



# HADRONTERAPIA

**E. Herranz, J. L. Herraiz, E. Vicente, S. España, J. Cal-González, J. M. Udías.**  
**Grupo de Física Nuclear, Dpto. Física Atómica, Molecular y Nuclear, UCM**

## 1.

## Introducción

La radioterapia es uno de los tratamientos empleados para combatir el cáncer. Esta disciplina de la medicina utiliza radiaciones ionizantes para destruir células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia destruye o lesiona las células en el área que recibe tratamiento, al dañar su material genético y hacer imposible su crecimiento y reproducción. Aunque la radiación daña tanto células cancerosas como normales, muchas de éstas se recuperan de los efectos de la radiación y logran funcionar adecuadamente.

El objetivo de la radioterapia consiste en maximizar la dosis aplicada sobre la región del tumor sin irradiar el tejido sano colindante. En el caso de la radiación electromagnética (rayos X y rayos gamma), la distribución de dosis, exponencial decreciente cuando el haz penetra en el organismo (figura 1), hace difícil aproximarse a esta situación ideal, sobre todo en tumores profundos. En las últimas décadas, se han desarrollado técnicas de alta precisión que emplean múltiples haces de intensidad modulada que convergen sobre el tumor (IMRT). De esta forma, se disminuye en lo posible la irradiación de órganos sanos próximos al tumor y se consiguen distribuciones de dosis altamente satisfactorias. No obstante, la inevitable dosis proporcionada a tejidos sanos, inaceptable en muchos casos, constituye un serio factor limitante para la radioterapia convencional.

El empleo de partículas pesadas cargadas (protones e iones pesados) en radioterapia (Hadronterapia) permite una distribución de dosis en los tejidos completamente diferente (figura 1), lo que constituye su principal ventaja frente a la radioterapia con fotones. Cuando estas partículas penetran el organismo, su pérdida de energía por unidad de longitud es inversamente proporcional al cuadrado de su velocidad. Esta dependencia hace que la máxima pérdida de energía y mayor densidad de ionización se produzca al final del recorrido de la partícula, cuando su velocidad es próxima a cero. Como veremos, esta distribución de dosis reduce considerablemente la radiación suministrada al tejido sano, respecto a la proporcionada por la radioterapia convencional, al localizar la dosis fundamentalmente sobre la región del tumor.

La historia de la Hadronterapia se remonta a 1946, cuando el físico estadounidense Robert Wilson propuso el uso de protones para la terapia del cáncer. Hasta entonces se utilizaban exclusivamente para la investigación. Los primeros tratamientos comenzaron en 1954 en el Lawrence Berkeley Laboratory (California). En estos tratamientos, los haces se distribuían sobre el tumor usando sistemas de distribución pasivos, formados por dispersores y filtros. Es decir, se usaba básicamente la misma tecnología que con los haces de fotones y esto impedía sacar provecho de las propiedades de las partículas.

La situación ha cambiado drásticamente en el último decenio. Investigaciones realizadas en el GSI, Darmstadt (Alemania) y CHIBA (Japón) junto con las



investigaciones llevadas a cabo previamente en Berkeley, han conducido a la demostración de que la terapia con haces de hadrones puede alcanzar porcentajes de curación muy superiores a las de la terapia tradicional en tumores localizados en zonas inaccesible por cirugía y rodeadas de tejidos vitales. Sin embargo, esto sólo ha sido posible gracias al desarrollo tecnológico. Nuevos sincrotrones, sistemas de distribución activa de los haces y nuevas instalaciones permiten hoy en día obtener una distribución de dosis óptima sobre todo el volumen del tumor. La hadronterapia es un tratamiento innovador y lleno de ventajas. Por eso, en los últimos años, los gobiernos están proponiendo numerosos proyectos para la construcción de centros especializados, y empresas privadas, han empezado a invertir en este prometedor mercado emergente.

## 2. Características físicas y biológicas de los haces de partículas pesadas cargadas.

### 2.1. Distribución de dosis con haces de hadrones cargados. Pico de Bragg

Al penetrar en un medio absorbente, las partículas pesadas cargadas, tales como protones e iones pesados, pierden su energía principalmente por interacciones coulombianas con los electrones del medio. La pérdida de energía por unidad de longitud recorrida (o poder frenado, normalmente expresado en KeV/mm o KeV/(g/cm<sup>2</sup>), en tejido) es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la velocidad de éstas partículas y su expresión viene dada por la fórmula de Bethe [1]:

$$\frac{dE}{dx} = -\frac{4\pi e^4 z^2 n_e}{m_e v^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e v^2}{I} \right) \right] = f(E)$$

dónde  $n_e$  es la densidad electrónica del medio absorbente,  $z$  es la carga efectiva del protón o ión pesado,  $v$  su velocidad, e  $I$  el potencial de ionización medio. En esta ecuación no se incluyen los términos relativistas ni las correcciones de baja energía.

Esta dependencia inversa con el cuadrado de la velocidad explica que las partículas pesadas cargadas depositen el máximo de la densidad de energía al final de su recorrido, dónde su velocidad es próxima a cero. Es lo que se conoce como **pico de Bragg**.

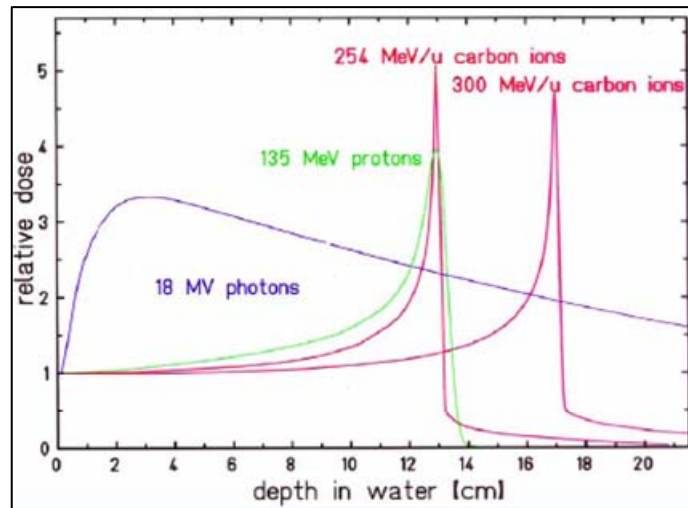


Figura 1. Curvas de distribución de dosis en función de la profundidad de haces de protones, iones de carbono y fotones

Cuando un haz monoenergético de protones o iones pesados penetra en un medio material (figura 1, medio acuoso, semejante al organismo, en este caso) la curva de distribución dosis-profundidad se caracteriza por una dosis baja a la entrada, cerca de la piel, comparada con la dosis proporcionada en una estrecha región al final de su recorrido (pico de Bragg). De esta forma, es posible irradiar una pequeña región localizada del cuerpo, con una dosis mucho mayor que la que se recibe a la entrada, en el tejido superficial.

La tasa de pérdida de energía de un haz monoenergético al atravesar un medio uniforme es siempre la misma, por lo que las partículas del haz se frenarán a la misma profundidad, lo que se denomina rango de la partícula. Por tanto, la profundidad del pico de Bragg depende de la energía inicial de los protones y de los tejidos que atraviesan. Modulando la energía de las partículas incidentes, es posible extender la región del pico de Bragg para localizar la dosis en un volumen más extenso. Es lo que se denomina pico de Bragg extendido.

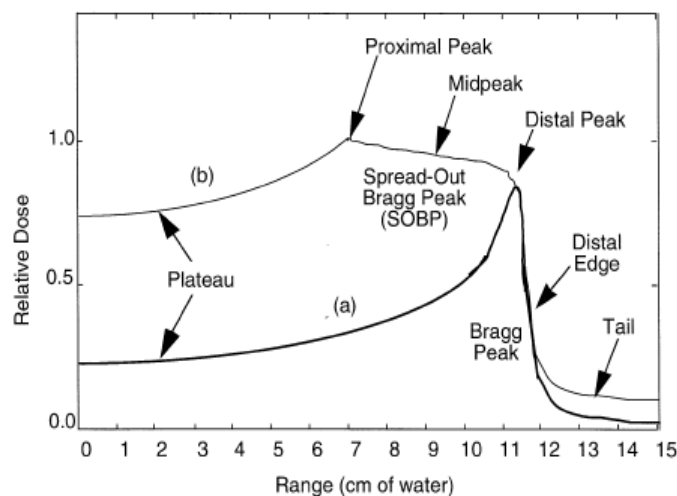


Figura 2. Modulando la energía de los haces incidentes se localiza la dosis en un volumen más extenso (pico de Bragg extendido)

Además, la dosis de radiación disminuye bruscamente detrás del pico de Bragg, lo que evita que órganos críticos y tejido sano reciban radiación no deseada.



Estas características físicas de los haces de protones e iones hacen que este tipo de radioterapia esté especialmente indicada para tumores profundos o tumores próximos a estructuras críticas del organismo, ya que la dosis proporcionada al tejido sano colindante al tumor se reduce considerablemente respecto a la proporcionada por la radioterapia convencional.

## 2.2. Efectividad biológica relativa. Protones frente a iones pesados.

En cualquier tipo de radioterapia uno de los factores más importantes es la eficacia de la radiación sobre los tejidos involucrados en el tratamiento. La eficacia es distinta para cada tipo de radiación y, además, depende de factores físicos, químicos y biológicos. Por tanto, para cuantificarla se introduce un parámetro relativo, es decir, un parámetro que compara la eficacia biológica de diferentes tipos de radiación.

Para un efecto biológico determinado, la Efectividad Biológica Relativa (RBE) se define como la relación entre la radiación gamma de una fuente de cobalto-60 necesaria para producir el efecto deseado y la dosis depositada por la radiación bajo estudio para producir el mismo efecto.

Según esta definición, lo que interesa es que con la menor dosis posible se consiga el mismo efecto biológico, es decir  $RBE > 1$ . Este factor es muy complejo, ya que es una combinación de factores físicos y biológicos. Físicamente dependerá del número atómico y de la energía del ión y, biológicamente, del tipo de célula.

### 2.2.1 Características Físicas

RBE depende de la *densidad de ionización*. Si la densidad de ionización disminuye, el ADN tendrá más posibilidades para autorepararse y, por tanto, RBE disminuirá. A su vez, la densidad de ionización depende de:

- *Numero atómico*. A mayor número atómico  $Z$ , mayor densidad de ionización.
- *Energía del ion*. A mayor energía, el diámetro del haz será mayor, LET disminuye y con esto la densidad de ionización.

Por tanto, las formas de aumentar RBE según la densidad de ionización son: aumentando el número atómico y disminuyendo la energía del ion.

### 2.2.2 Características Biológicas.

El RBE depende del tipo de células, es decir, de la *capacidad de reparación* de las células. Las células con poca capacidad de reparación presentan poco aumento del parámetro, mientras que células con gran capacidad de reparación, como son las células de los tumores radioresistentes, son más sensibles a los cambios del RBE.

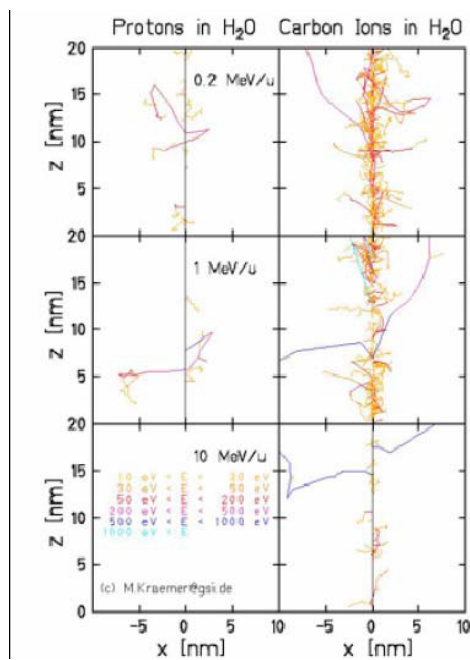


Otro factor es el *patrón temporal de distribución*. La forma de aplicar el tratamiento también influye, cuanto menor sea el tiempo entre los haces inyectados menor será el tiempo que el ADN disponga para la reparación y por tanto RBE aumenta.

Por otro lado, justo al final del recorrido, cuando las energías son muy bajas y la LET (Transferencia Lineal de Energía) muy alta, la densidad de ionización excede la necesaria para dañar el ADN. Por eso, el efecto biológico se satura y RBE disminuye.

Así, RBE aumenta con la LET hasta la saturación, su valor varía en cada punto de la curva de Bragg y toma valores mayores para células de tumores radioresistentes.

### 2.3. Protones vs iones pesados



La principal ventaja de los iones de carbono frente a los protones es que presentan una Efectividad Biológica Relativa (RBE) mayor [2].

La RBE depende de la Transferencia Lineal de Energía (LET) que se define como la tasa promedio de deposición de la energía por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria. Normalmente la LET se mide en KeV/ $\mu$ m. La LET alcanza un valor máximo al final del recorrido donde los electrones del objetivo son emitidos con energía cinética baja, formando una nube de electrones en torno a la trayectoria del ión. Los efectos radio-biológicos se producen sobre todo por los electrones. Cuanto mayor sea la densidad electrónica y, por tanto, la densidad de ionización, mayor será la

efectividad biológica.

Figura 3. Trayectoria de los iones de carbono y protones en dimensión nanométrica, comparado con una representación esquemática del ADN.

Los protones son partículas de baja LET, 30 KeV/ $\mu$ m, por lo que su efectividad biológica es similar a la de los fotones. En el caso de los iones de carbono el valor de la Transferencia Lineal de Energía varía en un rango de 30-100 KeV/ $\mu$ m. Además, el valor máximo de LET se alcanza en el pico de Bragg. Los iones de carbono tienen por tanto una elevada eficiencia biológica debido a que la contribución de alta LET se restringe principalmente a la zona del tumor.

Además la RBE también depende del tipo de célula. El objetivo principal de la radiación es el ADN, que se encuentra en el núcleo celular, y su integridad es necesaria para la supervivencia de la célula. Por eso dispone de un sistema de reparación muy complejo. En cambio si es expuesto a dosis locales muy elevadas (local se refiere a unos pocos nanómetros, que son las dimensiones del ADN), entonces las lesiones se empiezan a agrupar y el sistema de protección es incapaz de reparar todas. Esto es lo

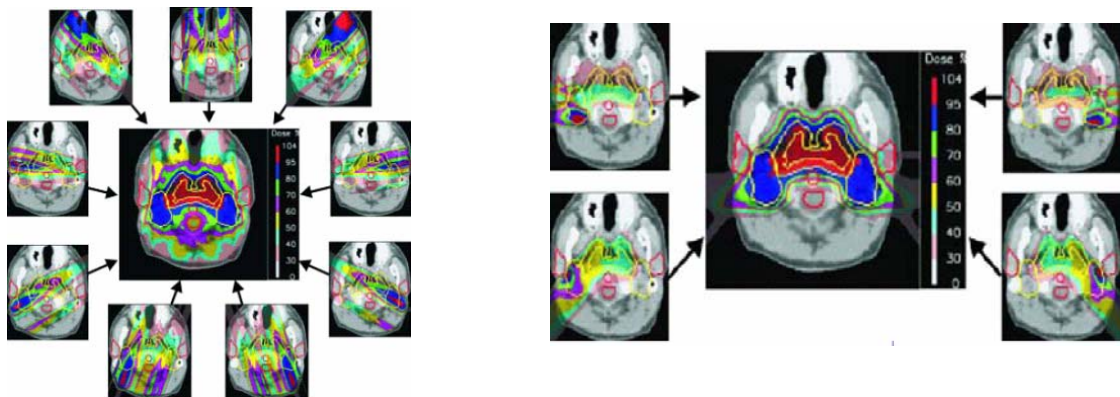


que ocurre cuando las partículas ionizantes son iones de carbono, que debido a que tienen mayor capacidad de ionización, producen una mayor densidad de electrones secundarios y esto es lo que produce el daño irreparable, como se puede ver en la figura 3. En cambio, la ionización que producen los protones es más dispersa, por eso RBE de los protones es cercano a 1 y el de los iones de carbono varía entre 2 y 5.

### 3. Hadronterapia frente a radioterapia convencional

Como hemos visto, el uso de hadrones puede proporcionar numerosas mejoras en la radioterapia debido a sus propiedades intrínsecas: tienen un rango bien definido y, además, presentan un máximo en la dosis depositada al final de su recorrido. Variando la energía del haz es posible situar el pico de Bragg en el interior del tumor. También se puede superponer varios haces para formar el pico de Bragg extendido y cubrir así toda la extensión del tumor. Además, la dosis depositada más allá del pico de Bragg es esencialmente cero. En cambio, los fotones presentan una disminución de dosis exponencial y por tanto no localizada. Por otro lado, tanto los protones como los iones pesados son partículas cargadas, por lo que pueden desviarse y focalizarse con ayuda de imanes.

Estas propiedades de los hadrones hacen que la dosis depositada en los tejidos sanos se reduzca considerablemente y el número de sesiones aplicadas al paciente sea menor. Por todo ello, que esta técnica esté especialmente indicada para tumores profundos, situados en zonas próximas a estructuras críticas del organismo o tumores pediátricos, donde una posible irradiación de órganos sanos sería inaceptable



*Figura 4. Comparación entre el tratamiento de un tumor cerebral con 9 campos de rayos-X (IMRT) (izquierda) y cuatro campos de iones de protones (derecha). Biológicamente, protones y fotones producen el mismo efecto sobre los tejidos ya que tienen un RBE muy parecido. La diferencia está en cómo se distribuye esta dosis, ya que para los protones está mucho más localizada en el tumor, evitando así irradiar los tejidos sanos*

El principal problema que presentan los protones es su elevada rigidez magnética. Por ejemplo para protones de 230-250 MeV, que es una energía típica en radioterapia, imanes convencionales deben tener un radio mínimo de 1.3 m. Esto provoca que las dimensiones del acelerador (4- 7 m) y de las líneas de transporte sean muy grandes y, por tanto, muy costosas.

La principal desventaja que presentan los iones de carbono es técnica. Si la rigidez magnética ya supone una dificultad para la terapia con protones, con iones esta situación empeora. La rigidez magnética se multiplica hasta por un factor de 3. Por eso los aceleradores y las líneas de transporte serán tanto más grandes y costosos.

Así, físicamente producen mejores resultados las terapias con protones, pero tienen desventajas tecnológicas.

## 4. Técnicas de aplicación de dosis

### 4.1 Sistemas de dispersión pasiva

Los primeros tratamientos con haces de protones comenzaron en 1954 en el Lawrence Berkeley Laboratory (California). En estos tratamientos el haz se distribuía sobre el volumen blanco utilizando los denominados **sistemas pasivos de dispersión** (figura 5): dispersores, compensadores y colimadores que fueron adaptados de la terapia convencional de fotones.

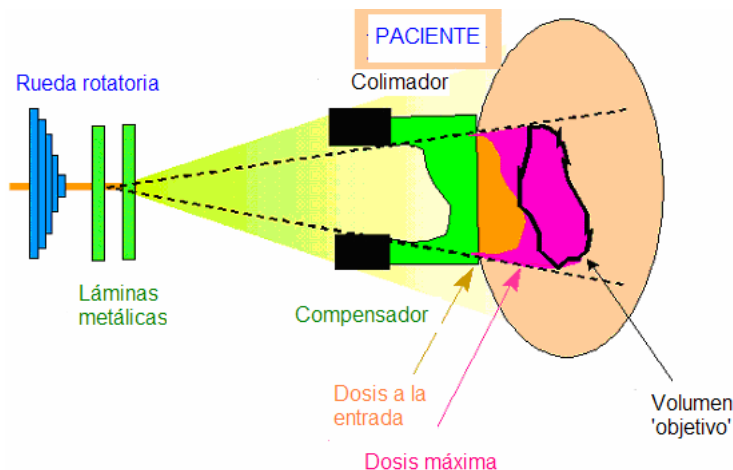


Figura 5. Esquema empleado en los sistemas de dispersión pasiva

Para conseguir que el haz se asemejase lo más posible al emitido por una fuente puntual de radiación y conseguir un flujo homogéneo en el ángulo sólido útil para el tratamiento, se empleaban láminas metálicas. El ensanchamiento del pico de Bragg se obtenía empleando una rueda rotatoria de espesor variable, que produce el rango en profundidad del haz deseado. Para dar forma al haz se usaban compensadores y colimadores: mediante los colimadores se trataba de limitar el campo de radiación en la dirección lateral para abarcar sólo la región del tumor. La función del compensador era adaptar el haz de forma que la máxima dosis se depositase sobre el tumor, empleando para ello distintos materiales absorbentes.

Todos estos dispositivos, debían elegirse individualmente para cada paciente y además los compensadores y colimadores también para cada campo de radiación.

Debido a la complejidad y coste de los aceleradores, los sistemas de transporte del haz y los sistemas de distribución de dosis, la hadronterapia se desarrolló



inicialmente empleando aceleradores diseñados para la investigación de física nuclear y de partículas.

Todo esto limitaba drásticamente la hadronterapia fundamentalmente por tres razones:

- Razones técnicas: Los haces de protones empleados estaban fijos en la dirección horizontal (algunas veces verticalmente). Esto suponía una desventaja importante frente a la radioterapia convencional en la que ya se irradiaba al paciente desde múltiples direcciones y sin movimiento del mismo. No se contaba con un sistema de rotación para la irradiación en el que el paciente permaneciese fijo en la misma posición. Como consecuencia, los movimientos del paciente podían provocar desplazamientos de los órganos y estructuras, lo que podía suponer la irradiación del tejido sano. Además, las coordenadas relativas de los órganos son distintas según que el paciente estuviese tumbado o sentado. Todos estos factores limitaban los tipos de tumores que podían ser irradiados. La principal ventaja de la irradiación con protones, dosis cero detrás del volumen que se desea irradiar así como ajustar la dosis máxima en dicho volumen, se veía prácticamente anulada por la incapacidad de rotar la fuente de protones alrededor del paciente.
- La necesidad de transportar a los pacientes desde los hospitales a los centros donde se encontraban los aceleradores reducía tanto el número de pacientes tratados como el de clínicas capaces de participar en el proyecto.
- Razones económicas: El uso de aceleradores experimentales no especializados para el uso clínico resultaba muy costoso.

Los iones eran tratados como fotones sin hacer uso de su principal característica, la carga eléctrica, que hace posible controlar fácilmente los haces de protones por medio de campos magnéticos. En estas condiciones, la hadronterapia no podía competir con la avanzada tecnología de la radioterapia con electrones y fotones.

#### 4.2 Sistemas de dispersión activa

Estos sistemas de dispersión pasiva fueron empleados en todos los centros de hadronterapia hasta 1997. En este año se empezó a desarrollar, en el GSI (Alemania) y el PSI (Paul Scherrer Institute, Villingen, Suiza), un nuevo **'sistema de dispersión activa'** en el que los hadrones cargados eran guiados magnéticamente sobre la zona de tratamiento.

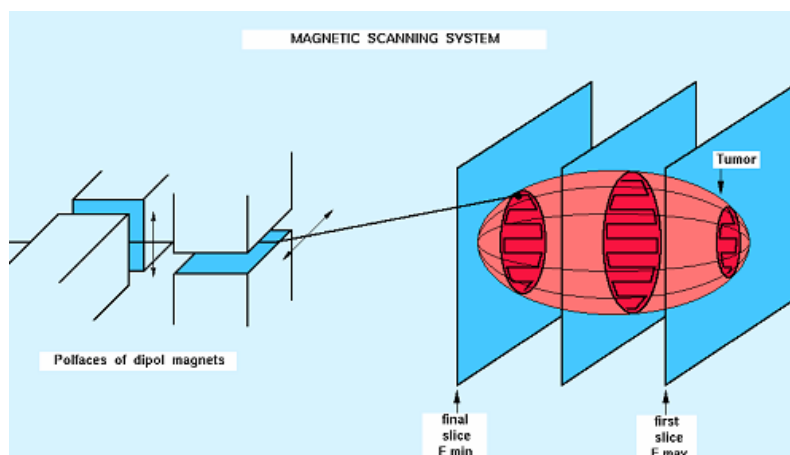






Figura 7: El haz de partículas se focaliza punto a punto sobre el tumor para cada energía de los iones empleando un sistema de desviación magnética (Técnica de 'spot scanning' o 'raster scann')

En este caso el haz de partículas se distribuye directamente sobre el paciente. Para la modulación longitudinal, se varía dinámicamente el rango del haz. Ya no es necesario el uso de degradadores si disponemos de un acelerador que permita cambiar la energía del haz en cada ciclo y lateralmente el haz es escaneado mediante imanes que lo desvían. Así se puede conseguir una alta conformidad de la irradiación.

Existen dos modos de escaneo, el continuo y el intermitente. En ambos se divide el objetivo en láminas de energía constante. Dentro de cada lámina se definen pequeños volúmenes llamados voxeles. Cada uno de estos será irradiado por un haz de una intensidad determinada previamente calculada. En el caso del modo intermitente se va irradiando voxel a voxel y se desconecta el haz al cambiar de posición. En cambio, en el modo continuo, combinando la velocidad de escaneo con la intensidad, se puede producir una distribución de flujo inhomogénea sin necesidad de interrumpir el haz. A estas técnicas se las denomina 'escaneo por intensidad modulada' y fueron definidas por primera vez en PSI para protones y en GSI para iones de carbono con el objetivo de obtener la mejor conformidad de dosis.

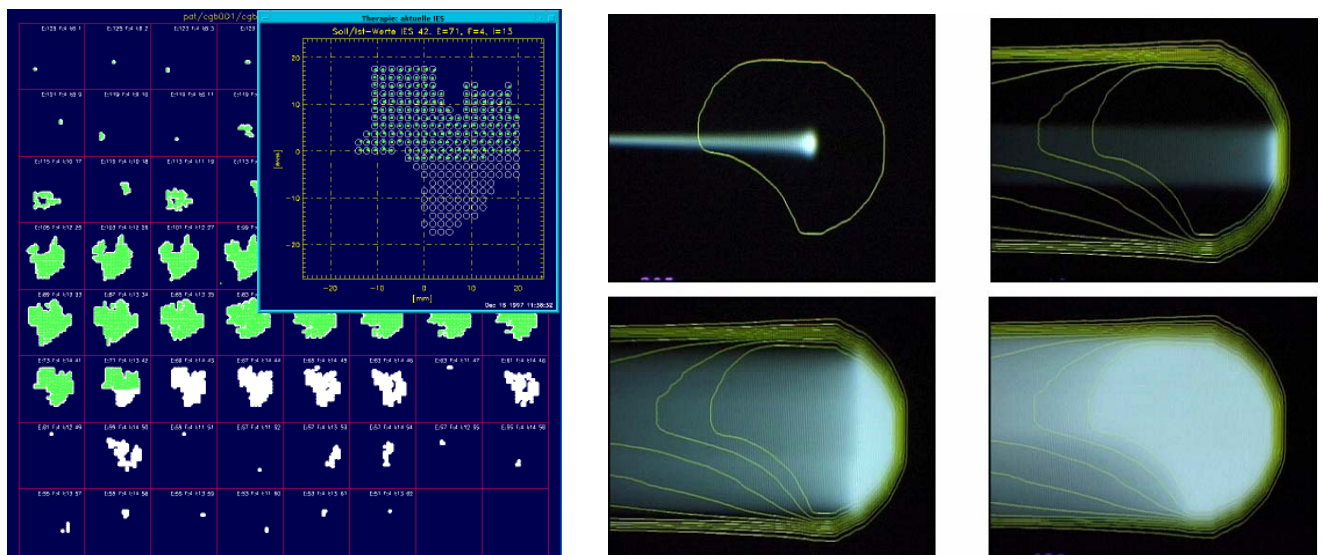


Figura 8. Tumor tratado en el GSI (Izquierda). Técnica de 'spot scanning' empleada en PSI

Para lograr una mayor flexibilidad en el tratamiento, el acelerador se acopla a un sistema de distribución del haz llamado 'gantry' que permite focalizar los hadrones sobre el tumor desde cualquier ángulo.

En la figura 9 se muestra un ejemplo de área de tratamiento de protones con un 'gantry' isocéntrico, que es el tipo de 'gantry' más empleado en protonterapia [3]. El 'gantry' gira alrededor de un eje y dirige el haz desde una dirección determinada hasta el tumor que se posiciona en el isocentro del sistema, de esta forma al girar el 'gantry' el tumor se irradia desde varias direcciones.

Una excepción a este tipo de 'gantry' es el excéntrico, empleado en el PSI [3], figura 9. La cama del paciente está fija al 'gantry' y tiene una posición diferente para

cada ángulo del mismo. La ventaja de esto es que el ‘gantry’ se puede construir de una manera más compacta.

En general, los ‘gantry’ suministran una energía entre 200MeV y 250 MeV, tienen un radio medio de 5 m y una longitud media de 10 m.

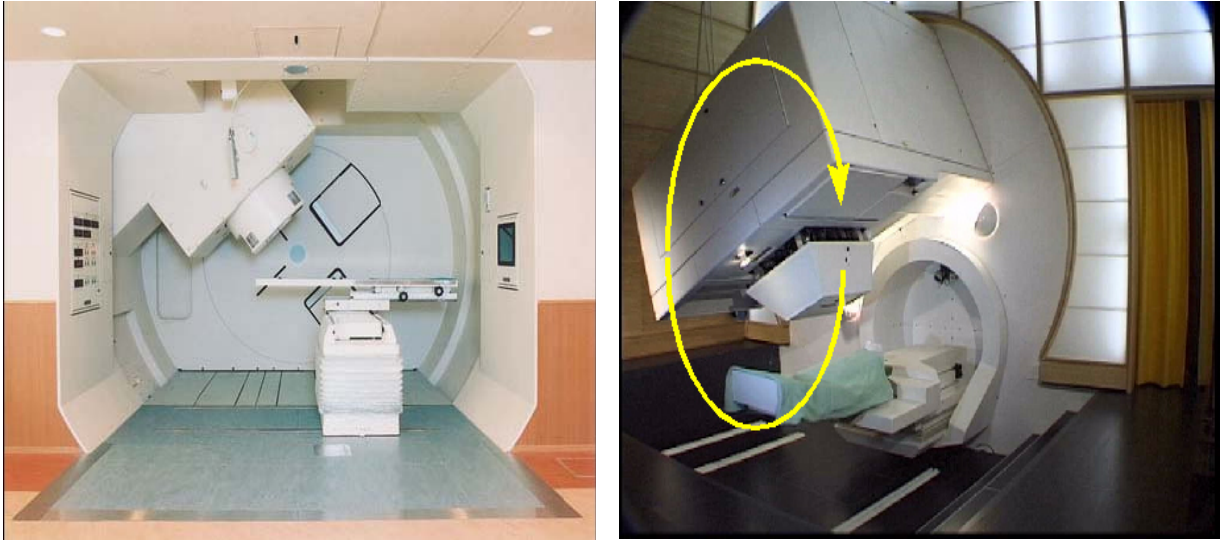


Figura 9. Gantry isocéntrico para protones diseñado por Mitsubishi (izquierda).  
Gantry excéntrico de PSI (derecha)

La construcción y desarrollo del ‘gantry’ para iones de carbono ha sido mucho más lenta debido a la mayor rigidez magnética. El centro pionero en desarrollar un proyecto para la construcción de este tipo de ‘gantry’ fue el HIT [3], figura 10. Este dispone de dos estructuras de soporte que mantienen la estructura rotatoria. Se trata de un ‘gantry’ isocéntrico con un peso aproximado de 570 toneladas. También lleva incorporado todos los componentes para realizar la distribución de haces por scanner, por tanto proporciona flexibilidad en los haces carbono de hasta 430 MeV/u que pueden ser depositados en cualquier dirección, ya que el ‘gantry’ puede girar 360°. Debido a las dimensiones y el peso de esta estructura, fue realmente un desafío incorporarlo dentro del edificio, por eso este ‘gantry’ sólo estuvo disponible a principios de este año, después de 5 años de trabajo.

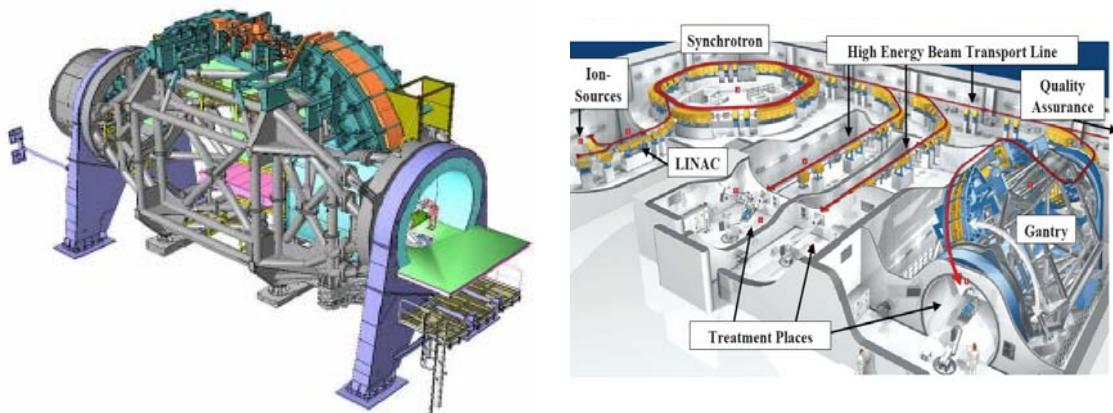
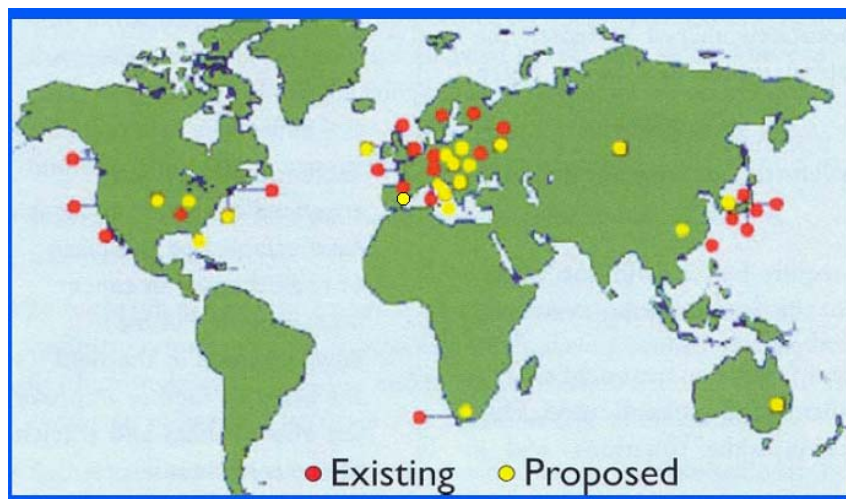


Figura 10. Ejemplo de instalación de Hadronterapia, Heidelberg (Derecha). Gantry isocéntrico empleado en dicha instalación y diseñado para iones de carbono (Izquierda)



## 5. Instalaciones

La terapia con partículas comenzó en 1954 en el Lawrence Berkeley National Laboratory (LBNL) con el primer tratamiento con protones. Más tarde, en Berkeley también fueron usados iones de helio y otros más pesados. Pero ha sido el ciclotrón de Harvard el que ha efectuado mayor número de tratamientos. Comenzó en 1961 y sigue operativo hoy en día. Otro centro de tratamiento con protones fue abierto en Uppsala, Suecia, en 1957. En Francia, dos centros, en Niza y Orsay, llevan operativos desde 1991. Y en Rusia, gran número de pacientes han sido tratados con protonterapia. Loma Linda fue el primer centro médico especializado en abrirse, ya que hasta entonces todos se habían construido a partir de laboratorios físicos de investigación. Hoy en día este centro es el que más pacientes atiende, aproximadamente 1000 al año. Además de tratamientos con tumores profundos con protones de 200 MeV, existen tratamientos muy eficaces para tumores oculares. El centro más activo en este tipo de enfermedad es Optis en PSI, Villigen. Hasta ahora 3000 pacientes han pasado por este centro. También en Clatterbridge, Niza y Berlín se han abierto centros para el tratamiento de cánceres oculares. El desarrollo de centros de iones pesados es mucho más lento debido principalmente a motivos económicos. Sin embargo debido a los altos valores de RBE, Berkeley empezó a investigar con iones Argón, que mostraban un alto control del tumor pero depositaban demasiada energía y los tejidos circundantes eran drásticamente afectados. Así, Berkeley cambió a iones más ligeros y trató unos 400 pacientes con iones de Neón. Finalmente, fue en NIRS, Chiba, donde se iniciaron tratamientos con iones de carbono. De los 29 centros registrados hasta el 2005, tan solo 3 realizan tratamientos con iones más pesados. Estos son en Europa, GSI, y en Japón, HIMAC y HIBMC.



*Figura 11. Hadronterapia en el mundo. Más de 50.000 pacientes tratados en todo el mundo. La gran mayoría de países europeos tienen ya un centro de hadronterapia en funcionamiento o en construcción.*



## 6. Conclusiones

- La Hadronterapia es una técnica de radioterapia externa de muy alta conformidad de dosis: permite tratar tumores localizados en zonas próximas a estructuras críticas del organismo y tumores pediátricos, en los que una mínima cantidad de dosis resulta inaceptable.
- Esta técnica está indicada también para tumores que no responden correctamente a la radioterapia convencional de fotones y electrones (tumores radio-resistentes)
- El futuro de la Hadronterapia está íntimamente ligado a la construcción de nuevas instalaciones especializadas que cuenten con aceleradores de partículas con fines médicos así como la instrumentación tecnológica adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

[1] **Manual of Biomedical uses of radiation. William R. Hendee (Ed.)**

[2] **'Radiotherapy with beams of carbon ions'** Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Reports on Progress in Physics, 68, 2005

[3] **'Gantry desing for proton and carbon Hadrontherapy facilities'** U. Weinrich, GSI, Darmstadt, Germany. Proceedings of EPAC 2006, Edinburgh, Scotland

[4] **Advances in Charged Particle Therapy** FIAS Colloqium, November 11, 2004. Thomas Haberer

[5] **'Proton beams in radiotherapy'**, V.S. Khoroshkov, E.I. Minakova. Eur.J.Phys. 19, 1998.

[6] **'Treatment delivery principles for ion therapy'**. Th. Haberer, GSI, Darmstadt, Germany, 2003.

[7] <http://nuclear.fis.ucm.es/research/thesis/trabajos-investigacion.htm/TAD-ana-garcia.pdf>