

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 720**

21 Número de solicitud: 201130932

51 Int. Cl.:

A61N 5/00

(2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

06.06.2011

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.06.2015

Fecha de la concesión:

29.12.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

05.01.2017

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2012/070420

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE SEVILLA (25.0%)

Paseo de las Delicias, s/n

41013 SEVILLA (Sevilla) ES;

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE

COMPOSTELA (25.0%);

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

(25.0%) y

CENTRO DE INVESTIGACIONES ENERGETICAS,

MEDIOAMBIENTALES Y TECNOLOGICAS

(CIEMAT) (25.0%)

72 Inventor/es:

SÁNCHEZ DOBLADO, Francisco;

GOMEZ RODRIGUEZ, Faustino;

DOMINGO MIRALLES, Carlos y

MARIN MUÑOZ, Jesus

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

54 Título: **EVALUACIÓN EN TIEMPO REAL DE DOSIS DE NEUTRONES EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA Y DETECTOR PARA LLEVAR A CABO EL PROCEDIMIENTO**

57 Resumen:

Evaluación en tiempo real de dosis de neutrones en pacientes en tratamiento con radioterapia y detector para llevar a cabo el procedimiento.

Procedimiento y detector para calcular las dosis equivalentes de neutrones en órganos de un paciente y el riesgo asociado de inducción de cánceres secundarios mediante neutrones en radioterapia con fotones. El cálculo se realiza relacionando dosis en detectores colocados en diferentes posiciones en un maniquí antropomorfo y los eventos de efecto único en un dispositivo semiconductor colocado en la sala de tratamiento. El método permite un procedimiento sencillo y universal de estimación del riesgo de cáncer secundario a partir de las lecturas en tiempo real de un dispositivo electrónico.

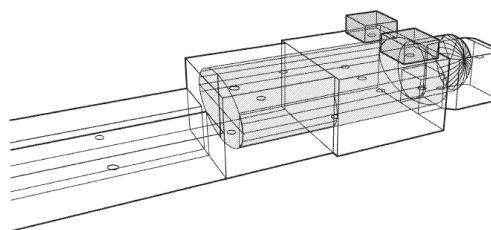


FIG. 1

ES 2 537 720 B1

**EVALUACIÓN EN TIEMPO REAL DE DOSIS DE NEUTRONES EN PACIENTES EN
TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA Y DETECTOR PARA LLEVAR A CABO EL
PROCEDIMIENTO**

5

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a la metodología de la radioterapia, en particular a métodos para evaluar las dosis de radiación de un paciente durante el tratamiento.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La radioterapia representa una de las herramientas más útiles disponibles para curar el cáncer, junto con la cirugía y la quimioterapia.

15 En muchos de los procedimientos de terapia con radiación, la dosis periférica no deseada se debe a fotones y neutrones. Aunque las dosis de fotones se han estudiado en profundidad, la contaminación con neutrones de haces de fotones de alta energía todavía es objeto de investigación y discusión.

20 La emisión de neutrones se produce esencialmente en materiales de alta Z (W, Pb, Fe, Cu, etc.) en los componentes de cabezal de acelerador (blanco, filtro de aplanador, mordazas, colimadores, imán de desviación, blindaje, etc.) mediante reacción electronuclear (e, e', n) y fotonuclear (γ, n) como consecuencia de la presencia de fotones en el haz con mayor energía que el umbral de reacción fotonuclear.

25 La medición de la fluencia de neutrones dentro de una sala de radioterapia es una tarea difícil. Por tanto, no resulta fácil cuantificar la producción de neutrones en radioterapia: los detectores pasivos (es decir, activación de oro, TLD, detectores de trazas, etc.) requieren un tiempo considerable para el procesamiento, el análisis y la evaluación, mientras que para los contadores activos (es decir, centelleadores de BF_3 , 3He , 6Li), la acumulación y saturación de la señal debido a la radiación pulsada de los aceleradores médicos dificulta la separación de la
30 contribución de neutrones inmersos en un campo de fotones pulsado de elevada fluencia. Por tanto, el riesgo radiológico asociado con los neutrones producidos durante el tratamiento no se evalúa habitualmente cuando se elige la mejor estrategia que implica la menor cantidad de riesgo para el paciente. Por tanto, existe una necesidad de nuevos métodos de determinación de las dosis equivalentes de neutrones recibidas en órganos relevantes en tiempo real.

RESUMEN DE LA INVENCION

El procedimiento y dispositivo de la invención permite una estimación de las dosis equivalentes de neutrones en órganos de un paciente y el riesgo asociado de inducción de cánceres secundarios mediante neutrones en radioterapia con fotones. El detector usado no provoca interferencia con los pacientes y puede usarse fácilmente en la práctica diaria. A pesar de la complejidad del problema, el procedimiento es sencillo y universal. En consecuencia, las dosis equivalentes de neutrones en órganos de pacientes que se someten a tratamientos con radioterapia pueden estimarse en cualquier instalación, a partir de las lecturas del dispositivo digital y usando el modelo desarrollado, sin ninguna medición adicional de la radiación. El procedimiento para calcular las dosis equivalentes sigue las etapas de:

- a. colocar un maniquí antropomorfo enfrente de un dispositivo de radiación, estando dotado el maniquí de dosímetros de neutrones pasivos en ubicaciones predeterminadas,
- b. calcular las dosis en los detectores teniendo en cuenta la distribución de energía de fluencia de neutrones mediante una simulación de Monte Carlo,
- c. interpolar las dosis usando el modelo de Christy-Eckermann a las posiciones reales de los órganos.

El dispositivo comprende una pluralidad de celdas de memoria que tienen una capa dieléctrica de vidrio de borofosfosilicato (BPSG) en la disposición del chip adaptadas para que cada memoria almacene un nivel lógico que cambia debido a la interacción de un neutrón térmico.

Pueden encontrarse ventajas adicionales de la invención en las reivindicaciones dependientes.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Para completar la descripción y con el fin de proporcionar una mejor comprensión de la invención, se proporciona un conjunto de dibujos. Dichos dibujos ilustran una realización preferida de la invención, que no debe interpretarse como restrictiva del alcance de la invención sino tan sólo como un ejemplo de cómo puede llevarse a cabo la invención. Los dibujos comprenden las siguientes figuras:

Figura 1.- es un modelo de un maniquí antropomorfo usado en la medida y cálculo de la dosis de neutrones

Figuras 2a y 2b.- muestran las posiciones de los detectores con respecto a un modelo de los órganos.

Figura 3.- es un gráfico que muestra los cálculos para determinar un factor de

corrección para el tamaño de búnker (sala de tratamiento).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El detector de la invención es realmente una pluralidad de detectores que corresponden a cada celda de memoria de un dispositivo semiconductor digital. Cada celda de la memoria almacena un nivel lógico (bit) que puede cambiar debido a la interacción de una partícula con los materiales del componente semiconductor, produciendo suficiente ionización a partir de los procesos posteriores. Este proceso se conoce como efecto de un único evento (SEE, "*Single Event Effect*").

El detector consiste en una pluralidad de chips, por ejemplo 128 con una memoria total de 64 MiB. Los componentes de memoria se seleccionan para que tengan una capa dieléctrica de vidrio de borofosfosilicato (BPSG) en la disposición del chip de manera que sean sensibles a neutrones térmicos. Preferiblemente, deben considerarse dispositivos que muestran BPSG en proximidad estrecha al sustrato de silicio. El mecanismo responsable es la captura de neutrones a partir del isótopo ^{10}B que constituye el 20% del boro natural. El boro se usa comúnmente en semiconductores como dopante de tipo p y especie de implante en silicio, y también en la composición de la capa dieléctrica de vidrio de borofosfosilicato (BPSG) (2-8% en peso). La sección eficaz de la captura de neutrones de ^{10}B se comporta como $1/v$, donde v representa la velocidad de los neutrones. Por tanto, no es necesario considerar neutrones rápidos.

El detector se coloca dentro de la sala de radioterapia y se controla con un ordenador a través de una conexión en serie. Antes de cada irradiación, se ajusta el contenido de la memoria a un patrón fijado. Después de eso, se lee el contenido de la memoria y se calcula la cantidad de SEE. El dispositivo digital se ubica próximo al eje de giro principal del acelerador (gantry en inglés) enfrente del acelerador lineal, normalmente cerca de la pared de la sala. De este modo, no interfiere con los tratamientos de radioterapia y resulta independiente del ángulo con el eje de giro principal. El sistema muestra que el número de eventos tiene una repetibilidad (desviación estándar relativa) de aproximadamente el 2% para irradiaciones de 1000 unidades monitor (UM a 15 MV con un campo de $(10 \times 10) \text{ cm}^2$). También presenta una excelente linealidad, ya que las lecturas promedio presentan una desviación relativa a partir de una regresión lineal con UM del acelerador lineal menor del 1%. El dispositivo es básicamente insensible a los fotones mientras que el tamaño de memoria y funcionamiento produce una sensibilidad a neutrones del sistema suficiente para medir la intensidad de producción de neutrones del acelerador mediante disparos de 1000-2000 UM con baja incertidumbre

estadística que garantiza la linealidad y el funcionamiento fiable.

Un maniquí antropomorfo (figura 1) permite adquirir un conjunto de mediciones que se asemejan a la dosis en el paciente. La mejor elección del material (madera de baja densidad para los pulmones y polietileno para el resto del cuerpo) se basa en los ensayos llevados a cabo con otros maniquíes (construidos en nylon, inyectando urea al polietileno, tejidos y órganos reales procedente de porcino, etc.) para conocer la repercusión de elementos, tales como el nitrógeno o la proporción de hidrógeno respecto a los tejidos humanos. Se eligen dieciséis ubicaciones estratégicas en el maniquí para realizar las mediciones de la fluencia de neutrones con dosímetros de neutrones pasivos, que permiten evaluar los valores equivalentes de dosis en esos puntos, ubicados a profundidades variables. Se construye una cavidad adecuada para los detectores pasivos en cada ubicación.

La evaluación de los equivalentes de dosis de neutrones en todos los puntos especificados permite estimar las dosis equivalentes de neutrones en todos los órganos o tejidos de relevancia del paciente, seleccionados para su radioprotección: cerebro, tiroides, mamas, pulmones, esófago, estómago, hígado, vesícula biliar, colon (ascendente, descendente, transversal y sigmoide), ovarios, testículos, así como huesos y médula ósea roja. Puesto que no hay una correspondencia directa de las ubicaciones de las mediciones con cada posición de órgano, se obtienen las dosis equivalentes en los órganos a través de la interpolación de las lecturas de los puntos de datos más cercanos, teniendo en cuenta el modelo de Cristy-Eckermann en el que se definen los órganos y las posiciones de los centroides de los mismos.

Un modelo geométrico sencillo para el maniquí permite una estimación mediante Monte Carlo del espectro de neutrones. Además, los puntos de mediciones dentro del maniquí están estratégicamente distribuidos para hacer posible deducir la dosis en cualquier punto y, en consecuencia, para asignar de manera precisa dosis a órganos específicos. Esto permite evaluar dosis incluso en órganos que no están en la lista real, mencionada anteriormente, pero pueden ser de interés en el futuro.

Se usa una versión minituarizada de un dosímetro pasivo de neutrones basado en UAB-PADC (poli alil diglicol carbonato) para determinar los equivalentes de dosis de neutrones en los 16 puntos especificados en el maniquí (figuras 2a y 2b). Los dosímetros basados en UAB-PADC son sensibles tanto a neutrones rápidos como térmicos, y el campo de neutrones al que se exponen dentro del maniquí incluyen todas las componentes térmica, epitérmica y rápida.

Puede calcularse un factor de calibración (C) con respecto al detector de referencia. Entre las muchas técnicas de espectrometría de neutrones disponibles, el espectrómetro de

multiesferas o esferas de Bonner (BSS) es el más usado para los fines de protección contra la radiación, debido a características ventajosas como el amplio intervalo de energía (desde el rango térmico, unos 25meV hasta GeV), la gran variedad de sensores térmicos activos o pasivos que permiten adaptar la sensibilidad al lugar de trabajo específico, la buena discriminación de fotones y la gestión sencilla de señales. La parte más delicada de la espectrometría basada en BSS es el proceso de despliegue. Se calculó la matriz de respuesta del sistema UAB-BSS pasivo mediante una simulación de Monte Carlo para un amplio intervalo de energías de neutrones (desde térmicos hasta 20 MeV). Se ajustaron las funciones de respuesta calculadas a los resultados de calibración experimentales, y se encontró una buena concordancia cuando se aplicaba un factor de calibración de $0,974 \pm 0,028$ a los datos calculados. Se ha usado el código FRUIT para el despliegue, con el fin de obtener la distribución de energía de la fluencia de neutrones a partir de las lecturas de los detectores en el centro de las esferas de Bonner y a partir de la matriz de respuesta evaluada.

También se realizaron cálculos experimentales con el fin de estudiar la influencia del tamaño de la sala de tratamiento (figura 3). El factor de tamaño de búnker (B) se ha calculado como:

$$B = 1/F$$

$$F = P1 + P2/s$$

siendo $P1 = 0,396 \pm 0,027\text{m}^2$, $P2 = 37,3 \pm 1,1 \text{ m}^2$, F la fluencia de neutrones térmicos normalizada y s la superficie del suelo de la sala (m^2), excluyendo el laberinto.

Se calcularon las dosis equivalentes para dos tipos de tratamientos, en cabeza y resto del cuerpo (abdomen), y se muestran en esta tabla:

		Dosis por evento (μSv)	
		Tratamiento en cabeza y cuello	Tratamiento en el resto del cuerpo
	Cerebro	0.712 ± 0.326	0.065 ± 0.023
	Tiroides	0.572 ± 0.262	0.151 ± 0.054
	Esófago	0.647 ± 0.296	0.180 ± 0.065
	Pulmón	1.684 ± 0.771	2.898 ± 0.803
	Mama	0.573 ± 0.262	1.132 ± 0.408
	Estómago	0.382 ± 0.175	0.257 ± 0.093
	Hígado	0.332 ± 0.152	0.232 ± 0.084
	Vejiga urinaria	0.465 ± 0.213	1.577 ± 0.568
	Colon	0.263 ± 0.120	0.204 ± 0.074
	Ovario	0.024 ± 0.011	0.099 ± 0.036
	Testículos	0.710 ± 0.325	2.230 ± 0.803
	Médula ósea	0.801 ± 0.367	1.531 ± 0.551
	Superficie ósea	0.526 ± 0.241	0.853 ± 0.307
	Piel	1.919 ± 0.785	1.919 ± 0.785
	Resto	0.400 ± 0.183	0.421 ± 0.193
Dosis efectiva	Hombre	0.661 ± 0.117	1.066 ± 0.147
	Mujer	0.606 ± 0.114	0.895 ± 0.132

El conocimiento de las dosis equivalentes hace posible estimar el riesgo de desarrollo de un cáncer secundario tras un tratamiento con radiación con un acelerador lineal, siguiendo algunas directrices como las propuestas por la Comisión Internacional de Protección contra la Radiación, (ICRP-103) o el Consejo Nacional de Investigación de los EE.UU. (BEIR VII). Como ejemplo, la siguiente tabla de la ICRP 103 proporciona un coeficiente de riesgo nominal (RN).

5

Tejido	Coeficiente de riesgo nominal (casos por 10.000 personas por Sv)
a) Población completa	
Esófago	15
Estómago	79
Colon	65
Hígado	30
Pulmón	114
Hueso	7
Piel	1000
Mama	112
Ovario	11
Vejiga	43
Tiroides	33
Médula ósea	42
Otros sólidos	144
Gónadas (heredable)	20
Total	1715

5 El riesgo por órgano puede calcularse mediante la expresión general $R(O_i) = E \cdot C \cdot B \cdot DE(O_i) \cdot S \cdot RN(O_i)$, en la que E es el número de eventos de efecto único del detector, C es el factor de calibración, B es el factor de corrección para el tamaño de la sala (tamaño de búnker), S es el número de sesiones de tratamiento, RN es el riesgo nominal como en la tabla anterior y DE es el equivalente de dosis calculado.

El riesgo total (RT) de adquirir un segundo tumor maligno debido a los neutrones es la suma del riesgo de cada órgano: $RT = \sum R(O_i)$.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de evaluación del riesgo de adquirir un segundo tumor maligno tras un tratamiento con radioterapia debido a la radiación de neutrones, en el que la evaluación se realiza mediante la fórmula

$$R(O_i) = E \cdot C \cdot B \cdot DE(O_i) \cdot S \cdot RN(O_i)$$

en la que E es un número de efectos de un único evento en un dispositivo semiconductor, C es un factor de calibración, B es un factor de corrección debido al tamaño de búnker facilitado por la fórmula

$$B = 1/F$$

$$F = P1 + P2/s$$

siendo $P1 = 0,396 \pm 0,027m^2$, $P2 = 37,3 \pm 1,1m^2$, F la fluencia de neutrones térmicos normalizada y s la superficie del suelo de la sala, RN es un coeficiente de riesgo normalizado, S es el número de sesiones de tratamiento y en la que DE es una dosis equivalente por evento en un órgano determinado (O_i) calculada según el siguiente procedimiento:

- a. colocar un maniquí antropomórfico de polietileno y madera enfrente de un dispositivo de radiación con acelerador lineal, estando dotado el maniquí de dosímetros de neutrones pasivos en ubicaciones predeterminadas,
- b. calcular las dosis en los detectores teniendo en cuenta la distribución de energía de fluencia de neutrones mediante una simulación de Monte Carlo,
- c. interpolar las dosis usando el modelo de Christy-Eckermann a las posiciones reales de los órganos.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el tratamiento es un tratamiento en el abdomen o un tratamiento en la cabeza y las dosis equivalentes para cada órgano son:

Dosis por evento (μSv)		
	Tratamiento en cabeza y cuello	Tratamiento en el resto del cuerpo
Cerebro	0.712 ± 0.326	0.065 ± 0.023
Tiroides	0.572 ± 0.262	0.151 ± 0.054
Esófago	0.647 ± 0.296	0.180 ± 0.065
Pulmón	1.684 ± 0.771	2.898 ± 0.803
Mama	0.573 ± 0.262	1.132 ± 0.408
Estómago	0.382 ± 0.175	0.257 ± 0.093
Hígado	0.332 ± 0.152	0.232 ± 0.084
Vejiga urinaria	0.465 ± 0.213	1.577 ± 0.568
Colon	0.263 ± 0.120	0.204 ± 0.074
Ovario	0.024 ± 0.011	0.099 ± 0.036
Testículos	0.710 ± 0.325	2.230 ± 0.803
Médula ósea	0.801 ± 0.367	1.531 ± 0.551
Superficie ósea	0.526 ± 0.241	0.853 ± 0.307
Piel	1.919 ± 0.785	1.919 ± 0.785
Resto	0.400 ± 0.183	0.421 ± 0.193
Dosis efectiva	Hombre	0.661 ± 0.117
	Mujer	0.606 ± 0.114

- Dispositivo semiconductor digital especialmente adaptado para usarse en el método según la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de celdas de memoria que comprenden a su vez una capa dieléctrica de vidrio de borofosfosilicato (BPSG) en la disposición del chip adaptadas para que cada memoria almacene un nivel lógico que cambia debido a la interacción de un neutrón térmico (E).

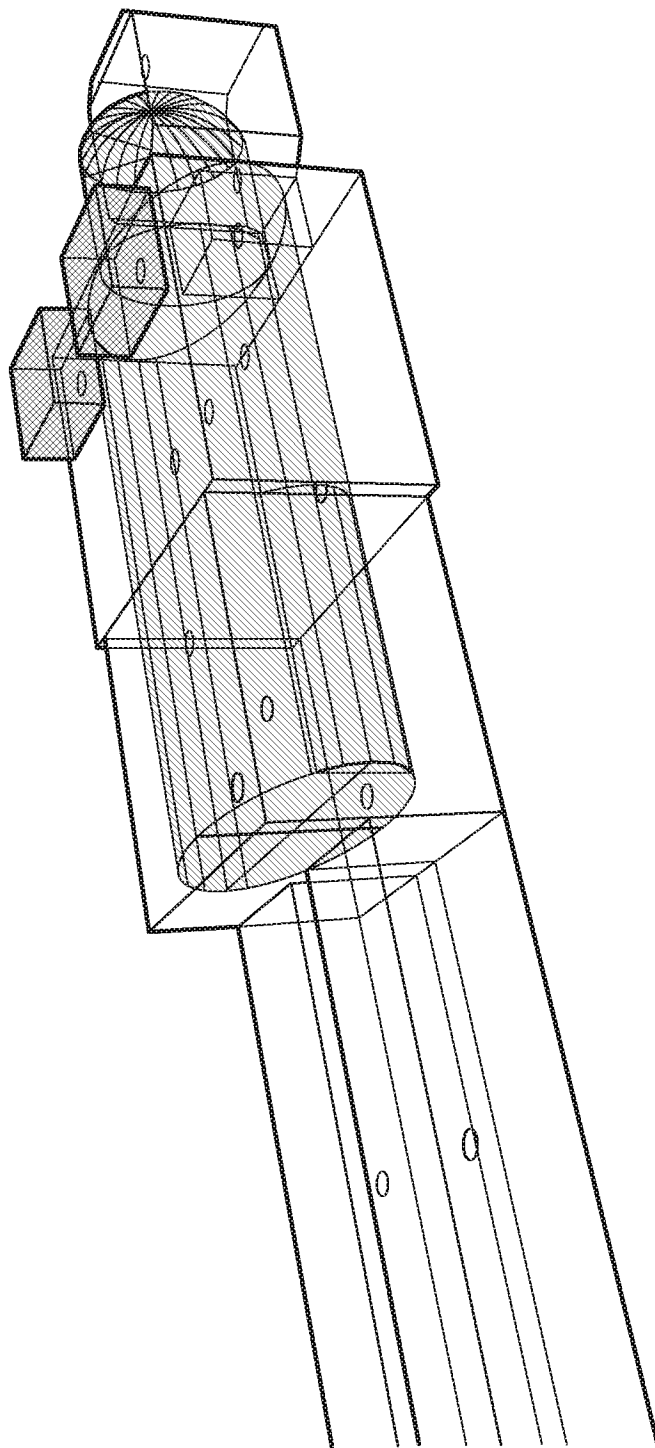


FIG. 1

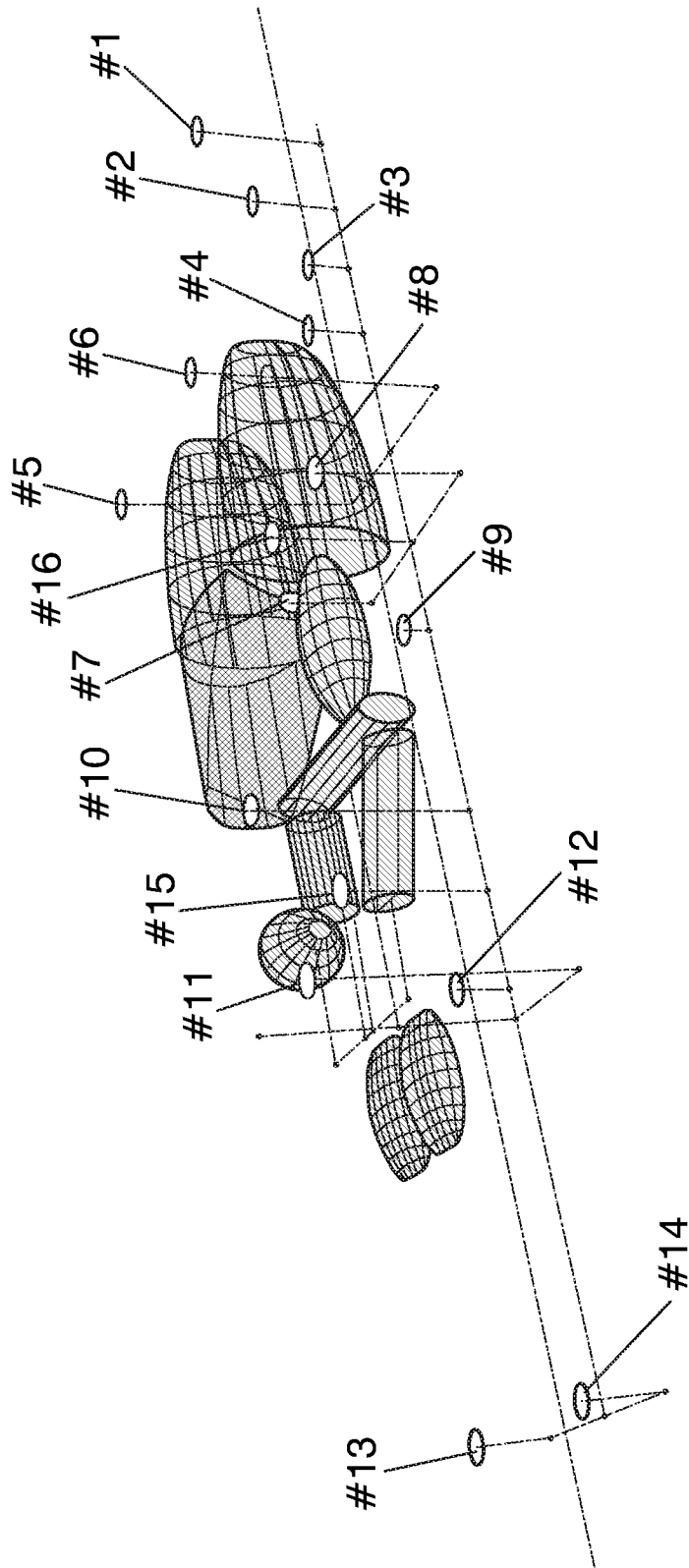


FIG. 2a

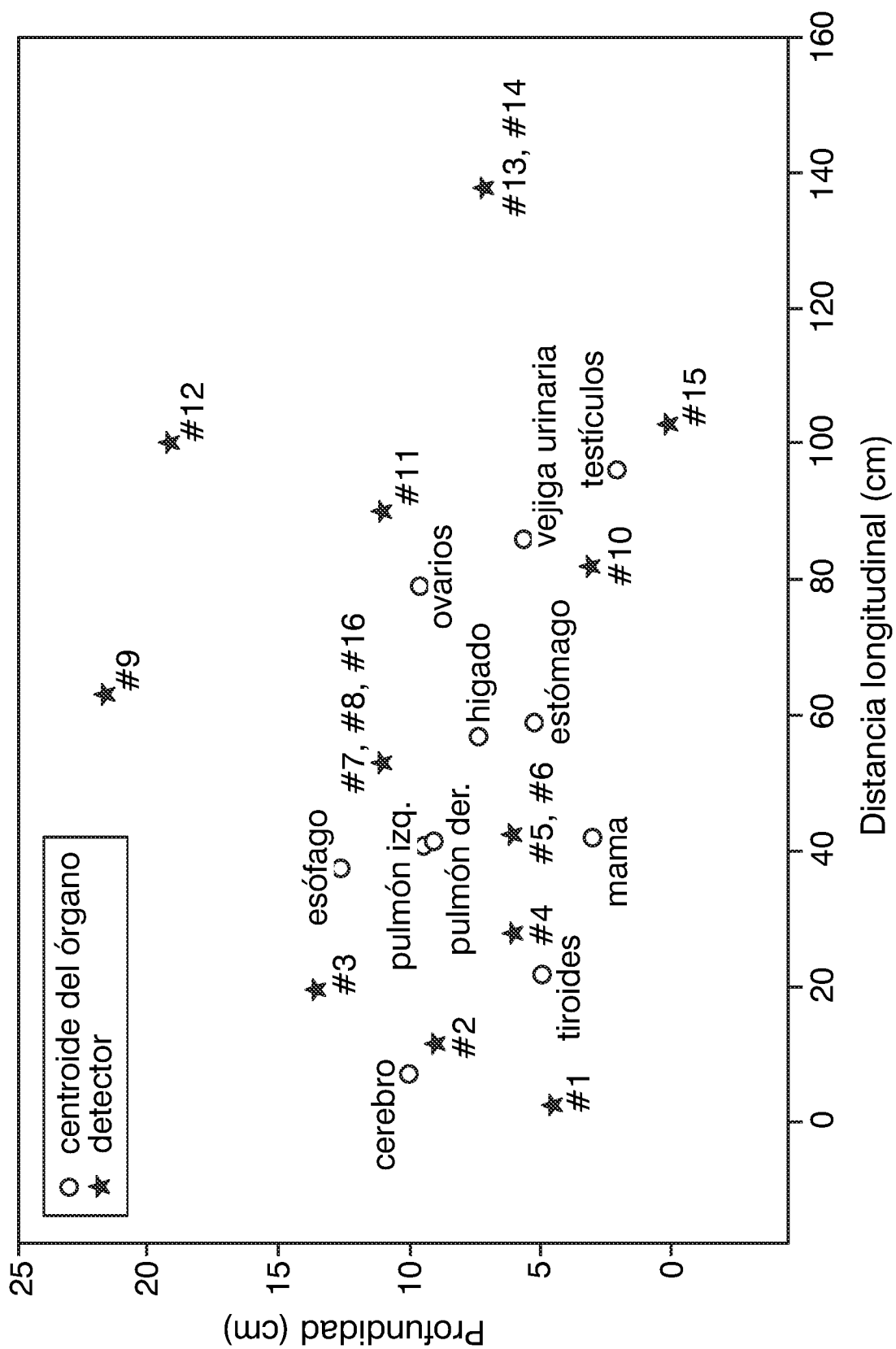


FIG. 2b

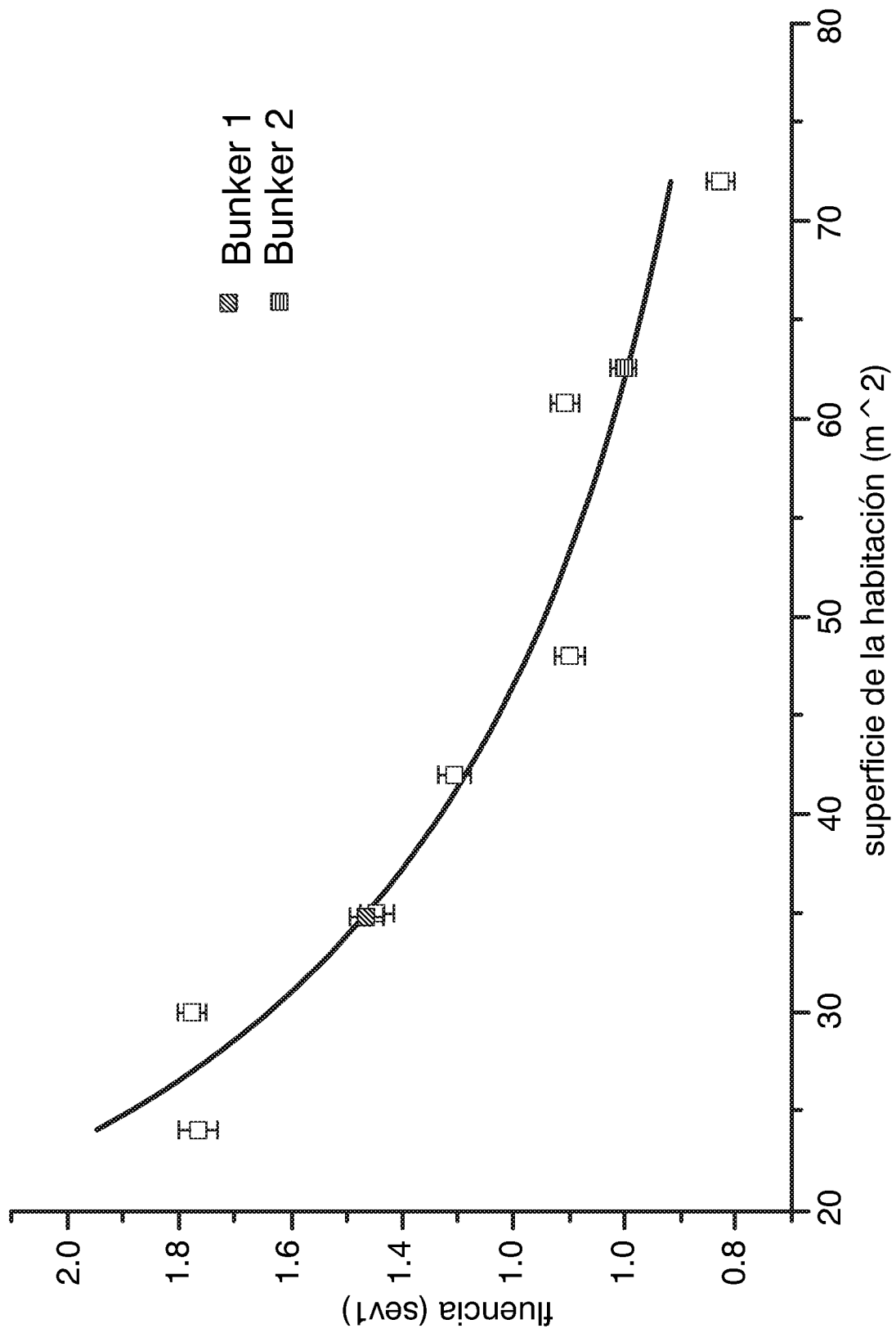


FIG. 3