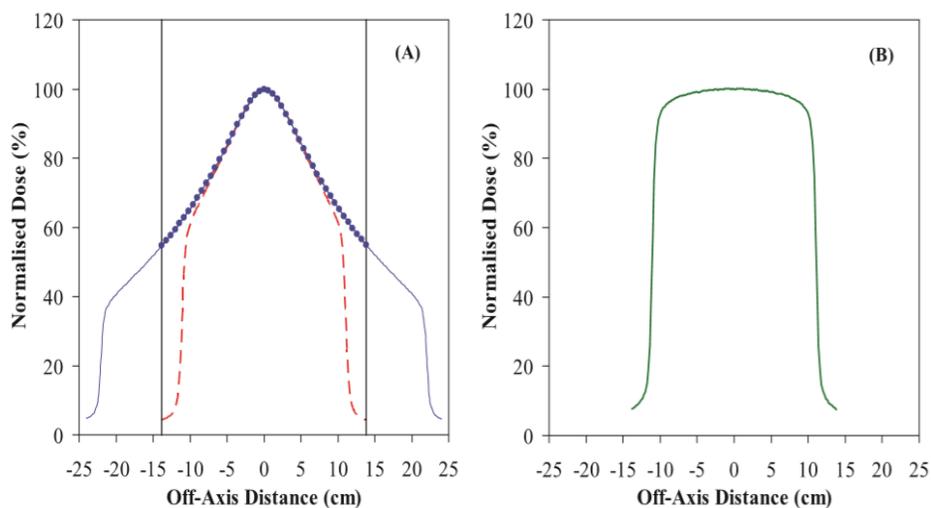


Figura 16. Método para definir tamaños de campo FFF. En (A), el perfil de haz FFF de 22 cm (discontinuo) se divide por el perfil de haz FFF de 40 cm (punteado) para dar (B), un perfil de haz plano para el que se puede utilizar una definición de borde de campo convencional del 50%. Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

Al superponer el haz FFF modificado con el perfil del haz FF, los puntos correspondientes al 50 % del perfil coinciden (ver Figura 17). Para el caso del tamaño de campo máximo se recomienda medir perfiles para el campo de 40 cm de lado, utilizando un ángulo de colimador de 45° o 315°.

Entonces lo que se hace es una relación entre los dos para normalizar el perfil del tamaño de campo máximo.

Este método ha sido probado por (Budgell *et al.* 2016) utilizando tanto el tanque de agua como las mediciones de película y demostrando un acuerdo dentro de ± 0.5 mm con campos FF para tamaños de campo de hasta 30×30 cm tanto en LINACS Elekta como Varian (Fogliata *et al.*, 2012).

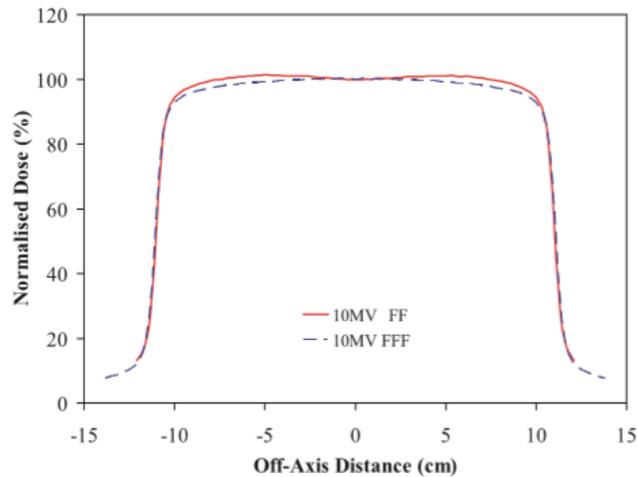


Figura 17. Superposición del perfil del haz FFF modificado a partir del método 3 de normalización y el perfil del haz FF de 10 MV con la misma configuración de colimador. Tomado de (Budgell *et al.*, 2016).

- iv. Cuarto método. Para modificar el perfil y determinar el tamaño de campo en haces FFF (Sahani *et al.*, 2014) recomiendan identificar el punto de inflexión y evaluarlo en comparación con los métodos convencionales para tamaños de campo de $3 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ a $40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$ a profundidades desde $d_{m\acute{a}x}$ hasta 20 cm en agua para evaluar la constancia de los perfiles del haz a lo largo de los planos longitudinal y trasversal. Para determinar el punto de inflexión (IP) en principio se identifica un punto inicial (S) y un punto final (E) en la región de alto gradiente (Figura 18). Luego, se identifica el punto medio ($h/2$), a la mitad de la altura h entre S y E.

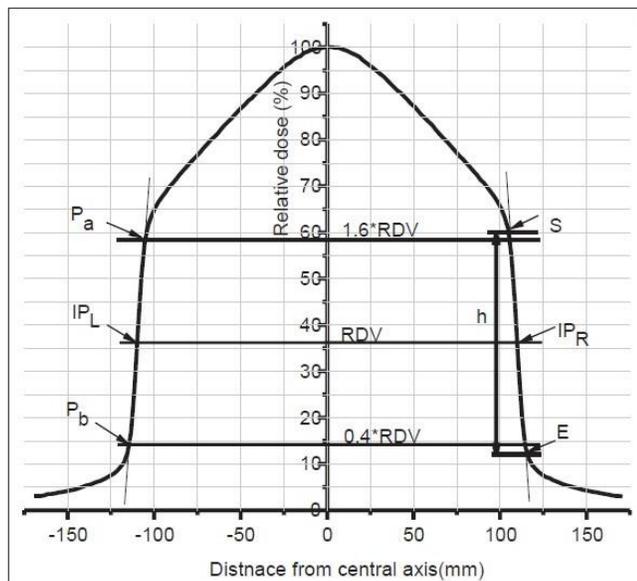


Figura 18 Representación esquemática para la determinación del punto de inflexión y la penumbra. Tomado de (Sahani *et al.*, 2014).

Para determinar la penumbra en un haz FFF, de acuerdo con (Sahani *et al.*, 2014) el valor de dosis en el IP se toma como valor de dosis de referencia (RDV), se identifican los puntos P_a y P_b (Figura 18), que se encuentran a 1.6 y 0.4 veces del RDV, respectivamente. La distancia entre P_a y P_b a cada lado del perfil será la medida de la penumbra del haz de radiación.

A partir de los métodos mencionados, se busca la superposición de los bordes de campo entre los haces FFF y FF, y su coincidencia al 50% del valor máximo del perfil. Una vez se ha modificado el haz FFF, se puede utilizar la definición estándar de simetría, planicidad y penumbra del haz, como se hace con haces convencionales FF.

Para campos pequeños, de acuerdo con el TRS 483 (IAEA-AAPM, 2017), la dimensión del campo se define por el FWHM del perfil del haz lateral medido a 10 cm de profundidad, suficiente para eliminar la contribución de los electrones contaminantes.

5.2. Factores de campo y de transmisión

En la práctica, muchos usuarios se han referido tradicionalmente a los datos S_p publicados, pero estos no son válidos para los haces FFF, por lo tanto S_c , y $S_{c,p}$ deben medirse para cada haz. Los cambios espectrales también afectarán los factores de transmisión de MLC, colimadores, bandejas para protecciones y camilla de tratamiento, lo cual debe investigarse para proporcionar datos

precisos para el TPS. Si la parte superior de la camilla no se tiene en cuenta en los cálculos de dosis, la cobertura de la dosis de PTV puede sobreestimarse hasta en un 2.5% y los errores en la dosis calculada para los órganos en riesgo pueden ser de hasta 5% -10% (Gardner *et al.*, 2015).

En el trabajo de (Narayanasamy *et al.*, 2016) se reporta que los valores de S_c varían de 0.97 a 1.03 para 6 MV, 0.99 a 1.01 para 6 FFF, 0.97 a 1.04 para 10 MV, 0.99 a 1.01 para 10 FFF. El factor de dispersión del cabezal en modo FFF es menor en relación con los haces FF para tamaños de campo mayores a 10 cm x 10 cm. Los rangos de los factores de campo fueron más pequeños en un 63.2% en 6 FFF en comparación con 6 MV y 75% en 10 FFF en comparación con el haz de 10 MV FF.

En la Figura 19 los factores de campo medidos por (Narayanasamy *et al.*, 2016), para campos cuadrados desde 1 cm hasta 40 cm de lado. Los factores de campo variaron entre 0.69 y 1.16 para 6 MV, 0.7 y 1.09 para 6 FFF, 0.65 y 1.12 para 10 MV, 0.7 y 1.06 para 10 FFF. El factor de campo FFF fue menor en relación con los haces FF para tamaños de campo mayores a 10 cm x 10 cm, pero mayor para tamaños de campo menores a 10 cm x 10 cm. Los rangos de los factores de campo fueron menores en 18.2% en 6FFF en comparación con 6 MV y 23.1% en 10 FFF en comparación con haz de 10 MV (Narayanasamy *et al.*, 2016).

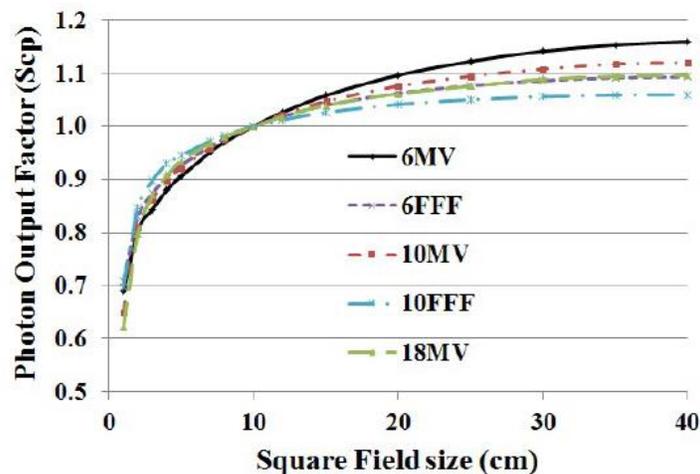


Figura 19 Factor de campo de fotones (S_{cp}) para tamaños de campo cuadrado desde 1 cm hasta 40 cm para 6 MV, 6 FFF, 10 MV, 10 FFF y 18 MV. Tomado de (Narayanasamy *et al.*, 2016).

5.3. Necesidad de dosimetría de campos pequeños para la puesta en marcha de los haces

FFF

En la práctica clínica se ha percibido el aumento de la implementación de campos pequeños debido al uso de colimadores multihojas y LINAC de nuevo diseño, como los generadores de haces FFF. Esto ha aumentado la incertidumbre de la dosimetría clínica y ha debilitado su trazabilidad a la dosimetría de referencia basada en códigos de práctica para la dosimetría de haces y campos convencionales (IAEA AAPM, 2017).

Actualmente en radioterapia se utilizan de forma rutinaria técnicas de modificación de fluencia en haces FF mediante el colimador multihojas en IMRT, VMAT, SRS y SBRT, para crear distribuciones de dosis más conformes al volumen blanco. Estas técnicas usan campos menores a 4 cm x 4 cm que según TRS 483 se define como campo pequeño. A partir de estas condiciones no se puede establecer la relación entre la ionización generada por el haz en un volumen sensible y el kerma de colisión, debido a la pérdida de equilibrio electrónico. Las técnicas de SBRT en general, se tratan lesiones cuyas dimensiones son menores que un volumen de 64 cm³ (Fernández *et al.*, 2017).

5.4. Dosimetría de campos pequeños

En los últimos años la práctica de radioterapia utiliza de forma rutinaria técnicas de modificación de fluencia en haces FF mediante el colimador multihojas en IMRT, para crear distribuciones de dosis más conformes al volumen blanco con segmentos de campo pequeños. En procedimientos de radiocirugía estereotáctica (SRS), también, se usan haces FF con campos pequeños cercanos al eje del haz, zona en la cual el haz es aproximadamente plano, de tal manera que en haces FFF el filtro aplanador en principio no sería necesario. En el trabajo (King *et al.*, 2013) se cita que para campos de menos de 5cm de lado, los perfiles de dosis de haces FFF coinciden estrechamente con los de un haz FF.

Esta sección se fundamenta en documento de la IAEA-AAPM sobre dosimetría de campos pequeños (IAEA-AAPM, 2017).

Un haz de fotones externo se determine como pequeño cuando:

- i. Hay una pérdida de equilibrio lateral de partículas cargadas (LCPE, Lateral Charged Particle Equilibrium) en el eje del haz.

- ii. Hay una oclusión parcial de la fuente primaria de fotones por los dispositivos de colimación en el eje del haz; esta condición genera una superposición de la penumbra con el tamaño de campo.
- iii. El tamaño del detector es similar o grande en comparación con las dimensiones del haz.

Las dos primeras condiciones están relacionadas con el haz, mientras que la tercera está relacionada con el detector para un tamaño de campo dado. Las tres condiciones dan lugar a la superposición entre las penumbras de campo y el volumen del detector (IAEA-AAPM, 2017).

5.4.1. Definición del tamaño de campo en campos pequeños

La oclusión parcial de la fuente junto con la pérdida de LCPE hace que el factor de campo disminuya y la definición del tamaño de campo, no corresponda con el FWHM que se utiliza en la definición de tamaños de campos convencionales (ver Figura 20). Consecuentemente, la dosis máxima en el eje central es menor respecto a las definiciones de campo convencionales, por lo tanto, el FWHM del campo pequeño se define en una posición más baja, lo cual hace que sea más ancho que el tamaño de campo geométrico proyectado por los colimadores (ensanchamiento aparente) y, por lo tanto, se pierde la correspondencia entre el campo geométrico y dosimétrico. Debido a esto, para fines prácticos, se recomienda registrar la configuración del colimador como una identificación del campo nominal (IAEA-AAPM, 2017).

En el TRS 483 (IAEA-AAPM, 2017) se recomienda el FWHM del perfil del haz lateral como el parámetro que define tamaño de campo y permite la búsqueda de factores de corrección esencial para la dosimetría de campo pequeño.

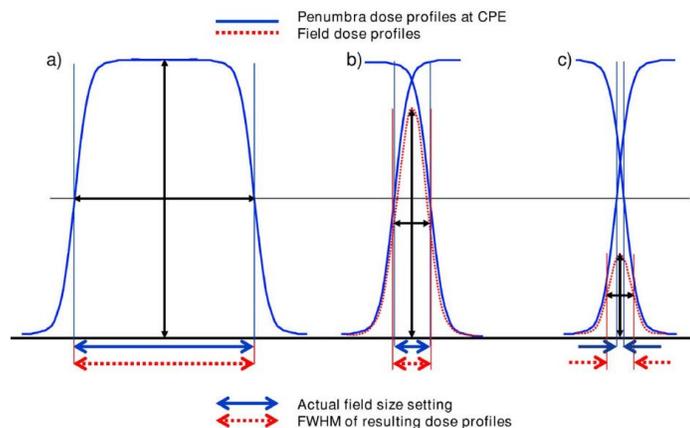


Figura 20. Efecto de las penumbras superpuestas en el FWHM del perfil del haz lateral para campos pequeños que ilustran la ampliación del campo aparente en comparación con la configuración del colimador. Tomado de (Das et al., 2008).

En un haz FFF la contribución de los fotones dispersos en el eje del haz varía de manera diferente, respecto a los haces FF, en función del tamaño del campo y calidad del haz (IAEA-AAPM, 2017). Para identificar el cuadrado equivalente de un campo de referencia específico de la máquina (msr, machine specific reference), necesario cuando el LINAC no permite la configuración del campo de referencia de 10 cm de lado, el TRS 483 consolida un conjunto de valores promedio para haces de 6–7 MV y 10 MV FFF (ver Tabla 3):

Tabla 3 Cuadrado equivalente uniforme de un tamaño de campo msr de campos rectangulares para haces 6-7 MV FFF (izquierda) 10 MV FFF (derecha). Tomado de (IAEA-AAPM, 2017).

Y (cm)		12	11	10	9	8	7	6	5	4	3
X (cm)	12	11.2	10.8	10.3	9.8	9.2	8.5	7.8	7.0	6.0	5.0
	11		10.4	9.9	9.4	8.9	8.3	7.6	6.8	5.9	4.9
	10			9.5	9.1	8.6	8.0	7.3	6.6	5.7	4.8
	9				8.7	8.2	7.6	7.0	6.3	5.5	4.6
	8					7.8	7.3	6.7	6.1	5.3	4.5
	7						6.8	6.3	5.8	5.1	4.3
	6							5.9	5.4	4.8	4.0
	5								4.9	4.4	3.8
	4									4.0	3.4
	3										3.0

Y (cm)		12	11	10	9	8	7	6	5	4	3
X (cm)	12	10.5	10.2	9.8	9.3	8.8	8.2	7.5	6.7	5.9	4.9
	11		9.8	9.5	9.0	8.5	8.0	7.3	6.6	5.7	4.8
	10			9.1	8.7	8.2	7.7	7.1	6.4	5.6	4.7
	9				8.3	7.9	7.4	6.8	6.2	5.4	4.5
	8					7.5	7.1	6.6	5.9	5.2	4.4
	7						6.7	6.2	5.7	5.0	4.2
	6							5.8	5.3	4.7	4.0
	5								4.9	4.4	3.7
	4									3.9	3.4
	3										3.0

5.4.2. Calidad del haz

La calidad del haz de fotones de alta energía se especifica mediante la relación tejido maniquí a 20 cm y 10 cm de profundidad ($TPR_{20,10}$) para un tamaño de campo de 10 cm x 10 cm a SAD de 100 cm. Cuando el LINAC, por su diseño, no puede configurar el campo de referencia, entonces se recomienda medir el $TPR_{20,10}$ para un campo S más cercano al campo de referencia, esto es un campo de referencia específico de máquina.

5.4.3. Dosimetría de referencia

Tamaño de campo y detectores recomendados

Debido a la falta de uniformidad del perfil lateral, para dosimetría de referencia de haces FFF el TRS 483 (IAEA-AAPM, 2017) recomienda para campos msr de área $\geq 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$ el uso de

cámaras con volúmenes entre 0.1 cm^3 y 0.3 cm^3 . Se precisa que, si se utilizara una cámara tipo Farmer, entonces se debería aplicar una corrección de hasta 1.5% para haces de 6 MV FFF por la falta de uniformidad en el perfil lateral y la influencia de la longitud de la cavidad de la cámara. En el trabajo de (Pantelis *et al.*, 2010) se informa que las mediciones de dosis son mayores cuando se usan cámaras de ionización con longitudes de cavidad más cortas, con dimensiones de cavidad más pequeñas que la cámara tipo Farmer. Se reporta una diferencia máxima del 1,4% con las cámaras PinPoint 31014 y Semiflex 31010, con longitudes de cavidad de 5 y 6,5 mm, respectivamente. En campos msr de área $\leq 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$, el TRS 483 recomienda utilizar cámaras de ionización pequeñas. En la Tabla 4 se consolidan la información sobre las características de algunas cámaras de ionización recomendadas en.

Tabla 4. Características de las cámaras de ionización recomendadas en el TRS 483 para dosimetría de referencia de campos msr $< 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$. Excepto la NE 2571 que en el TRS 483 se recomienda para campos $> 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$. Tomado de (IAEA-AAPM, 2017).

Tipo de cámara de ionización	Volumen de la cavidad (cm^3)	Longitud de la cavidad (mm)	Radio de la cavidad	Material de la pared	Espesor de la pared (g/cm^3)	Material del electrodo central	Impermeable
NE 2571 Farmer	0.6	24.0	3.2	Grafito	0.065	Aluminio	Y
IBA CC13	0.13	5.8	3.0	C-552	0.070	C-552	Y
PTW 31010 Semiflex	0.125	6.5	2.8	PMMA	0.078	Aluminio	Y
IBA CC04	0.04	3.6	2.0	C-552	0.070	C-552	Y
PTW 31016 PinPoint 3D	0.016	2.9	1.45	PMMA	0.085	Aluminio	Y

Para la dosimetría de referencia el TRS 483 recomienda que se garantice que los bordes exteriores del volumen del detector estén al menos a una distancia r_{LCPE} de los bordes del campo (IAEA-AAPM, 2017). En este protocolo se considera un campo de $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$ y, a partir de este, se hace una extensión hacia campos pequeños introduciendo el concepto de un campo msr. Cuando en el LINAC no se pueda establecer el campo de referencia convencional de $10 \text{ cm} \times 10 \text{ cm}$, se debe configurar el tamaño de campo msr. Las dimensiones del campo msr deben ser lo más cercanas posible a las del campo de referencia convencional y extenderse al menos una distancia

r_{LCPE} (lateral charged particle equilibrium range) más allá de los límites exteriores de la cámara de ionización de referencia (IAEA-AAPM, 2017). El r_{LCPE} permite establecer la relación entre el tamaño del campo y el tamaño mínimo del detector para el que existen condiciones de LCPE. Además, como se cita en el TRS 483 (IAEA-AAPM, 2017) a partir de simulaciones Monte Carlo de dosis absorbida en agua y kerma en agua se ha cuantificado que el r_{LCPE} depende de la calidad del haz y permite distinguir un campo pequeño respecto a un campo convencional. r_{LCPE} se obtuvo como el radio mínimo de un campo circular para el cual la dosis absorbida al agua en el centro del campo está relacionada por un factor constante con el kerma de agua.

En la práctica, el r_{LCPE} se determina a partir del $TPR_{20,10}(10)$:

$$r_{LCPE} = 8.369 \times TPR_{20,10}(10) - 4.382 \quad (5.1)$$

El punto de referencia de la cámara de ionización se ubica en el eje de la cámara, en el centro del volumen de la cavidad, en la profundidad de referencia z_{ref} en el maniquí de agua. En la práctica, se debe evaluar y corregir las corrientes de fuga, cantidades de influencia, tales como temperatura, presión atmosférica, humedad, efectos de polaridad y recombinación. En la Tabla 5 se muestran las condiciones de referencia para la determinación de la dosis absorbida.

Tabla 5. Condiciones de referencia para la determinación de dosis absorbida en agua en un haz de fotones de alta energía. Tomado de IAEA-AAPM, 2017).

Cantidad de influencia	Valor o característica de referencia
Material del maniquí	Agua
Forma del maniquí y tamaño	Por lo menos 30 cm x 30 cm x 30 cm
Tipo de cámara	Cilíndrica
Profundidad de medida (z_{ref})	10 g/cm ²
Posición o punto de referencia de la cámara	En el eje central en el centro del volumen de la cavidad
SSD/SAD	100 cm o lo más cercano posible. Si se utiliza configuración isocéntrica, la distancia fuente-eje del acelerador, de 100 cm
Tamaño de campo	10 cm x 10 cm o tamaño del campo msr

Determinación de la dosis absorbida en haces FFF

De acuerdo con el TRS 483, el procedimiento para determinar la dosis absorbida $D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}}$ en un maniquí de agua para un campo de referencia de 10 cm x10 cm, f_{msr} , a una profundidad de referencia, z_{ref} , en una calidad de haz, Q_{msr} , en haces FFF es similar al que se realiza en haces FF:

$$D_{w,Q_{msr}}^{f_{msr}} = M_{Q_{msr}}^{f_{msr}} N_{D,w,Q_0}^{f_{ref}} k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}} \quad (5.2)$$

La diferencia en el proceso está en el factor de corrección de calidad del haz, $k_{Q_{msr},Q_0}^{f_{msr},f_{ref}}$ debido al cambio de espectro en haces FFF. En la Tabla 6 se muestran dos ejemplos, tomados del TRS 483 para LINAC FFF.

Tabla 6. Datos del factor de corrección de calidad del haz para el campo de referencia convencional 10 cm x10 cm, para cámara de ionización de referencia en LINAC FFF, en función del índice de calidad del haz $TPR_{20,10}(10)$

Cámara de ionización	$TPR_{20,10}(10)$	0.63	0.66	0.69	0.72	0.75
NE 2571 Farmer		0.996	0.995	0.993	0.990	0.985
PTW 31010 Semiflex		0.995	0.993	0.990	0.985	0.978

5.4.4. Dosimetría relativa

Dada la importancia de los factores de campo, los perfiles para determinar el tamaño de campo y las correcciones del volumen promedio que exige la dosimetría de campos pequeños, el TRS 483 recomienda el uso de dos o preferiblemente tres tipos de detectores, de tal forma que la redundancia en los resultados pueda proporcionar un grado de confianza y seguridad en la recolección de datos que indique que no se están cometiendo errores significativos de dosimetría s (IAEA-AAPM, 2017). Una opción es utilizar una cámara de ionización pequeña, una película radiocrómica y un diodo sin blindaje. Otra posibilidad, el uso de un detector de diamante, cámara de ionización líquida y un centellador orgánico.

Los factores de campo se derivan de una relación de lecturas del detector, esto es:

$$\Omega_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} = \frac{M_{Q_{clin}}^{f_{clin}}}{M_{Q_{msr}}^{f_{msr}}} k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}} \quad (5.3)$$

donde, $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ es el factor de corrección del campo, que puede determinarse como un valor medido directamente, un valor genérico experimental o un valor genérico calculado por Monte Carlo.

Tabla 7. Factores de corrección de campo para campos pequeños en haces de 6 MV FFF y 10 MV FFF a partir del tamaño de campo del cuadrado equivalente. Tomado de IAEA-AAPM, 2017)

Detector		Tamaño de campo del cuadrado equivalente (cm)												
		8	6	4	3	2.5	2	1.5	1.2	1	0.8	0.6	0.5	0.4
6 MV FFF	IBA CC13	1.000	1.000	1.000	1.001	1.002	1.009	1.030	-	-	-	-	-	-
	PTW 31010 Semiflex	1.000	1.000	1.000	1.001	1.002	1.008	1.025	-	-	-	-	-	-
	IBA CC04	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.002	1.009	1.022	1.041	-	-	-	-
	PTW 31016 PinPoint 3D	1.000	1.000	1.000	1.001	1.001	1.004	1.013	1.025	1.039	-	-	-	-
	PTW 60019 Diamante	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.997	0.993	0.989	0.984	0.977	0.968	0.962	0.955
10 MV FFF	IBA CC13	1.000	1.000	1.000	1.001	1.002	1.009	1.030	-	-	-	-	-	-
	PTW 31010 Semiflex	1.000	1.000	1.000	1.001	1.002	1.008	1.025	-	-	-	-	-	-
	IBA CC04	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.002	1.009	1.022	1.041	-	-	-	-
	PTW 31016 PinPoint 3D	1.000	1.000	1.000	1.001	1.001	1.004	1.013	1.0025	1.039	-	-	-	-
	PTW 60019 Diamante	1.000	1.000	1.000	1.000	0.999	0.997	0.993	0.989	0.984	0.977	0.968	0.962	0.955

El factor de campo relaciona la dosis absorbida en agua de un campo clínico f_{clin} con la de un campo de referencia, f_{msr} o f_{ref} . En consecuencia, se deriva de una relación medida de lecturas del detector multiplicada por una corrección adecuada que convierte la relación de lecturas medidas en una relación de valores de dosis absorbida al agua. Los datos asociados a $k_{Q_{clin}, Q_{msr}}^{f_{clin}, f_{msr}}$ en función del tamaño del campo, de distintos detectores se muestran en la Tabla 7 tomada el TRS 483 para diferentes detectores.

6. Consideraciones radiobiológicas para el uso de haces FFF

6.1. Problemática de la eficacia biológica relativa

Como los aceleradores lineales FFF permiten un aumento en la tasa de dosis de rayos X en un factor de 2-6 en comparación con los haces FF (King *et al.*, 2013), es necesario aclarar si ese incremento produce efectos en la respuesta celular.

Las tasas de dosis para haces FF son $\sim 3-6$ Gy / min y para haces FFF de $\sim 15-30$ Gy / min y son dadas en pulsos de ~ 2 μ s con tasas de dosis instantáneas en d_{max} de aproximadamente 1.7×10^2 Gy/s para haces FF y $\sim 7 \times 10^2$ Gy/s para FFF según (Xiao *et al.*, 2015).

En la medida que la energía de lo haces FFF es más baja, la energía cinética de los electrones disminuye, lo cual podría causar más daño biológico, es decir, proporcionarían una mayor eficacia biológica relativa (RBE, Relative Biological Effectiveness) (Dubois *et al.*, 2015). La capacidad de un tipo de radiación para producir daño biológico aumenta a medida que aumenta la transferencia lineal de energía (LET, Linear Energy Transfer).

La RBE cuantifica la radiotoxicidad de un tipo y calidad haz. Se define como el cociente entre la dosis absorbida necesaria para producir un determinado efecto utilizando una calidad de radiación que consideramos de referencia (y que es actualmente la de RX de 250 keV) y la dosis absorbida necesaria para producir ese mismo nivel de efecto con la calidad de radiación considerada (Guerrero *et al.*, 2016).

$$RBE(Q) = \frac{D_{RX(250keV)}}{D_Q} \quad (6.1)$$

La RBE depende del efecto considerado, y no solo del tipo de efecto (muerte, carcinogénesis, número de aberraciones cromosómicas, etc.) sino también del nivel de efecto, pues la forma de la curva de respuesta frente a la dosis absorbida varía cuando cambiamos la calidad del haz (Figura 21). Este cambio en la forma de la curva de respuesta significa que las distintas radiaciones producen diferencias en la estructura y reparabilidad del daño producido en el ADN y no solo en su frecuencia de ocurrencia. De la investigación de (Farkas *et al.*, 2020) se concluye que el valor medio de RBE es de 1.11 para haces de 6 MV FFF, de 0,79 - 0,92 para haces de 10 MV FFF y de 0.72 para haces de 10 MV FF, relativo a un haz 6 MV FF. Además, se informa en (Farkas *et al.*, 2020) que el efecto de los haces de 10MVFF y 10 MV FFF es menor que el de 6MV FF.

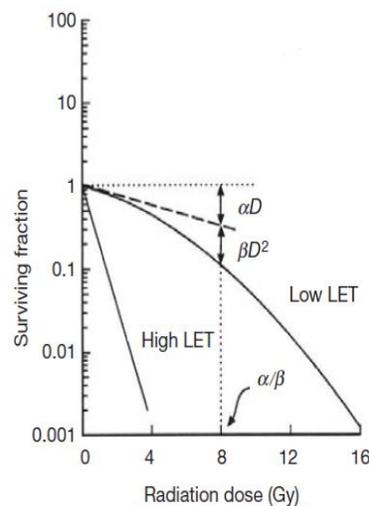


Figura 21 Supervivencia celular de una estirpe celular para radiación de alta LET (alta densidad de ionización) y baja LET (baja densidad de ionización). Tomado de (Andreo *et al.*, 2017).

En el mismo sentido, el trabajo de Dubois (Dubois *et al.*, 2015) cita que los haces de mayor tasa de dosis instantánea reducen la supervivencia celular clonogénica en algunos estudios, mientras que no se observaron diferencias en otros. Por tanto, se percibe que persisten discrepancias entre los estudios que estudiaron diferentes líneas celulares y configuraciones experimentales.

6.2. Problemática del incremento de tasa de dosis

Los tratamientos en radioterapia administrados con haces FFF presentan ventajas con relación a los haces convencionales FF debido al aumento en la tasa de dosis, calidad del haz y forma del espectro; los fotones con menor energía son más efectivos biológicamente porque tienen un valor de transferencia de energía lineal más alto (Farkas *et al.* 2019).

Se informa en el trabajo de (Dubois *et al.*, 2015) que hay más daño residual en el ADN después de la irradiación a tasa de dosis alta en células con reparación insuficiente, con alta concentración de oxígeno. Las tasas de dosis usadas en el experimento con haces FF fueron de 4 Gy/min mientras que para haces FFF fue de 24 Gy/min en líneas celulares tumorales y normales. La frecuencia de repetición de pulso (PRF) difería, mientras que la DPP de 0.13 cGy/pulso se mantuvo constante, lo que resultó en un tiempo de entrega más corto para haces FFF (Dubois *et al.*, 2015). Se concluye que el uso de los haces FFF en la administración de dosis clínicamente relevantes es segura y se pueden aplicar en la práctica clínica de rutina.

En el trabajo de (King *et al.*, 2013) se reporta el impacto radiobiológico del aumento de las tasas de dosis en haces FFF (Tabla 8), en líneas celulares de cáncer de próstata (DU-145) y pulmón de células no pequeñas (H460) con métodos in vitro, con haces 6MV FF y 6 MV FFF. La fluencia de fotones, para un caso, del haz FFF se modificó utilizando un compensador de nylon de diseño personalizado que consistía en un objeto en forma de cúpula de altura 3.25 cm y diámetro base 8.5 cm para producir un perfil de dosis similar al haz FF en la superficie celular, a una tasa de dosis instantánea más alta.

Tabla 8. Tasa de dosis promedio e instantánea para las variables de configuración y tasa de dosis. Tomado de (King *et al.*, 2013).

Modality	Nominal dose-rate (MU min ⁻¹)	Pulse repetition rate (Hz)	Average dose-rate @ cell monolayer (Gy min ⁻¹)	Instantaneous dose-rate @ cell monolayer (Gy min ⁻¹)	Time to deliver 4 Gy (min)
6X	400	240	3.23	2688.2	1.24
6FFF	400	103	3.23	6272.4	1.24
6FFF	1400	360	11.29	6272.4	0.35

El trabajo de (King *et al.*, 2013) consistió en aumentar la tasa de dosis instantánea a través de la eliminación del filtro aplanador para estudiar el efecto del aumento de la tasa de dosis instantánea en las líneas celulares DU145 y H460 utilizando haces de 6 FFF y 6X convencional con una tasa de dosis de 400 UM/min. Para este caso, el incremento en la tasa de dosis se logró mediante la reducción de la frecuencia de repetición de pulso (PRF) del haz 6 FFF. También se realizaron estudios por (King *et al.*, 2013) con una PRF máxima del haz 6 FFF con tasas de dosis de 400 UM/min y 1400 UM/min y se compararon con los resultados de 6 FFF utilizando el PRF más bajo, para determinar si la reducción en el tiempo de administración del tratamiento tenía alguna consecuencia radiobiológica.

Las fracciones de supervivencia se calcularon como el número de colonias contadas en matraces irradiados, normalizadas a la eficiencia de la siembra en placa (PE) de control que no han sido irradiadas. PE permite determinar el número de colonias que se originan a partir de una célula individual y realizar pruebas de toxicidad. Además, se emplearon pruebas F, para determinar el significado estadístico de cualquier diferencia observada entre los ajustes para las dos variables de tasa de dosis. Por lo tanto, en ambas líneas celulares, se realizó una prueba de significancia (p) con límites son 0 y 1. La prueba p, es una prueba que permite determinar la fiabilidad del estudio y la relevancia clínica de los resultados en las líneas celulares DU145 y H460. En este caso, las diferencias en las tendencias calculadas eran insignificantes cuando $p > 0.500$ para dos tasas de dosis instantáneas de 6X y 6FFF (ver Tabla 9).

Tabla 9. Resumen del análisis estadístico para células irradiadas con diferente tasa de dosis instantánea en haces de 6MV FF y 6 MV FFF. Tomado de (King et al., 2013).

Cell line	F	Significance
DU145	0.5649	$p = 0.747$
H460	0.9924	$p = 0.528$

La fracción de supervivencia en DU145, tanto para tasa de dosis de 400 UM/min como 1400 UM/min es aproximadamente igual y ligeramente menor respecto a haces 6X. En cuanto a H460 hay un comportamiento bastante aproximado para los haces 6X y 6 FFF, cuando en valor de dosis es ≤ 4 Gy. Sin embargo, en la medida que la dosis aumenta, hay una diferencia mayor entre haces con tasas de dosis de 1400 UM/min 6 FFF, 6X y 6FF (tasa de dosis 400 UM/min).

De acuerdo con los resultados de (King et al., 2013), en ambas líneas celulares no se observó diferencia significativa entre las respuestas celulares para las dos tasas de dosis promedio con $p > 0.750$ (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados del análisis estadístico de las tendencias observadas para células tratadas con haces 6 MV FFF con diferentes tasas de dosis promedio/ tiempo de administración. Tomado de (King et al., 2013).

Cell line	F	Significance
DU145	0.0003	$p = 1.000$
H460	0.4946	$p = 0.790$

En la Figura 22, los resultados del trabajo de (King *et al.*, 2013) muestran la supervivencia celular después de la exposición con haces FF y FFF de 6 MV con diferentes tasas de dosis medias o instantáneas para líneas celulares de cáncer de próstata (DU145) y cáncer de pulmón de célula no pequeña (H460).

Estos resultados, según (King *et al.*, 2013) no se ajustan a los hallazgos de (Lohse *et al.*, 2011) que se hicieron en las mismas condiciones, con la diferencia de que utilizaron un rango de dosis absorbidas de hasta 20 Gy y no de 8 Gy (King *et al.*, 2013). Debido a la baja probabilidad de supervivencia celular que ocurre después de la administración de dosis de radiación superiores a 10 Gy. En el trabajo de (King *et al.*, 2013) se limitó la dosis máxima a 8 Gy para mantener estadísticas de conteo adecuadas.

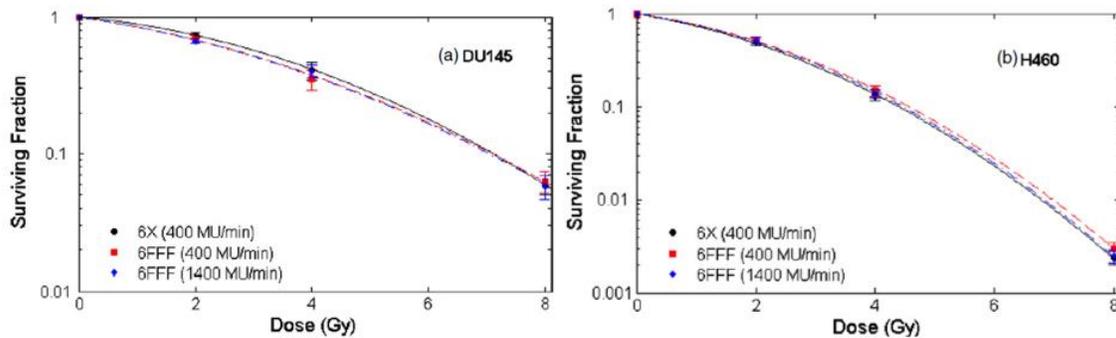


Figura 22. Supervivencia celular después de la exposición con haces FF y FFF de 6 MV con diferentes tasas de dosis medias o instantáneas para líneas celulares de cáncer de próstata (DU145) y cáncer de pulmón de célula no pequeña (H460). Tomado de (King *et al.*, 2013)

7. Experiencia publicada del uso de haces FFF en clínica

7.1. Radioterapia en cabeza y cuello con FFF

De acuerdo con el trabajo de (Stevens *et al.*, 2011), tumores de cabeza y cuello se pueden beneficiar debido a que la profundidad de dosis máxima de un haz 4 MV FFF es menor respecto a un haz convencional con la misma energía nominal, en el caso donde los volúmenes a tratar se encuentran cerca de las cavidades aéreas. Los haces hemibloqueados dan como resultado un perfil de dosis con un "efecto eficaz" que, consecuentemente, no requiere cuña, con lo cual se reduce el tiempo de encendido y la dispersión fuera del campo (Stevens *et al.*, 2011).

Para el caso de cáncer de laringe en el cual tradicionalmente se usan 2 campos paralelos opuestos con haces FF, se usan cuñas para compensar la inhomogeneidad del cuello. Sin embargo, (Stevens *et al*, 2011) en su trabajo reportan que los tratamientos de laringe se pueden hacer de manera similar a haces FF con haces FFF sin la necesidad de cuñas. En particular, con un haz 4 MV, la región de acumulación superficial asegura una buena cobertura de dosis cerca de la superficie del paciente. La comparación de las distribuciones de dosis en la Figura 23 muestra que se logra una cobertura de isodosis casi idéntica cuando se reemplazan los haces con cuña estándar por haces FFF abiertos (Stevens *et al*, 2011).

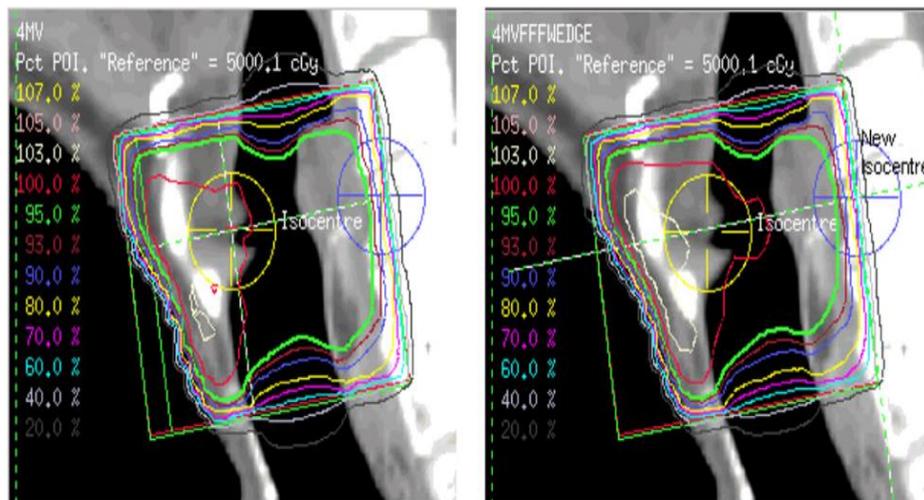


Figura 23. Comparación de distribución de dosis para un tumor de laringe, tratado con campos estándares con cuña (izquierda) y campos FFF abiertos (derecha). Tomado de (Stevens *et al*, 2011).

En su trabajo (Stevens *et al*, 2011) incluyeron, además, la técnica VMAT en tratamientos de laringe, pulmón, mama y pared torácica.

7.2. Radioterapia en tórax con FFF

La calidad del haz 4 MV FFF se modifica y a su vez la región de acumulación es más superficial con relación a un haz FF convencional, por tanto, (Stevens *et al*, 2011) reportan que haces de 4 MV FFF podrían ayudar a lograr una cobertura de dosis mejorada de los tumores de pulmón, particularmente aquellos ubicados sobre la región central del pulmón, lejos del tejido de la región del mediastino (ver Figura 24). Los tratamientos en pulmón, en particular, se benefician de las altas tasas de dosis registradas en haces FFF, lo que resulta en tiempos de tratamiento más cortos (Stevens *et al*, 2011).

El trabajo de (Stevens *et al*, 2011) demuestra la viabilidad clínica de un haz 4 MV FFF con un LINAC de Elekta para demostrar las ventajas de los haces FFF respecto a los haces 6 MVFF a partir de la cobertura mejorada en interfaz aire/tejido en volúmenes. Las tasas de dosis registradas fueron de 800 MU/min en FFF en comparación con 320 MU/min FF, ambas en campos abiertos (con MLC hasta 21 cm x 16 cm) y dispersión del cabezal menor en haces FFF de acuerdo con las mediciones de los factores de campo. En planes de tratamiento con un haz FFF, ese trabajo muestra que se pueden lograr perfiles de isodosis equivalentes (y en algunos casos mejorados) para volúmenes pequeños de tratamiento de pulmón y laringe en relación con tratamientos con haces 4 MV FF. Además, los tratamientos de FFF con cuñas podrían replicarse utilizando campos abiertos junto con una técnica de cuña efectiva, con campos FFF hemibloqueados y un cambio de isocentro.

En ese mismo trabajo Stevens usa haces FFF ubicando el isocentro fuera del volumen blanco para crear una "cuña efectiva", demostrando su potencial, y produciendo distribuciones de dosis uniformes (Figura 24).

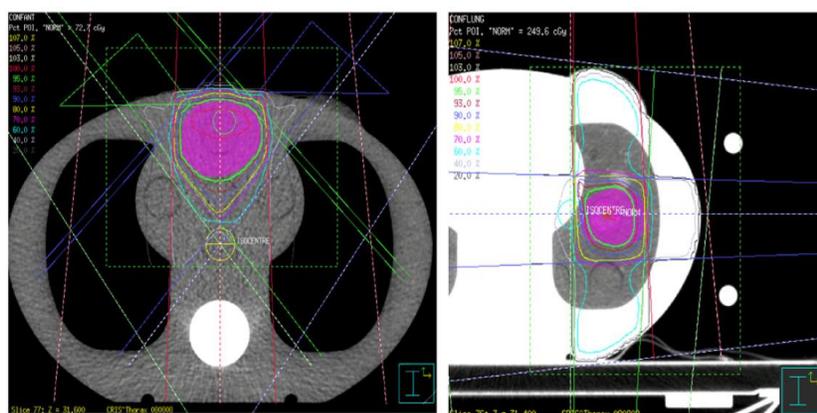


Figura 24. Plan de tratamiento para un volumen de tejido blando anterior en un maniquí de tórax. (b) Plan de tratamiento para un volumen pulmonar. Tomado de (Stevens *et al*, 2011).

(Stevens *et al*, 2011) realizaron una comparación entre un plan de tratamiento en pulmón estándar con un haz de 4 MV FF con cuña y un plan de tratamiento con un haz 4 MVFFF con isocentro modificado y sin cuña, para un PTV de tamaño mediano. Consecuentemente, reportaron que con el isocentro colocado dentro del PTV la distribución mostraba más puntos calientes que el caso en que se modifica la ubicación del isocentro a la periferia del PTV (ver Figura 25). Los campos anterior y posterior están hemibloqueados por el colimador para permitir la caída de la fluencia de modo que el haz FFF funciona como una cuña efectiva para compensar la atenuación de haz lateral izquierdo.

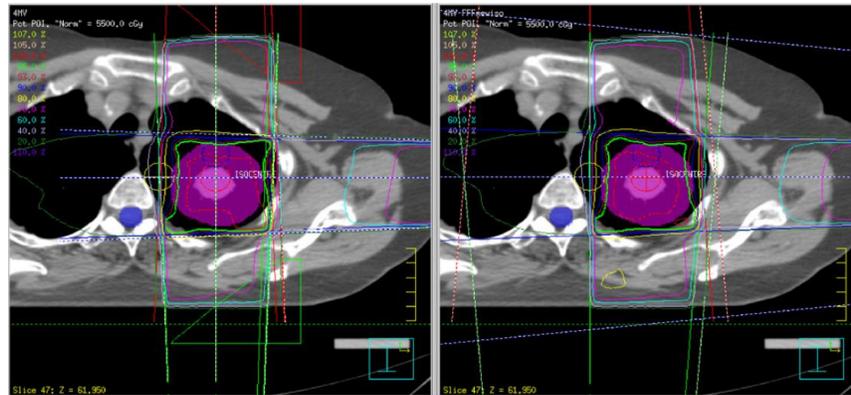


Figura 25 Distribución de dosis para un PTV de pulmón de tamaño mediano que compara campos con cuña estándar (izquierda) y campos FFF abiertos (derecha). Los campos anterior y posterior están hemibloqueados para permitir la caída de la fluencia de modo que el haz FFF funciona como una cuña efectiva para compensar la atenuación de haz lateral izquierdo. Para PTV de tamaño pequeño a mediano, se pueden crear distribuciones de dosis de calidad similar y con haces FFF se puede ajustar el ángulo de la cuña eligiendo la ubicación del isocentro. Tomado de (Stevens et al, 2011).

En la medida que el PTV aumenta de tamaño, resulta difícil obtener una cobertura adecuada con haces FFF. Se puede lograr una cobertura satisfactoria en los sectores centrales de la PTV (Stevens et al, 2011) y los planes generalmente tienden a dejar frías algunas regiones periféricas (ver Figura 26).

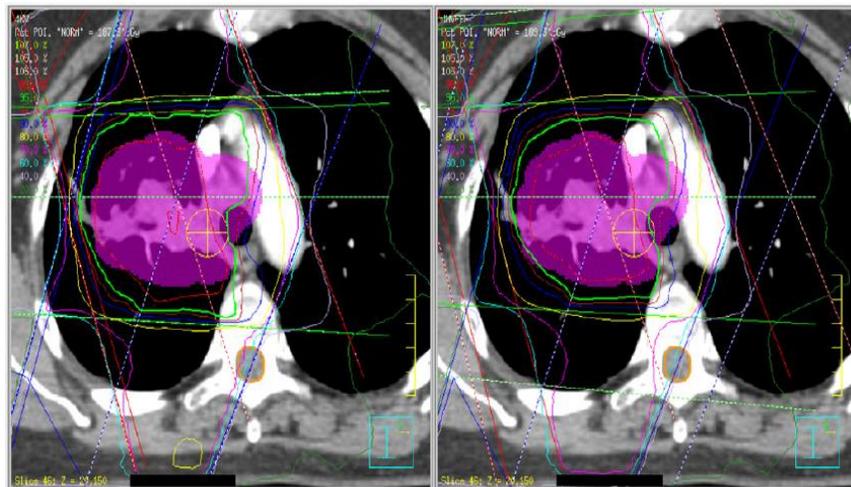


Figura 26. Distribuciones de dosis para un caso de pulmón, PTV de tamaño grande comparando campos con cuña estándar (izquierda) y campos abiertos FFF (derecha). Tomado de (Stevens et al, 2011).

Se menciona en (Stevens et al, 2011) que los haces FFF hemibloqueados podrían usarse para producir distribuciones similares al caso en que se usa cuña, refiriéndose a los tratamientos en seno. En tratamientos convencionales comúnmente se obtiene una región más fría, sobre la región central del seno, con puntos calientes de dosis sobre la periferia.

La disposición típica del haz tangencial para los tratamientos mamarios, con bordes posteriores alineados para evitar la divergencia en el pulmón, a menudo da como resultado una región central "fría" con puntos "calientes" producidos en la periferia del tejido mamario (Stevens *et al.*, 2011). Frente a esto según Steven y colaboradores, la forma del perfil FFF tiene potencial para compensar las regiones centrales que recibirían una dosis insuficiente y replicar un perfil de isodosis con cuña sin necesidad de una cuña física. El tratamiento se administra a una tasa de dosis aumentada para reducir el tiempo de tratamiento y para reducir el efecto de cualquier movimiento del paciente.

En el plan de tratamiento, la configuración del haz FFF hemibloqueado, permite crear un efecto de cuña a través del seno para los campos abiertos de FFF. Los puntos calientes se reducen en las regiones periféricas hasta en un 2% (Figura 27). A pesar de esto, la caída de la dosis superior e inferior fue demasiado grande para proporcionar una cobertura adecuada en los largos campos de tratamiento.

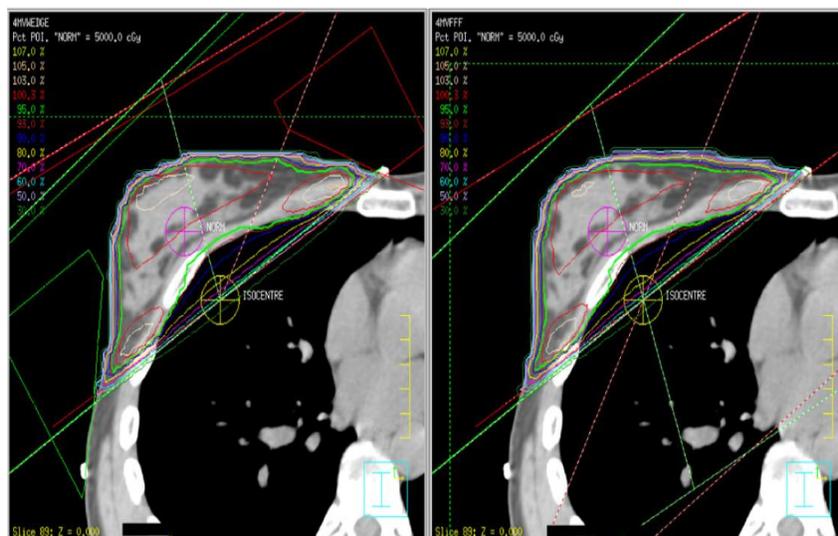


Figura 27. Comparación de distribución de dosis para una paciente de mama. Campos con cuña estándar (izquierda) y campos abiertos de FFF (derecha). Tomado de (Stevens *et al.*, 2011).

Para técnica VMAT, se reporta en el trabajo de (Stevens *et al.*, 2011) que se mantiene la tendencia a que los planes estén ligeramente calientes en el centro del PTV en los casos pulmonares, con la baja densidad del pulmón circundante aumentando el efecto del perfil de haz máximo (Figura 28). En el estudio para la técnica VMAT los planes tardaron 1 min 45s en pulmón, 1 min 45 s en mama y 1 min 40 s en laringe, en administrarse. La tasa de dosis máxima fue 700 MU/min por arco, pero la mayoría de las veces la tasa de dosis es menor que esto, debido a la necesidad de permitir que el MLC tenga el tiempo para moverse (Stevens *et al.*, 2011).

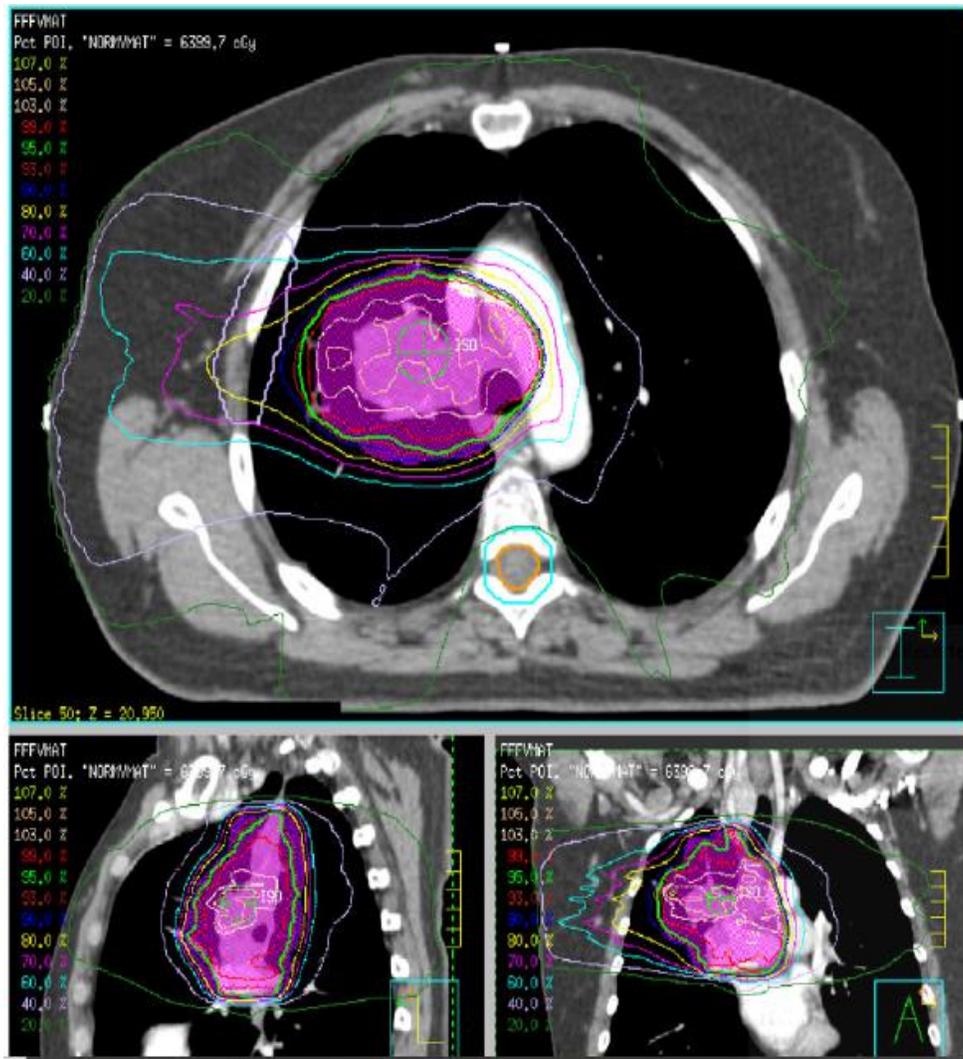


Figura 28. Distribución de dosis para uno de los casos pulmonares en técnica VMAT con haces FFF. Tomado de (Stevens et al, 2011). Las distribuciones de dosis producidas por la modalidad VMAT en los volúmenes del maniquí se muestran en la Figura 29. El plan de verificación del maniquí para el volumen de tejido blando requiere 1 minuto 40 s para entrega de la dosis y el plan para el volumen pulmonar requiere 2 minutos. El acuerdo entre la dosis medida y la calculada por el TPS se muestra, encontrada en el trabajo de (Stevens et al, 2011), se presenta en la Tabla 11.

Tabla 11. Estadísticas de verificación para casos de maniquí. Tomado de (Stevens et al, 2011).

Plan	Measured dose (cGy)	TPS calculated dose (cGy)	% Difference
Soft tissue volume	201.4	201.6	+0.1%
Lung volume	214.5	204.6	-4.6%

La dosis medida para el volumen del tejido blando concuerda, aproximadamente, con la dosis planificada. Sin embargo, se observa una mayor discrepancia para el volumen pulmonar.

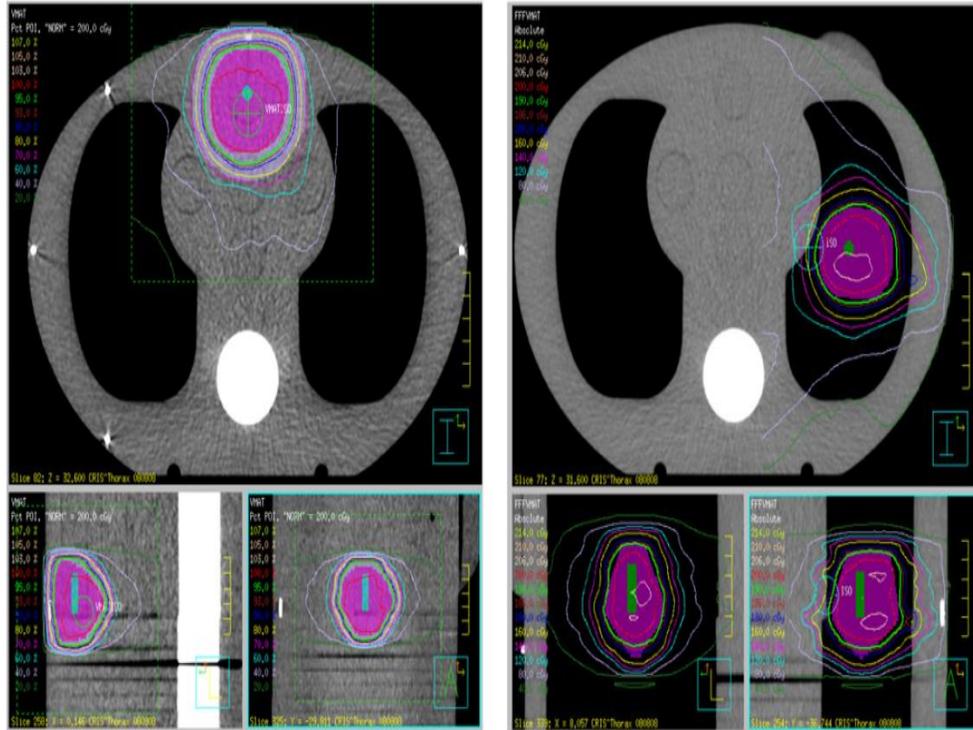


Figura 29. Distribuciones de dosis producidas con técnica VMAT y haces FFF en los volúmenes del maniqué: (a) volumen de tejidos blandos y (b) volumen pulmonar. Tomado de (Stevens *et al.*, 2011).

Se cita en (Stevens *et al.*, 2011) que la dosis en el campo se sobreestima ligeramente en regiones poco profundas y se subestima a 20 cm de profundidad, donde existe un error aproximado del 5%.

El trabajo de (Pokhrel *et al.*, 2019) se cuantificaron las diferencias dosimétricas para la técnica VMAT en tratamientos de pulmón con dosis única de 30 Gy. El diámetro de los volúmenes fue de 2 cm – 4.2 cm. Consideró la densidad pulmonar ipsilateral (0.14 g/cm^3 y 0.34 g/cm^3 en promedio) y la ubicación del blanco como factores influyentes en los planes de tratamiento y los parámetros de administración del tratamiento para SBRT con VMAT FFF (se evaluaron las UM, el factor de modulación del haz (MF) y el tiempo de activación del haz (BOT). Se comparó con haces convencionales 6 MV FF.

En cuanto a cobertura de volumen, los haces FFF mostraron una mejor conformidad del volumen blanco y una dosis más baja al OAR. Además, el tiempo de activación del haz se redujo en un factor de 2.3 con haces FFF en comparación con los haces FF. Se cita en (Pokhrel *et al.*, 2019) que la mayoría de los estudios mostraron una cobertura del volumen blanco similar y diferencias de dosis clínicamente insignificantes para los órganos en riesgo (OAR) para ambos tipos de haces, sin embargo, los haces FFF resultaron en tiempos de tratamiento más cortos.

En el mismo trabajo, se observaron diferencias dosimétricas importantes en los valores de caída de dosis intermedia y puntos calientes (heterogeneidad tumoral) entre planes con haces 6X FFF y 6X-FF. Además, las diferencias de dosis absolutas en OAR fueron de hasta 1Gy con los planes 6X-FF respecto a los planes con haces 6X-FFF; las diferencias de dosis del OAR entre ambos tipos de haz mostraron ser clínicamente insignificantes. La diferencia en el tiempo de entrega del tratamiento mejoró en un factor de 2.5 con los planes 6X-FF (17.65 min) frente a los planes 6X-FFF (7.21 min). Los perfiles de dosis en función de la distancia a través de la posición del isocentro dentro de D_{2cm} (que representa la dosis máxima en cualquier punto a 2 cm del margen del PTV y corresponde al 50 % - 70% de la dosis máxima) para los pacientes, fueron determinados por (Pokhrel *et al.*, 2019), con la densidad pulmonar ipsilateral promedio más baja. La Figura 30 muestra la comparación entre los planes 6X FF y 6X FFF, mostrando que las distribuciones de dosis dependen en gran medida de la densidad pulmonar (Pokhrel *et al.*, 2019).

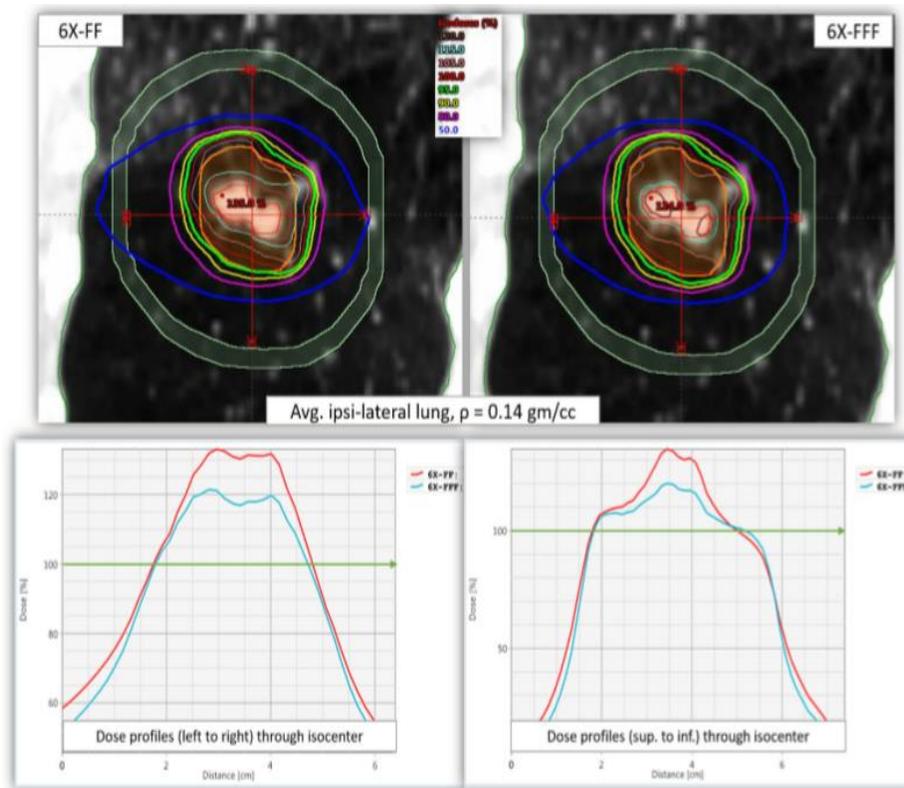


Figura 30. Distribuciones de isodosis de los planes 6MV FF (superior izquierda) y 6MV FFF (superior derecha) en plano coronal y perfiles de dosis radial correspondientes a través del isocentro, dentro de D_{2cm} . Las líneas verdes en cada gráfico muestran que ambos planes se normalizaron para que el 95% del blanco recibiera el 100% de la dosis prescrita. Para una cobertura del volumen blanco idéntica, la ITV y la caída de la dosis fuera del campo de dosis intermedia y dosis a los OAR) fueron mayores con haces 6X-FF. Tomado de (Pokhrel *et al.*, 2019).

Las distribuciones de dosis con haces 6X-FFF se debieron a su perfil de haz único, espectro de energía más suave y características más pequeñas de dispersión y fuga fuera del campo en comparación con los haces tradicionales 6X-FF. Este efecto fue mucho más prominente para los tumores ubicados en la región central del tejido pulmonar y aumentó en función de la densidad pulmonar ipsilateral más baja como se muestra en la Figura 30. Sin embargo, se observaron diferencias insignificantes entre las distribuciones de dosis de 6X-FFF y 6X-FF (ver Figura 31). Este caso mostró la densidad pulmonar ipsilateral promedio más alta (0.34 g/cm^3) y un tumor ubicado adyacente a la pared torácica, lo que sugirió que los haces tradicionales de 6X-FF proporcionaron un resultado dosimétrico similar.

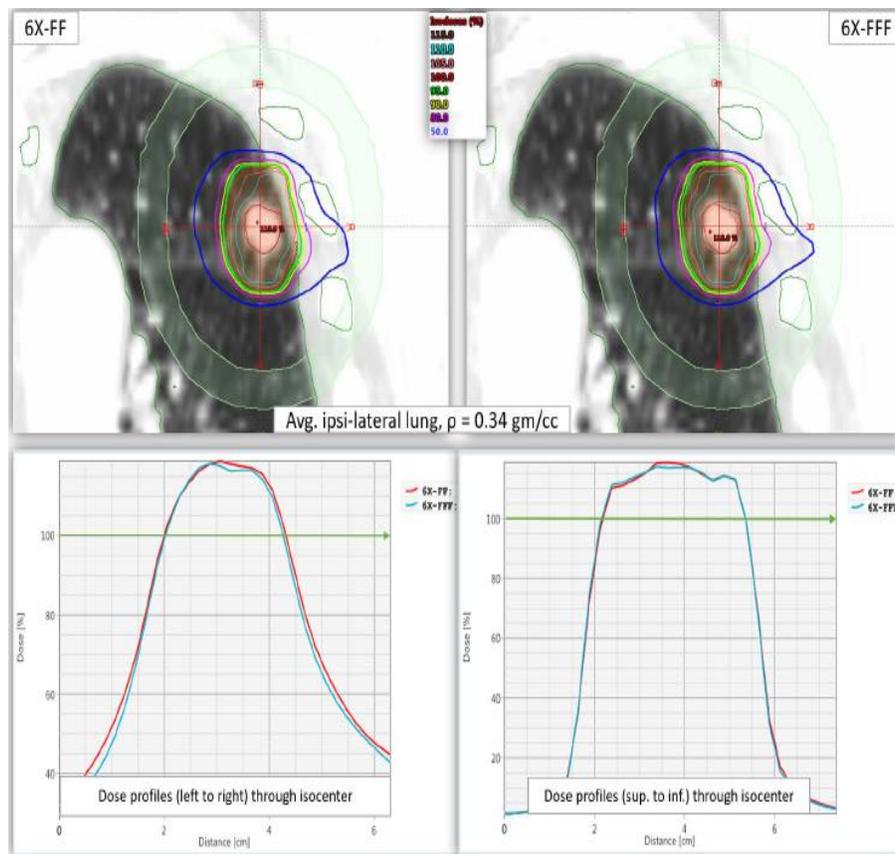


Figura 31. Distribuciones de dosis de 6MV FF (superior izquierda) y 6MV FFF (superior derecha) en planos coronales para en caso donde la densidad pulmonar ipsilateral media es más alta de $0,34 \text{ g/cm}^3$. El PTV medía 11.0 cm^3 y estaba ubicado en el pulmón medio izquierdo adyacente a la pared torácica. Se muestran costillas, contorno pulmonar normal y anillo $D_{2\text{cm}}$. Perfiles de dosis de izquierda a derecha (inferior izquierda) y perfiles de dosis en dirección superior a inferior (dentro de $D_{2\text{cm}}$). Las líneas verdes en cada gráfico muestran que ambos planes se normalizaron de manera que el 95% de la cobertura objetivo recibió el 100% de la dosis prescrita. Tomado de (Pokhrel et al., 2019).

Se observó que las diferencias de dosis volumétrica para el corazón, el esófago y arcos costales fueron estadísticamente significativas (ver valores P en la Tabla 12) entre los dos planes. En general, las dosis con los planes 6X-FF fueron mayores en 1 a 15% para la mayoría de los órganos críticos, lo que sugiere que los valores promedio de las diferencias de dosis absolutas podrían ser mayores (Pokhrel *et al.*, 2019).

Tabla 12. Estadísticas de dosis promedio para planes VMAT de 6X FFF y 6X FF para los 13 pacientes de SBRT de pulmón. Tomado de (Stevens *et al.*, 2011)

Dose to OAR	Parameters	6X-FF	6X-FFF	P-value
Spinal cord (Gy)	D _{max}	3.5 ± 2.6 (0.2-8.6)	3.4 ± 2.5 (0.1-7.8)	n. s.
	D _{0.35cc}	3.2 ± 2.3 (0.1-7.6)	3.1 ± 2.3 (0.1- 6.9)	n. s.
Heart/pericardium (Gy)	D _{max}	7.9 ± 4.8 (0.2-18.0)	7.7 ± 4.6 (0.1-17.6)	n. s.
	D _{15cc}	3.8 ± 2.4 (0.1-9.3)	3.7 ± 2.3 (0.1-9.0)	P = 0.02
Esophagus (Gy)	D _{max}	4.0 ± 2.0 (0.2-7.0)	3.7 ± 1.9 (0.2-6.7)	P = 0.01
	D _{3cc}	2.3 ± 1.5 (0.1-4.7)	2.1 ± 1.4 (0.1-4.5)	P = 0.04
Ribs (Gy)	D _{max}	22.2 ± 6.8 (12.6-31.7)	21.6 ± 6.8 (11.4-31.5)	P = 0.001
	D _{1cc}	16.9 ± 4.4 (10.0-24.3)	16.5 ± 4.3 (9.4-24.0)	P = 0.01
Skin (Gy)	D _{max}	8.9 ± 3.0 (4.5-15.2)	9.0 ± 2.6 (5.5-14.5)	n. s.
	D _{10cc}	4.7 ± 1.7 (2.8-7.2)	4.7 ± 1.6 (2.9-7.9)	n. s.

n. s., not significant; SBRT, stereotactic body radiation therapy.
The statistical significance at P < 0.05 is bold.

8. Análisis y conclusiones

8.1. Aspectos de diseño

El uso de los haces FFF es cada vez más frecuente en tratamientos clínicos con técnicas de intensidad modulada (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy), arcoterapia modulada volumetricamente (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy), radiocirugía estereotáctica (SRS, Stereotactic RadioSurgery) y radiocirugía estereotáctica corporal (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy). En el mundo se percibe un cambio de paradigma, una transición hacia la tecnología FFF. Este cambio implica, aún, que los LINAC estén diseñados en las modalidades FF y FFF.

A partir de lo reportado por (Budgell *et al.*, 2016) en haces FFF se tendría contribución de fotones menores a ≈ 1 MV en el eje central del haz, causando un efecto decreciente hacia el borde del campo y disminución en la calidad del haz. Con la implementación de una lámina (elaborada en, cobre,

nylon o aleación de cobre y zinc) se logra eliminar la contaminación electrónica proveniente del blanco y del colimador primario, de tal manera que la dosis en la superficie del paciente disminuye.

En cuanto a la cámara de ionización hay una diferencia de los haces FFF respecto a los haces FF, relacionada con la posible contaminación electrónica, contribución que no está presente en los haces FF. En trabajos como el de (Georg *et al.*, 2011), se presenta la necesidad de considerar este efecto en el diseño del cabezal: se usaron placas de cobre de 1 o 2 mm para haces de fotones de 6 MV FFF y se recomienda el uso de placas de espesores superiores por razones de seguridad; es decir, que aparte de disminuir la contaminación electrónica, esas placas filtren el haz de electrones para el caso en donde el posicionamiento del blanco falle.

Una cuestión adicional, referente a la cámara de ionización tiene que ver con el tiempo de lectura y la capacidad de lectura según el número de pulsos en cada LINAC FFF.

La reducción de la radiación dispersa que proviene del cabezal del acelerador se puede deducir a partir de la medición de factores de campo, lo que indica numerosas ventajas para los tratamientos clínicos que utilizan técnicas IMRT y conformales.

Sobre el tiempo de encendido del haz, en el trabajo de (Xiao *et al.*, 2015) se menciona que el tiempo de encendido de un haz FF es del orden de 25 s mientras que en haces FFF puede ser de 11s. Esto aumenta la viabilidad y eficiencia de los tratamientos para los que la precisión en la administración de la dosis depende de la respiración. Adicionalmente, esto representa que la vida útil de los componentes del LINAC sea optimizada. Los planes de tratamiento con haces FFF, según (Fu *et al.*, 2004) requieren hasta un 50% menos de tiempo de encendido del haz que los correspondientes tratamientos con un haz FF para IMRT en cabeza y el cuello y la próstata. No obstante, esta reducción no fue significativa con dosis de 2 Gy desde el punto de vista clínico. Para dosis más altas por fracción podría ser clínicamente representativo.

8.2. Aspectos dosimétricos

Las características físicas de los haces FFF tienen consecuencias para la selección del equipo de medición y conducen a diferencias cuantitativas en los datos adquiridos en comparación con un haz FF. Para la selección del tipo de detector se deben considerar los gradientes de dosis de los haces FFF y el aumento en la dosis por pulso que alteran la señal debido a las pérdidas por

recombinación. Los efectos de las dosis por pulso son significativos en la dosimetría absoluta y no en mediciones dosimétricas relativas (Budgell *et al.*, 2016).

En la práctica de radioterapia se realizan de forma rutinaria técnicas de modificación de fluencia en haces FF mediante el colimador multihojas en IMRT, para crear distribuciones de dosis más conformes al volumen blanco con segmentos de campo pequeños. En procedimientos de radiocirugía estereotáctica (SRS), también, se usan haces FF con campos pequeños cercanos al eje del haz, zona en la cual el haz es aproximadamente plano, de tal manera que en haces FFF el filtro aplanador en principio no sería necesario dado que para tamaños de campo menores a 5 cm x 5 cm, según lo reportado por (King *et al.*, 2013) los haces son planos. La oclusión parcial de la fuente junto con la pérdida de LCPE hacen que el factor de campo disminuya y la definición del tamaño de campo, no corresponda con el FWHM que se utiliza en la definición de tamaños de campos convencionales. Consecuentemente, la dosis máxima en el eje central es menor respecto a las definiciones de campo convencionales, por lo tanto, FWHM es más ancho y no corresponde con el tamaño de campo geométrico proyectado por los colimadores, esto representa un ensanchamiento aparente. En el TRS 483 (IAEA-AAPM, 2017) se recomienda el FWHM del perfil del haz lateral como el parámetro que define tamaño de campo y permite la búsqueda de factores de corrección esencial para una dosimetría de campo pequeño precisa a partir de la identificación del cuadrado equivalente de un tamaño de campo de referencia específico de la máquina (msr, machine specific reference) plano que permita establecer una asociación con un haz FFF.

Para dosimetría de referencia de haces FFF (IAEA-AAPM, 2017) recomienda para campos msr de área $\geq 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$ el uso de cámaras con volúmenes entre 0.1 cm^3 y 0.3 cm^3 . Además, se precisa que, si se utiliza una cámara tipo Farmer, entonces se debe aplicar una corrección de hasta 1.5% para haces de 6 MV FFF. En campos msr de área $\leq 6 \text{ cm} \times 6 \text{ cm}$, el TRS 483 recomienda utilizar cámaras de ionización pequeñas, según (Das *et al.*, 2008) las cámaras de ionización recomendadas para dosimetría de campo pequeño tienen un volumen promedio del orden de los 0.007 cm^3 .

El efecto de pérdida de recombinación también está influenciado por el tamaño de la cámara: las cámaras más pequeñas tienden a tener pérdidas de recombinación más bajas, ya que la recombinación varía en función de la separación del electrodo, como se cita en (Attix, 2004).

La metodología habitual para la caracterización del haz FFF para su control de calidad y caracterización aún requiere del uso de haces convencionales FF. A partir del trabajo de (Georg *et al.*, 2011), varios aspectos relacionados con la dosimetría y la determinación de la dosis, la planificación del tratamiento y la radiobiología deben abordarse para una implementación clínica generalizada de haces FFF independientes de los haces convencionales FF.

Aún surgen preguntas sobre la dosimetría de haces FFF, debido a que los detectores recomendados muestran cierta dependencia de la tasa de dosis y, por lo tanto, pueden necesitar diferentes factores de corrección para los haces de FFF que permitan lograr una dosimetría precisa.

La modificación del espectro del haz consecuentemente disminuye la calidad del haz FFF y produce un punto de dosis máxima más superficial, un aumento de la dosis en la piel y un aumento de la dispersión en el paciente.

8.3. Aspectos radiobiológicos

Las variaciones de la calidad de haz que se logran cuando se cambia de haces FF a FFF no son tan relevantes como para que se produzca un cambio en la eficacia biológica relativa debido a que la transferencia lineal de energía de los rayos X de megavoltaje es baja, por debajo de la unidad. Por lo tanto, el cambio en la calidad del haz no es significativo y los tratamientos con haces FF o haces FFF se pueden administrar, indistintamente, sin preocuparse que la eficacia biológica relativa pudiere ser diferente (Xiao *et al.*, 2015). En cuanto a la eficacia biológica relativa (Farkas *et al.*, 2020) reportaron que puede ser 11% mayor en haces con filtro aplanador en comparación con haces sin filtro aplanador y entre más alta sea la calidad del haz, la eficacia biológica relativa es menor. Dubois y colaboradores, por el contrario, reportaron que los haces de mayor tasa de dosis instantánea reducen la supervivencia celular clorogénica.

8.4. Aplicaciones clínicas

En la experiencia clínica los tratamientos de cáncer de laringe se realizan tradicionalmente con 2 campos laterales en haces FF con cuña para compensar la inhomogeneidad del cuello. Se informa en (Stevens *et al.*, 2011) que con haces FFF se logra un tratamiento muy similar a haces FF, usando campos hemibloqueados para producir un efecto similar a los haces FF en la distribución de dosis.

De esta manera se reduce aún más el tiempo de encendido y la dispersión fuera del campo de tratamiento.

Para tumores de pulmón cuyo diámetro sea pequeño, es posible lograr distribuciones de dosis aceptables con cuña donde el isocentro sea ubicado en el centro del PTV. Los haces FFF hemibloqueados imitan con éxito la distribución de dosis de campos con cuña. Para lograr esto, se requiere una reubicación del isocentro al límite de PTV. Por tanto, los tratamientos para tumores de tamaño pequeño son los que más se benefician, dado el incremento en la tasa de dosis.

Las tasas de dosis más altas han permitido administrar dosis de radiación en menos tiempo que los haces convencionales FF, por tanto, los efectos del movimiento relativo del paciente y/o del volumen blanco se reducen, de tal manera que se logra reproducibilidad y comodidad del paciente para administrar la dosis de radiación de forma precisa, beneficiando algunas técnicas que dependen del control del movimiento por respiración.

Se plantea en (Georg *et al.*, 2011) que la tecnología FFF podría permitir, incluso, realizar nuevas formas de administración del tratamiento, haciendo referencia a un haz de fotones con energía modulada. En este caso, sin filtro aplanador, cuando se cambia la energía del haz, no sería necesario mover físicamente el carrusel dentro del cabezal.

La disminución del tiempo según (Zwahlen *et al.*, 2011) es del 35% cuando se usa un solo arco en modalidad de VMAT, no obstante, no se reportaron diferencias en el tiempo de tratamiento cuando se usaron múltiples arcos. Este último aspecto se relacionó con la velocidad máxima del gantry, que resultó ser un limitante a la tasa de dosis máxima para haces FFF. Para el caso de arco único, según (Fu *et al.*, 2004), el tiempo se redujo de 1,5 min a 1 min, lo cual se suma a los hallazgos de (Zwahlen *et al.*, 2011).

Según cita (Xiao *et al.*, 2015) la calidad de plan no depende de la presencia del filtro aplanador, lo cual, en concordancia con (Fu *et al.*, 2004), no muestra diferencias clínicamente significativas, refiriéndose particularmente a la dosis en órganos a riesgo y homogeneidad de la dosis en el volumen blanco.

9. Referencias

- Andreo, P., Burns, D., Nahum, A., Seunjens, J., & Attix, F. (2017). *Fundamentals of Ionizing Radiation Dosimetry*. Weinheim: Wiley-VCH.
- Attix, F. H. (2004). *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- Budgell, G., Brown, K., Cashmore, J., Duane, S., Frame, J., Hardy, M., . . . Thomas, R. (7 de Agosto de 2016). IPEM topical report 1: guidance on implementing flattening filter free (FFF) radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 8360-8394. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27819253>
- Corns, b., Huang, V., & Thomas, S. (2015). P ion effects in flattening filter free radiation beams. *Journal of applied clinical medical physics*, 376 - 385.
- Dalaryd, M. (2015). Dosimetric effects of removing the flattening filter in radiotherapy treatment units. *Department of Medical Radiation Physics, Clinical Sciences, Lund, Lund University.*, 1-47.
- Das, I., Cheng, C., Watts, R., Ahnesjö, A., Gibbons, J., Li, X., . . . Zhu, T. (2008). Accelerator beam data commissioning equipment and procedures: Report of the TG-106 of the Therapy Physics Committee of the AAPM. *Medical Physics*, 4187-4210.
- Dubois, L., Biemans, R., Reniers, B., Bosmans, G., Trani, D., Podesta, M., . . . Lambin, P. (2015). High dose rate and flattening filter free irradiation can be safely implemented in clinical practice. *International Journal of Radiation Biology*, 1 - 8.
- Farkas, G., Kocsis, Z., Székely, G., Mihály, D., Pesznyák, C., Pócza, T., . . . Jurányi, Z. (2020). Quantifying biological effects of radiation from high-energy linear accelerators on lymphocytes. *Journal of Radiation Research*, 73-81.
- Fernández, P., Baños, C., Bea, J., Delgado, J., De Blas, R., Martínez, J., . . . Simón, R. (2017). Recommendations of the Spanish Society Of Medical Physics (SEFM) on Implementation and clinical use of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). *Revista de Física Médica*, 77-142.

- Fogliata, A., Garcia, R., Knoos, T., Nicolini, G., Clivio, A., Vanetti, E., . . . Cozzi, L. (2012). Definition of parameters for quality assurance of flattening filter free (FFF) photon beams in radiation therapy. *Medical Physics*, 6455-6464.
- Fu, W., Dai, J., Hu, Y., Han, D., & Song, Y. (2004). Delivery time comparison for intensity-modulated radiation therapy with/without flattening filter: a planning study. *Physics in Medicine and Biology*, 1535 - 1547.
- Georg, D., Knöös, T., & McClean, B. (2011). Current status and future perspective of flattening filter free photon beams. *Medical Physics*, 1820 - 1290.
- González, L. B. (2015). Dosimetría y verificación de tratamientos en Radioterapia: intercomparación de soluciones existentes basadas en cámaras de ionización líquida. Valencia, España.
- Guerrero, R., Guirado, D., Vilches, M., & Wals, A. (2016). *Fundamentos de Física Médica: Radiobiología y principios de Oncología*. España: ADI.Servicios editoriales.
- Hyun, M., Miller, J., Micka, J., & DeWerd, L. (2016). Ion recombination and polarity corrections for small volume ionization chambers in high dose rate, flattening filter free pulsed photon beams. *Medical Physics*, 1-27.
- IAEA. (2005). *Determinación de la dosis absorbida en radioterapia con haces externos. Un código de práctica internacional para la dosimetría basada en patrones de dosis absorbida en agua*. Viena: OIEA.
- IAEA-AAPM. (2017). *Technical Reports Series 483. Dosimetry of Small Static Fields Used in External Beam Radiotherapy. An International Code of Practice for Reference and Relative Dose Determination*. Viena: IAEA.
- Khan, F., & Gibbons, J. (2014). *The Physics of Radiation Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Khan, F., Gibbons, J., & Sperduto, P. (2016). *Khan's treatment planning in radiation oncology*. Filadelfia: Wolters Kluwer.
- King, R., Hyland, W., Cole, A., Butterworth, K., McMahon, S., Redmond, K., . . . Hounsell, A. (2013). An in vitro study of the radiobiological effects of flattening filter free radiotherapy treatments. *Institute of Physics and Engineering in Medicine*, 83-94.

- Lang, S., Hrbacek, J., Leong, A., & Klock, S. (2012). Ion-recombination correction for different ionization chambers in high dose rate flattening-filter-free photon beams. *Physics in Medicine and Biology*, 2819 - 2827.
- Lohse, I., Lang, S., Hrbacek, J., Scheidegger, S., Bodis, S., Macedo, N., . . . Zaugg, K. (2011). Effect of high dose per pulse flattening filter-free beams on cancer cell survival. *Radiotherapy and Oncology* , 226-232.
- Narayanasamy, G., Saenz, D., Cruz, W., Ha, C., Papanikolaou, N., & Stathakis, S. (2016). Commissioning an Elekta Versa HD linear accelerator. *JOURNAL OF APPLIED CLINICAL MEDICAL PHYSICS*, 179-191.
- Pantelis, E., Moutsatsos, A., Zourari, K., Kilby, W., Antypas, C., Papagiannis, P., . . . Sakelliou, L. (2010). On the implementation of a recently proposed dosimetric formalism to a robotic radiosurgery system. *Medical physics*, 2369 - 2379.
- Paynter, D., Westoni, S., Cosgrove, V., & Thwaites, D. (2017). Characterisation of Flattening Filter Free (FFF) beam properties for initial beam set-up and routine QA, independent of Flattened Beams. *Institute of Physics and Engineering in Medicine*, 1 - 17.
- Pokhrel, D., Halfman, M., & Sanford, L. (2019). FFF-VMAT for SBRT of lung lesions: Improves dose coverage at tumor-lung interface compared to flattened beams. *ournal of Applied Clinical Medical Physics* , 26 - 35.
- Sahani, G., Sharma, S., Dash, P., Desphande, D., Negi, P., Sathianarayanan, V., & Rath, G. (2014). Acceptance criteria for flattening filter-free photon beam from standard medical electron linear accelerator: AERB task group recommendations. *Journal of Medical Physics*, 206-211.
- Sharma, S. (2019). Unflattened photon beams from the standard flattening filter free accelerators for radiotherapy: Advantages, limitations and challenges. . *Journal of Medical Physics*, 123-125.
- Stevens, S., Rosser, K., & Bedford, J. (2011). A 4 MV flattening filter-free beam: commissioning and application to conformal therapy and volumetric modulated arc therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 3809 - 3824.

- Subramaniam, S., Thirumalaiswamy, S., Srinivas, C., Gandhi, G., Kathirvel, M., Kumar, K., . . . Cozzi, L. (2012). Chest wall radiotherapy with volumetric modulated arcs and the potential role of flattening filter free photon beams. *Strahlentherapie und Onkologie*, 484 - 490.
- Titt, U., Vassiliev, O., Pönisch, F., Dong, L., Liu, H., & R, M. (2006). A flattening filter free photon treatment concept evaluation with Monte Carlo. *Medical Physics*, 1595-1602.
- Vassiliev, O., Kry, S., Wang, H., Peterson, C., Chang, J., & Mohan, R. (2018). Radiotherapy of lung cancers: FFF beams improve dose coverage at tumor periphery compromised by electronic disequilibrium . *Physics in Medicine and Biology*, 1-13.
- Xiao, Y., Kry, S., Popple, R., Yorke, E., Papanikolaou, N., Stathakis, S., . . . Yin, F. (2015). Flattening filter-free accelerators: a report from the AAPM Therapy Emerging Technology Assessment Work Group. *Journal of applied clinical medical physics*, 12-29.
- Zwahlen, D., Lang, S., Hrbacek, J., Glanzmann, C., Kloeck, S., Najafi, Y., . . . Luetolf, U. (2011). The Use of Photon Beams of a Flattening Filter-free Linear Accelerator for Hypofractionated Volumetric Modulated Arc Therapy in Localized Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics*, 1656 - 1660.