

# Física Nuclear y Medicina

Facundo Ballester y José Manuel Udías

*Applications of Physics to Medicine are reviewed in two main areas: Radiotherapy and Nuclear Imaging. The basic principles of external Radiotherapy as well as Brachytherapy, two powerful weapons against tumours, are reviewed. In Nuclear Imaging, SPECT and PET techniques are presented and the importance of functional imaging provided by Nuclear Medicine is stressed.*

## 1. Introducción e historia

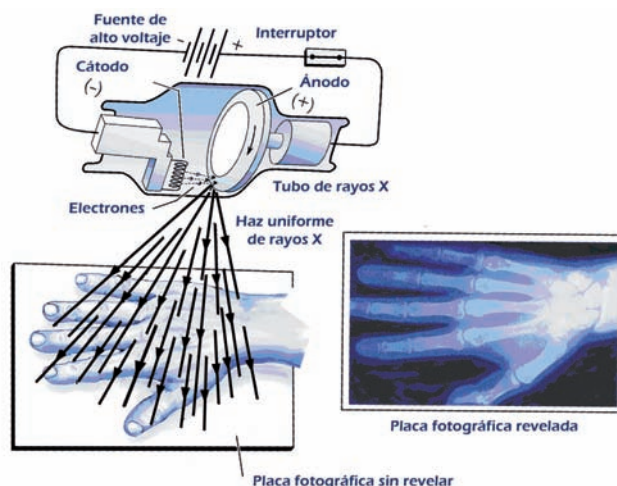
La Física Médica es la rama de la Física que tiene que ver con la aplicación de la Física a la Medicina. Se ocupa principalmente pero no exclusivamente de la aplicación de las radiaciones ionizantes al diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La Física Atómica y Nuclear ha jugado un papel clave durante el siglo XX en el desarrollo de instrumentación, teorías y técnicas aplicadas en este campo. En diagnóstico se usan rayos X de baja energía (Radiología diagnóstica) y rayos  $\gamma$  (Medicina Nuclear). En procedimientos terapéuticos se usan rayos X y rayos  $\gamma$  o electrones de megavoltaje (Radioterapia). La imagen por resonancia magnética (MRI) ha sido otra aportación importante de la Física Nuclear a la Medicina. Las cuatro sub-especialidades a las que la investigación en Física Atómica y Nuclear han aportado más son las siguientes: (1) Imagen diagnóstica con rayos X. (2) Imagen diagnóstica con radionucleidos. (3) Tratamiento del cáncer con radiaciones ionizantes. (4) Estudio de los riesgos de las radiaciones ionizantes y protección radiológica [1].

El estudio y uso de las radiaciones ionizantes en Medicina empezó con tres importantes descubrimientos: los rayos X por W. Roentgen en 1895 (primer premio Nobel de Física, en 1901), la radiactividad natural por H. Becquerel en 1896, y el radio por Pierre y Marie Curie en 1898 [2]. Desde entonces, las radiaciones ionizantes han jugado un papel destacado en Física Atómica y Nuclear, proporcionando las bases para el desarrollo de la Radiología y la Radioterapia como especialidades médicas y de la Física Médica como una especialidad en Física [1].

En Imagen Médica se utilizan radiaciones ionizantes compuestas por fotones (rayos X y radiación  $\gamma$ ) de mucha mayor energía que la radiación visible, que son capaces de atravesar los tejidos y que, al ser absorbidas en mayor o menor medida en función de la densidad de los tejidos, permiten obtener imágenes del interior del cuerpo humano. Se pueden obtener imágenes proyectivas (es decir, en dos dimensiones) de los órganos internos del cuerpo con una fuente externa y un detector de rayos X, en la radiografía por rayos X (ver Figura 1).

Además de las imágenes obtenidas con fuentes externas, en Imagen Nuclear se utilizan moléculas marcadas con núcleos radioactivos emisores de rayos  $\gamma$ . Dichas moléculas (radiofármacos) se introducen en el paciente para fijarse en distintos órganos según la función biológica del fármaco. La distribución de núcleos radioactivos puede medirse con detectores de radiación que rodeen al paciente. La Imagen

Nuclear comenzó a utilizarse a finales de los años 40 y la primera gamma cámara electrónica fue presentada por Anger en 1952 [3]. En 1971 se produjo una revolución en Imagen Médica con la implementación de la tomografía computarizada (CT) por la cual Godfrey N. Hounsfield, ingeniero electrónico, y Allan M. Cormack, físico nuclear, recibieron el premio Nobel de Medicina en 1979. La tomografía computarizada permite combinar varias proyecciones en 2D y obtener imágenes tridimensionales de los órganos.



**Figura 1.** Esquema de la obtención de imagen plana (proyectiva) como mapa de atenuación de los rayos X de la fuente puntual (arriba a la izquierda) recogidos en la placa fotográfica. Abajo a la derecha, resultado obtenido tras revelar la placa.

En los años 80 se generalizaron otras dos técnicas de imagen: la imagen por resonancia magnética nuclear, RMN, más conocida en la actualidad como imagen por resonancia magnética o por sus siglas en inglés, MRI (ver cuadro aparte) y la tomografía por emisión de positrones o PET. Esta última modalidad se ha consolidado como la más prometedora de las técnicas de Imagen Nuclear que permiten medir no sólo la estructura anatómica de los órganos, sino además la forma en que éstos fijan o procesan los radiofármacos, es decir, estas imágenes permiten registrar el funcionamiento correcto o anómalo de los órganos. La Imagen Médica es uno de los campos de la Medicina que más deprisa está evolucionado, impulsada por los avances en Física Nuclear Experimental y el aumento exponencial en las capacidades de los ordenadores que han permitido mejoras como la exploración helicoidal, que reduce el tiempo de explora-

ción y la dosis recibida por los pacientes a una fracción del necesario en los escáneres CT de hace tan sólo un lustro. Asimismo, se extiende el uso de la multimodalidad, es decir, la combinación de la información estructural detallada obtenida con CT o MRI con la información funcional obtenida con radioisótopos mediante el co-registro y la fusión de imágenes.

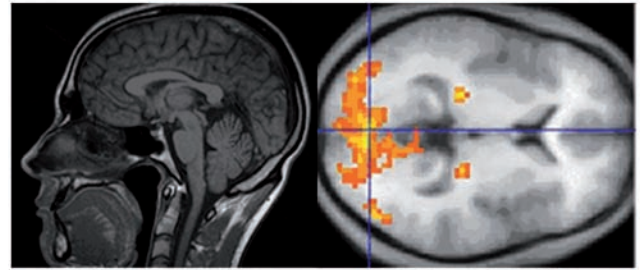
La otra aplicación fundamental de la Física Nuclear en Medicina, la Radioterapia, es una técnica de tratamiento de lesiones oncológicas con radiaciones ionizantes. Se distinguen la Radioterapia Externa, en la que la fuente de radiación ionizante es externa al paciente, y la Braquiterapia, en la que el origen de las radiaciones ionizantes es una fuente radiactiva que se introduce en el paciente o que está en contacto con él.

La terapia con rayos X ha evolucionado desde los primitivos tubos de gas (1896), los tubos de Coolidge (1913) y los cañones de rayos X (1920), hasta la aparición de los aceleradores lineales en la década de 1960. Por otra parte, las fuentes de radio se utilizaron tanto como fuente de radiación externa desde 1920 hasta la aparición de los aceleradores lineales, como fuentes para Braquiterapia desde 1899 en forma de tubos, agujas y placas. El uso de fuentes de radio presentaba muchos problemas de protección radiológica debido a su larga vida media y a la producción de  $^{222}\text{Rn}$  en su desintegración. La producción en la década de los 60 de  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{60}\text{Co}$  e  $^{192}\text{Ir}$  fue sustituyendo progresivamente su uso, hasta que las máquinas de carga diferida para Braquiterapia en los 80 lo han erradicado completamente. Es cada vez más frecuente el uso de haces de partículas pesadas (*hadronterapia*, con protones e iones) de forma complementaria a la Radioterapia convencional. Junto con la Cirugía y la Quimioterapia, la Radioterapia es un arma eficaz en la lucha contra el cáncer.

## 2. La Física Nuclear y el diagnóstico por imagen

Hoy en día se denomina Imagen Nuclear (o exploración con radioisótopos) a la obtención de imágenes mediante la detección de la radiación emitida por fármacos marcados con emisores radioactivos desde el interior del paciente. Por tanto, con esta definición, el tradicional CT de rayos X y la imagen por resonancia magnética o MRI (ver cuadro aparte), aunque basados en principios y desarrollos de Física Nuclear, no entran en la categoría de Imagen Nuclear.

La Imagen Nuclear es un excelente medio diagnóstico porque, a diferencia de otras modalidades de Imagen Médica como el CT de rayos X y la resonancia magnética, revela no sólo la anatomía (estructura) de un órgano o parte del cuerpo, sino también la función de dicho órgano. Esta información *funcional* permite diagnosticar algunas enfermedades y varias condiciones médicas mucho antes que otras modalidades de Imagen Médica, ya que se puede apreciar el trastorno (cáncer, tejido infartado, mal funcionamiento cerebral) antes de que haya dado lugar a alteraciones de la estructura (tumor, cicatrices). Solemos explicar la diferencia entre imagen funcional e imagen estructural con el siguiente ejemplo: la imagen estructural (MRI o CT) confirma que tienes cerebro pero con la imagen funcional (PET o SPECT) sabemos si lo estás usando o no.



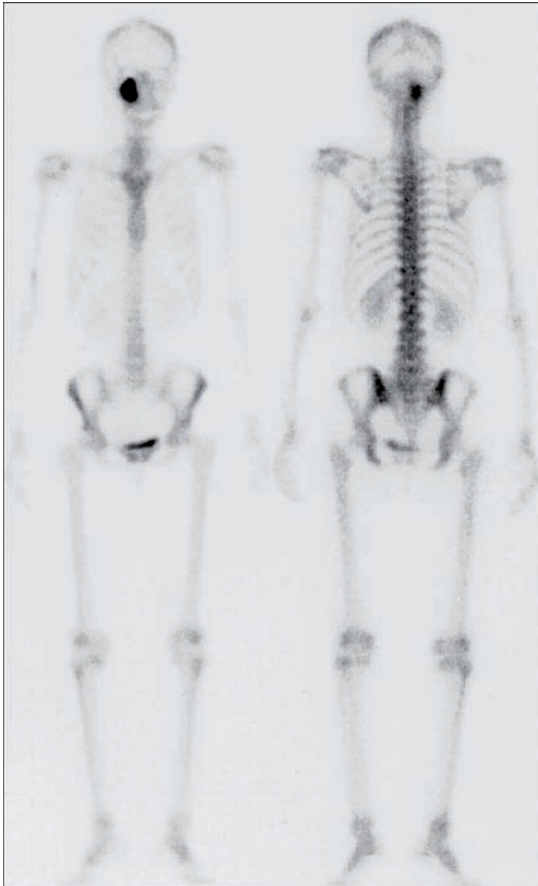
### Imagen por Resonancia Magnética (MRI)

La medida de la resonancia del momento magnético de los núcleos de haces moleculares en un campo magnético externo fue propuesta por Isaac Rabi (premio Nobel de Física en 1940) en 1938 para medir dichos momentos magnéticos nucleares [4]. En 1946 Felix Bloch y Edward M. Purcell (Premio Nobel de Física en 1952) refinaron la técnica de resonancia magnética nuclear (RMN) para poder ser usada en líquidos y sólidos. Herman Y. Carr utilizó en 1952 gradientes magnéticos para obtener información espacial y obtuvo unas primeras imágenes rudimentarias, pero no fue hasta 1970 tras los trabajos de, entre otros, Sir Peter Mansfield y Paul Lauterbur (premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2003), que la técnica de RMN pudo ser usada para obtener imágenes similares a lo hoy se conoce por sus siglas en inglés: Magnetic Resonance Imaging (MRI). En MRI se utiliza un campo magnético estático muy potente (en equipos modernos superior a 10 Teslas) con el que se alinean los espines de los núcleos bajo estudio. En el caso de núcleos de hidrógeno (o cualquier núcleo cuyo estado fundamental tenga espín  $\frac{1}{2}$  como  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$  y  $^{15}\text{N}$ ), el campo magnético externo rompe la degeneración de espín del estado fundamental al separar los dos valores posibles de la tercera componente del espín ( $+\frac{1}{2}$  y  $-\frac{1}{2}$ ) de acuerdo a su alineamiento o desalineamiento con el campo magnético externo. En estas condiciones, los núcleos pueden absorber cuantos de radiación correspondiente a la diferencia de energía entre ambos niveles (normalmente en el rango de la radiofrecuencia o las microondas), que serán posteriormente re-emitidos. Al superponer pequeños gradientes tridimensionales con el campo estático principal, la detección de esta radiación re-emitida permite localizar espacialmente los núcleos de hidrógeno. Como los núcleos están rodeados de electrones que también son partículas cargadas que se mueven y apantallan en parte el campo magnético nuclear, la frecuencia exacta de esta absorción de radiofrecuencia depende del entorno de estos núcleos, es decir, de la estructura de la molécula a la que pertenecen. Esto tiene inmediata aplicación en espectroscopia RMN para la identificación no destructiva de pequeñas cantidades de materiales y en imagen por resonancia magnética (MRI) porque permite distinguir el hidrógeno que forma parte del agua del que forma parte de la grasa, por ejemplo. En general, la técnica MRI proporciona una imagen estructural mucho más completa que las de los escáneres de rayos X (arriba a la izquierda puede verse un ejemplo de una imagen MRI obtenida en un escáner moderno) con mayor contraste entre tejidos de composición diferente e incluso, en condiciones adecuadas, permite distinguir tejido sano de tejido inflamado o con edema. La disponibilidad de imanes superconductores cada vez más potentes ha abierto el camino hacia la imagen funcional por RMN (f-MRI). Por ejemplo, en la imagen de la derecha se muestra en color naranja la activación de la zona del cortex visual del cerebro del sujeto obtenida con f-MRI. En f-MRI se distingue la hemoglobina desoxigenada (paramagnética) de la oxigenada (diamagnética). Los escáneres tomográficos de rayos X al ser mucho más rápidos y más baratos que la MRI, son hoy en día más habituales.

Otra técnica nuclear utilizada ampliamente en Química y Biología es la espectroscopia Mössbauer (descubierta en 1957 por Rudolf Mössbauer, premio Nobel de Física en 1961), en la que se utiliza la absorción y emisión de rayos  $\gamma$  para determinar la composición de las moléculas en las que están presentes los núcleos que absorben cierta radiación  $\gamma$  con la que son bombardeados.



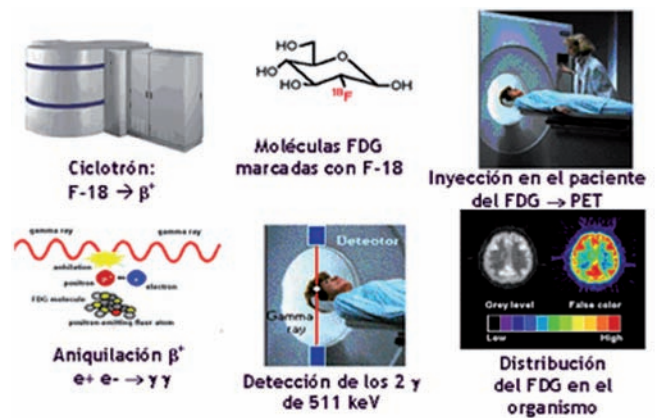
En Imagen Nuclear, dado que se introduce material radiactivo en el paciente, la cantidad de radiación que efectivamente se puede usar para obtener la imagen está limitada a valores tales que la exposición total y dosis absorbida por el paciente durante el procedimiento sea aproximadamente comparable a la que recibiría durante un CT de rayos X. Si cada elemento de imagen (píxel o *picture element*) de un CT de rayos X es el resultado de cientos de millones de fotones de rayos X, en el caso de la imagen nuclear es el resultado de (típicamente) cien o menos fotones  $\gamma$ . Por ello, el rango dinámico, la relación señal/ruido y la calidad de la imagen es, en general, peor que en la Imagen Médica convencional.



**Figura 2.** Escintigrafía ósea. La imagen revela una lesión visible en la órbita derecha. Las modalidades de Imagen Nuclear basadas en la detección de un fotón único han de vencer varias dificultades. Por un lado, dado que los fotones  $\gamma$  se emiten en todas direcciones, con el fin de obtener imágenes nítidas es preciso hacer uso de colimadores que dejen pasar sólo los fotones que llegan en la dirección adecuada. Los colimadores reducen mucho la sensibilidad de las técnicas de fotón único y por tanto limitan el número de fotones útiles para la imagen. Además, al ser fotones de relativamente baja energía, sufren atenuación y dispersión en gran medida, tanto al atravesar zonas más densas del paciente como en el propio colimador. Estos efectos deterioran la calidad de la imagen.

Hay dos modalidades principales de Imagen Nuclear. Por un lado, la que utiliza isótopos emisores de rayos  $\gamma$  que se detectan por medio de una gamma cámara exterior al paciente. En su versión proyectiva (es decir con obtención de imágenes en dos dimensiones al igual que las radiografías de rayos X convencionales,) hablamos de *escintigrafía* (ver la Figura 2). En su versión tomográfica hablamos de SPECT

(*Single Photon Emission Computer-aided Tomography* o Tomografía Computerizada de Fotón Único). Estas técnicas requieren un equipo relativamente sencillo y los isótopos más utilizados (sobre todo  $^{99m}\text{Tc}$ , ver Tabla I) se pueden obtener con facilidad en un hospital por medio de un generador de radioisótopos. La energía de los rayos  $\gamma$  involucrados no es muy distinta de la de los rayos X y por tanto los equipos para obtener imágenes a estas energías no son muy diferentes de los habituales escáneres de rayos X. Por todo ello, escintigrafía y SPECT han sido las técnicas de Imagen Nuclear más extendidas y conocidas hasta hace pocos años. Según datos del INE [5] en 2003 había en España más de 200 gamma-cámaras, por 300 equipos de MRI y 550 escáneres de rayos X. La utilidad de la técnica SPECT se centra hoy en día sobre todo en la evaluación de la función cardíaca y cerebral y en la localización de algunos tipos de tumores (Figura 2).

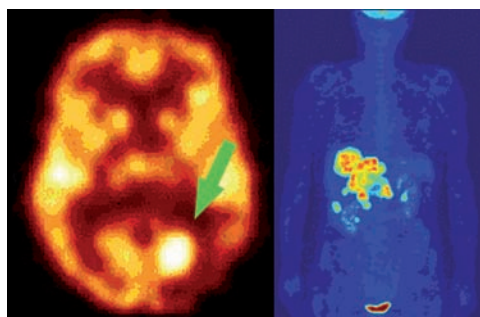


**Figura 3.** Ciclo del PET. De izquierda a derecha y de arriba hacia abajo. Producción del radioisótopo en el ciclotrón y síntesis automática del radiofármaco (por ejemplo FDG). Inyección del radiofármaco en el paciente. Tras la desintegración del  $^{18}\text{F}$ , en el equipo PET se detectan los dos fotones emitidos simultáneamente lo que permite determinar la distribución de FDG, en este caso en el cerebro del paciente, e identificar las zonas con mayor metabolismo. Los fotones se emiten (aproximadamente) de forma colineal a partir de la aniquilación de un positrón con un electrón. En general el positrón se aniquila en una posición distinta de la que se generó debido a su rango finito en el tejido lo que introduce un emborronamiento intrínseco de la imagen PET.

La otra modalidad principal de Imagen Nuclear es la *Tomografía por Emisión de Positrones* o PET (4) (Figuras 3 y 4). La característica diferencial del PET es que utiliza radioisótopos emisores  $\beta^+$  que precisan de un ciclotrón para ser generados. El desarrollo en las tecnologías de aceleradores, con la aparición de los ciclotrones para producción de radioisótopos acoplados a módulos de síntesis de fármacos conformando *radiofarmacias llave en mano*, está permitiendo la popularización de esta técnica. Los isótopos de mayor interés en esta modalidad aparecen en la Tabla I.

Los radioisótopos emisores  $\beta^+$  empleados en PET se desintegran con la emisión de un positrón, la antipartícula del electrón. Los positrones, tras frenarse al atravesar el tejido biológico, se aniquilan (cuando *casi* se han parado) junto con alguno de los electrones que forman parte del material en exploración. En dicha desintegración se emiten simultáneamente dos fotones de 512 keV que, por conservación del

momento, salen en direcciones opuestas *casi* colineales. La detección simultánea de dos fotones en los detectores que rodean al paciente indica, sin necesidad de colimadores, que se ha producido una desintegración del radioisótopo situado en la línea que une ambos detectores (Figura 3). Por tanto, la sensibilidad de los detectores PET es, en general, superior a la de los detectores SPECT. A cambio, los equipos son mucho más complicados (y caros), por sus detectores agrupados en parejas o anillos y la electrónica de coincidencia necesaria. Debido a que el positrón no se aniquila en el mismo punto en donde se produce la desintegración del radionucleido sino a una cierta distancia (alcance finito del positrón) la imagen PET presenta un emborronamiento intrínseco y, en el mejor de los casos, podemos reconstruir la posición donde se ha producido el par de fotones  $\gamma$ , que no necesariamente coincide con la posición en donde se ha producido la desintegración del radionucleido (ver Tabla I y Figura 3).



**Figura 4.** (Izquierda) Corte PET de un cerebro humano tras la administración de glucosa marcada con  $^{18}\text{F}$  (FDG). Se aprecia un tumor en la parte inferior derecha de la imagen, señalado por la flecha verde. A la derecha, imagen PET de cuerpo entero tras la administración de FDG. Las zonas de color rojo indican mayor captación de FDG, por ejemplo en la vejiga (parte inferior) canal habitual de eliminación de este radiofármaco.

Isótopo	Semivida (min.)	Uso principal	Tipo de emisión y Energía (keV)
$^{18}\text{F}$	109.8	PET	$\beta^+$ , 635
$^{11}\text{C}$	20.4	PET	$\beta^+$ , 960
$^{13}\text{N}$	10.0	PET	$\beta^+$ , 1190
$^{15}\text{O}$	2.1	PET	$\beta^+$ , 1720
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	360.6	SPECT	$\gamma$ , 140
$^{123}\text{I}$	780.	SPECT	$\gamma$ , 159
$^{67}\text{Ga}$	4674.	SPECT	$\gamma$ , 92
$^{201}\text{Tl}$	4320.	SPECT	$\gamma$ , 167, 135

**Tabla I.** Algunos radioisótopos utilizados en PET y SPECT. En el caso de los fármacos de SPECT, se indica la energía del fotón, y en el de PET la energía promedio del electrón emitido. A mayor energía del electrón, mayor es el rango medio del positrón antes de desintegrarse y mayor también el emborronamiento intrínseco de la imagen PET. Además, en el caso de PET, los fotones de aniquilación poseen 512 keV de energía, bastante mayor a las energías de los fotones de SPECT, lo que requiere de mayor espesor de material en el detector. Esto también introduce emborronamiento de la imagen debido al rango del fotón en el detector.

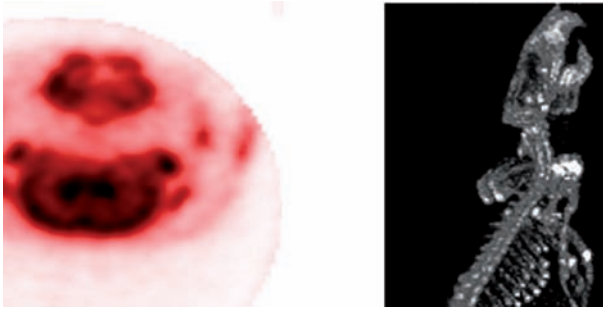
Otra ventaja de la técnica PET es que los isótopos que se pueden utilizar tienen gran interés biológico (Tabla I). Hoy en día, casi cualquier molécula orgánica puede ser sintetizada con carbono, oxígeno o nitrógeno radiactivos. Sin embargo, el radionucleido más utilizado en PET es el  $^{18}\text{F}$ , dada su mayor vida media que facilita la síntesis de fármacos complejos y su transporte y distribución en un radio de varios cientos de kilómetros. El flúor puede sustituir al hidrógeno en muchas moléculas orgánicas. Mención especial merece la [ $^{18}\text{F}$ ]-flúor-desoxiglucosa o FDG, con una funcionalidad biológica similar a la de la glucosa convencional, alimento de las células. Una vez en el interior de las células, el  $^{18}\text{F}$  se acumula en ellas. Las células con metabolismo acelerado, por ejemplo células cancerosas en división descontrolada, músculo cardíaco en continua contracción y regiones más activas del cerebro (principal órgano consumidor de glucosa) acumulan más  $^{18}\text{F}$  que su entorno y dan una señal positiva en la imagen PET (Figura 4). Como en la imagen PET se pueden apreciar unos pocos picomoles de trazador y dada la elevada especificidad de los radiofármacos en su fijación a nivel molecular y celular, esta técnica posibilita el diagnóstico y detección precoz de lesiones cancerosas, mucho antes de que se aprecien cambios en la estructura de los órganos involucrados.

Una aplicación de PET que recibe atención creciente es la determinación de la efectividad de los tratamientos por radioterapia o quimioterapia en tumores. Las células destruidas por el tratamiento dejan de fijar FDG, y por tanto aparecen como no activas en la imagen PET, apenas días (u horas) después de la aplicación del tratamiento y mucho antes de que se puedan apreciar cambios en la estructura y tamaño del tumor.

La Imagen Nuclear mediante PET requiere de la fabricación de radiosótopos artificiales, de corta vida media efectiva dentro del cuerpo (algunas horas como máximo), con el fin de poder tomar la imagen en un intervalo corto de tiempo y minimizar la dosis recibida por el paciente. Por su corta vida media (Tabla I), la utilización de  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{O}$  precisa de un ciclotrón en la propia unidad de Imagen Nuclear.

Uno de los campos que más desarrollo ha tenido en los últimos años es el de la aplicación de la Imagen Nuclear a la investigación preclínica, es decir, a los ensayos clínicos de fármacos y procedimientos médicos en animales de laboratorio. La mayor parte de la investigación preclínica se realiza en ratas y ratones de laboratorio, animales de pequeño tamaño. Si bien en equipos de exploración PET de humanos puede ser aceptable trabajar con imágenes con una resolución espacial del orden varios milímetros, para poder realizar estudios PET en animales pequeños, cuyos cerebros miden alrededor de un centímetro cúbico, es preciso conseguir resoluciones espaciales de un milímetro o mejores. Como hemos visto, la imagen PET tiene un problema de emborronamiento intrínseco que hace muy difícil obtener imágenes de resolución inferior al milímetro con reconstrucciones convencionales. Sin embargo, la miniaturización de los detectores de radiaciones  $\gamma$ , combinada con nuevas técnicas de reconstrucción de imagen tomográfica con recuperación de resolución [8] desarrolladas gracias a la incesante mejora en las capacidades de cálculo de los ordenadores, ha

resultado en la obtención de imágenes PET con resolución submilimétrica (Figura 5).



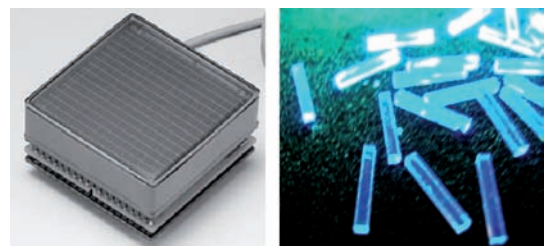
**Figura 5.** Imágenes PET de ratas de 200 g. A la izquierda, corte transversal del cerebro de una rata obtenido en el escáner de pequeños animales rPET [6] diseñado por el Laboratorio de Imagen Médica del Hospital Gregorio Marañón de Madrid, tras la administración de FDG. A la derecha, reconstrucción 3D del esqueleto de una rata tras la administración de una solución de fluoruro de sodio con  $^{18}\text{F}$ , que se fija preferentemente en los huesos, obtenida en un escáner PET Vista drT [7] fabricado por General Electric. En ambos casos, la reconstrucción avanzada de la imagen [8] permite apreciar detalles de menos de 1 mm.

### 3. La Física Nuclear Experimental y la Imagen Nuclear

En Imagen Nuclear, para la detección de radiación  $\gamma$  se utilizan habitualmente fotomultiplicadores combinados con cristales centelleadores (Figura 6). En el centelleador, los rayos  $\gamma$  depositan su energía hasta ser absorbidos por completo en el cristal o bien hasta que lo atraviesan y abandonan cediendo sólo parte de su energía al cristal. La energía cedida por los fotones de la radiación  $\gamma$  al cristal se transforma en luz visible en cantidad aproximadamente proporcional a dicha energía cedida. La radiación visible generada es detectada por medio de un fotomultiplicador que transforma los pulsos de luz en una señal eléctrica de amplitud suficiente para ser procesada. Los materiales centelleadores utilizados en Imagen Nuclear suelen ser cristales inorgánicos. Estos materiales y métodos son los mismos que se usan en Física Nuclear Experimental para espectroscopia de rayos  $\gamma$ . La necesidad de avanzar en el estado del arte de los experimentos de Física Nuclear ha hecho evolucionar continuamente la tecnología de centelleadores y fotomultiplicadores. Además, los experimentos de Física Nuclear proporcionan un campo de pruebas excelente para estos desarrollos. Por todo ello los avances en los dispositivos experimentales requeridos e impulsados por las colaboraciones de Física Nuclear Experimental tienen aplicación frecuente y casi inmediata en Imagen Nuclear. Cabe mencionar en este sentido los nuevos materiales centelleadores que sustituyen con ventaja a los tradicionales. Por ejemplo, los cristales de yoduro de sodio o cesio dopados con talio ( $\text{NaI}(\text{Tl})$  o  $\text{CsI}(\text{Tl})$ ) utilizados en SPECT o escintigrafía están ahora siendo sustituidos ventajosamente por bromuro de lantano dopado con cerio ( $\text{BrLa}(\text{Ce})$ ), que presenta ventajas de resolución en energía. Y el bismuto-germanato (BGO) más comúnmente empleado en PET es ahora sustituido por ortosilicatos de lantano (LSO) que presenta un mayor rendimiento en la conversión de energía  $\gamma$  en radiación visible. También se ha probado el uso de fotodiodos de avalancha (APD), fotodiodos PIN

o detectores multipixelados de silicio en sustitución del fotomultiplicador, si bien estas tecnologías alternativas casi sólo se emplean de momento en imagen preclínica. Se da la circunstancia de que, si bien durante mucho tiempo eran los experimentos en Física Nuclear los que iban por delante en cuanto a prueba y desarrollo de nuevos avances en detección de rayos  $\gamma$ , la utilización creciente de la Imagen Nuclear y su mayor peso económico hace que cada vez más la tendencia se invierta y muchos desarrollos se realizan primero para Imagen Nuclear y más tarde encuentran su aplicación también en experimentos de Física Nuclear. Así, en los últimos años la búsqueda de centelleadores ultra-rápidos con el fin de obtener la información de tiempo de vuelo (TOF) de los dos fotones en los escáneres PET ha impulsado el desarrollo de los centelleadores de bromuro de lantano extra-dopados en cerio, que pueden convertirse en los centelleadores más rápidos disponibles.

Otra punto en común entre Física Nuclear e Imagen Nuclear son las herramientas de simulación de la interacción entre los fotones  $\gamma$  y la materia, desarrolladas para optimizar el diseño de detectores y que pueden aprovecharse tanto para los experimentos de Física Nuclear Experimental como para Imagen Nuclear y para el cálculo y, como veremos en las siguientes secciones, planificación de tratamientos de radioterapia, lo cual es una motivación adicional muy importante tanto para los desarrolladores de estas herramientas como para los usuarios que las ponen a prueba.



**Figura 6.** Fotografía de un fotomultiplicador planar sensible a la posición, utilizado en PET y en gamma-cámaras (izquierda). A la derecha, cristales de LSO cortados antes de ensamblarlos en una matriz para formar una cabeza de un detector para PET.

### 4. La Física Nuclear y el tratamiento del cáncer

#### Efecto de las radiaciones ionizantes sobre los seres vivos

Desde el descubrimiento de las radiaciones ionizantes se sabe que éstas producen daños sobre los organismos vivos. Esta propiedad de las radiaciones ionizantes se utiliza para el tratamiento del cáncer. Pero a su vez, estas radiaciones producen daños en los tejidos sanos.

Las radiaciones ionizantes que se usan en radioterapia son: electrones, rayos X (y fotones de otras longitudes de onda), protones e iones pesados ( $^{12}\text{C}$ ). Cada tipo de radiación ionizante tiene un efecto biológico distinto dependiendo de cómo deposita la energía en el tejido a medida que lo atraviesa; la magnitud que se usa para cuantificarlo es la transferencia lineal de energía (LET), que indica la energía transferida al medio por unidad de longitud recorrida por la partícula ionizante. Así, para una misma cantidad de energía depositada en el medio, el efecto biológico es mayor para



protones que para rayos X, pero la de aquéllos es menor que la de las partículas  $\alpha$ .

### Radioterapia externa

En radioterapia externa se usan haces de electrones y rayos X para irradiar uniformemente y con la máxima dosis la lesión, protegiendo los tejidos sanos de forma que reciban una dosis tan baja como sea posible. Los haces de radiación de electrones y rayos X se obtienen en la actualidad de aceleradores lineales, tras haberse abandonado progresivamente las unidades de  $^{60}\text{Co}$ . En estos aceleradores, los electrones se aceleran hasta la energía de interés (entre 6 y 22 MeV). Si se desea obtener haces de rayos X, el haz de electrones se hace incidir sobre un blanco de tungsteno en el que por radiación de frenado se obtiene el haz de rayos X. La Figura 7 presenta esquemáticamente curvas de dosis en profundidad normalizadas al máximo de dosis para distintos tipos de haces empleados en Radioterapia. Podemos ver la forma característica en que cada haz deposita la energía a medida que penetra en el medio. Así, un haz electrones de 12 MeV presenta el máximo de dosis a una profundidad de 2.5 cm, tras lo cual se observa una rápida disminución. Por el contrario, un haz de rayos X de 22 MV presenta el máximo a una mayor profundidad, pero la disminución de la dosis es mucho más lenta.

El desarrollo de técnicas en Física de Aceleradores para la investigación en Física Nuclear ha redundado en una transferencia de tecnología para los aceleradores de uso clínico. Ejemplo de ello es la terapia con protones. Cuando un haz de protones interacciona con la materia, la dosis absorbida se caracteriza por ser muy baja en las regiones superficiales de su trayectoria; sin embargo, al final del alcance de los protones la dosis aumenta de forma pronunciada hasta un máximo para luego disminuir abruptamente a cero. Esto puede observarse en la Figura 7 para un haz de protones de 135 MeV: este tipo de haz deposita muy poca energía en la mayor parte de la trayectoria de los protones, mientras que presenta el máximo de dosis en una región muy estrecha conocida como pico de Bragg. La energía depositada disminuye abruptamente a partir de dicho máximo. Gracias a esta característica, puede darse una dosis muy elevada a un tumor profundo sin exceder la dosis de tolerancia de los tejidos sanos atravesados por el haz, ni tampoco a los que se encuentran más allá de éste. Además, la modulación en el alcance para producir un ensanchamiento del pico de Bragg (SOBP) permite tratar blancos más anchos con picos de Bragg muy definidos. Por todo ello, la terapia con protones es ventajosa por la mejor distribución de dosis que se obtiene con los protones en comparación con la que se obtiene con rayos X. Esto permite dosis más elevadas en el tumor lo que se traducirá en un control local más elevado y en tratamientos más sencillos para el paciente, con menos sesiones y más breves. También la dosis más reducida a los órganos sanos se traducirá en una reducción de la mortalidad y una mejor calidad de vida de los pacientes [9]. La hadronterapia está especialmente indicada en los casos de tumores radioresistentes.

Otra aportación de la Física Nuclear a la Radioterapia es la terapia con iones (sobre todo núcleos de  $^{12}\text{C}$ ) desarrollada en Europa en el GSI (Darmstadt, Alemania) en los últimos

10 años [10]. Esta instalación dedicada a la investigación básica en Física Nuclear reservó una parte importante de sus recursos al desarrollo de la terapia con iones pesados. También en el GSI se desarrolló una cámara PET para estudios *in beam* que permite monitorizar la dosis suministrada por los núcleos de  $^{12}\text{C}$ , dado que la interacción de estos núcleos (y también, aunque en menor medida, los protones) con la materia produce núcleos emisores  $\beta^+$ . En la Figura 7 se muestra el pico de Bragg correspondiente a un haz de  $^{12}\text{C}$  de 3000 MeV (250 MeV/u). Las instalaciones que combinan la terapia con protones e iones pesados (una está operativa en Japón y otra se está construyendo en Alemania) abren las puertas a un nuevo tipo de Radioterapia en las que el tratamiento básico se realizará con protones y se complementará con iones pesados.

Decenas de miles de pacientes han sido tratados en todo el mundo con hadronterapia. Entre ellos, muchos pacientes españoles han recibido tratamiento en Francia y otros países, pero no en España que, en este sentido, sufre un importante retraso con respecto a países de nuestro entorno como Francia, Bélgica, Austria, Italia o Alemania, por no mencionar Japón o Estados Unidos. Este retraso está sin duda motivado por la ausencia de grandes instalaciones de Física Nuclear Experimental en nuestro país, aunque esperemos que esto cambie en el futuro.

### Braquiterapia

La Braquiterapia es la variedad de la Radioterapia que utiliza fuentes radiactivas emisoras de electrones y/o fotones para el tratamiento del cáncer y se usa tanto de forma exclusiva como en combinación con Radioterapia Externa.

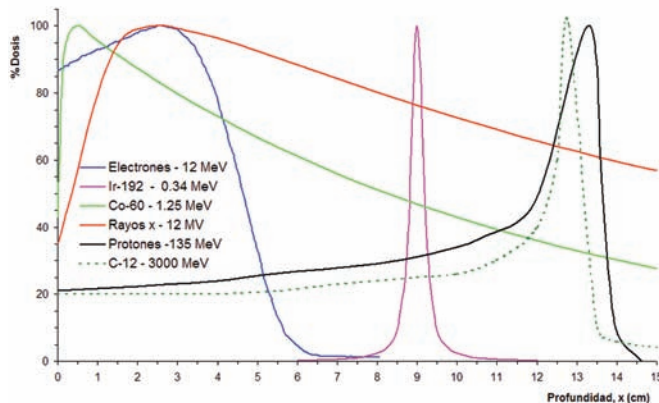
Con el uso de estas fuentes radiactivas se aplica una dosis muy alta al tumor de forma mucho más localizada que con haces de electrones y/o fotones. Sólo tras el desarrollo de la bomba atómica en el proyecto Manhattan a finales de los años 40 se aprovecharon de forma pacífica las radiaciones ionizantes provenientes de radionucleidos distintos del radio y el radón para el tratamiento del cáncer. La introducción del  $^{60}\text{Co}$ , el  $^{137}\text{Cs}$  y el  $^{198}\text{Au}$  a finales de los años 50 permitió la fabricación de tubos y agujas con los dos primeros y semillas con el tercero en sustitución del radio. No obstante, aún quedaba un problema pendiente: conseguir fuentes y alambres finos y maleables con una actividad específica alta que no se podía alcanzar con el  $^{137}\text{Cs}$  y el  $^{60}\text{Co}$ . El problema se resolvió en la década de los 1960 con la producción del  $^{182}\text{Ta}$  y posteriormente con el  $^{192}\text{Ir}$  [11].

La radiación que se aprovecha con fines terapéuticos puede ser la radiación  $\gamma$  ( $^{60}\text{Co}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ) o la radiación  $\beta$  ( $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,...) según el tipo de aplicación. La fuente radiactiva puede implantarse en el paciente de forma permanente en un acto quirúrgico, como es el caso del tratamiento de cáncer de próstata con baja tasa de dosis (LDR) en el que se insertan unas 100 semillas de  $^{125}\text{I}$  (energía media de los fotones de 35 keV y periodo de desintegración de 60 días) de 10 mCi de reducidas dimensiones (cilindro de 1 mm  $\times$  5 mm).

En el caso de alta tasa de dosis (HDR) se introduce en el paciente una fuente miniaturizada (cilindro de 1 mm  $\times$  5 mm) de  $^{192}\text{Ir}$  (energía media de los fotones de 0.34 MeV) de

10 Ci, lo que permite aplicar dosis muy elevadas de forma muy localizada. Para ello, la fuente se introduce en el paciente mediante un sistema robotizado y permanece intervalos de tiempo determinados en localizaciones previamente estipuladas con el fin de obtener la distribución de dosis requerida. En la Figura 7 se muestra también de forma esquemática la distribución de dosis de una fuente de  $^{192}\text{Ir}$ .

La Braquiterapia epiescleral es otra técnica muy utilizada en Braquiterapia en el tratamiento de los tumores oculares, que consiste en colocar un aplicador ocular con fuentes radioactivas en contacto con el tumor. Las fuentes más usadas para cargar estos aplicadores son las de  $^{125}\text{I}$ . En algunos casos es la radiación  $\beta$  la que tiene interés para el tratamiento. Por ejemplo, el  $^{106}\text{Ru}$  se usa en forma de placas en estos casos.



**Figura 7.** Curvas de dosis en profundidad para distintos tipos de radiación normalizadas al 100% de la dosis (dibujo esquemático). En el caso del  $^{192}\text{Ir}$ , la curva representa la distribución de dosis suponiendo que la fuente radiactiva se halla situada a una profundidad de 9 cm.

## Terapia con neutrones

También la Física Nuclear y la Medicina se han encontrado en la terapia por captura de neutrones con boro (BNCT), una forma localizada de terapia en la que una fuente de radiación con un LET muy elevado se transporta hasta las células tumorales donde la radiación se libera por captura neutrónica de la fuente. Un haz de neutrones epitérmicos induce la reacción de captura de neutrones en  $^{10}\text{B}$  a una cierta profundidad en el tejido. El  $^{10}\text{B}$  se localiza en el tumor o en el tejido circundante en virtud de algún mecanismo de respuesta selectivo que puede ser fisiológico, metabólico o molecular. El compuesto de boro debe ser capturado por las células cancerosas del tumor de forma que la reacción de fisión inducida por el neutrón en  $^{10}\text{B}$  libere la partícula  $\alpha$  y el núcleo de  $^7\text{Li}$  para que se desplacen en direcciones opuestas y con su alto LET destruyan las células cancerosas [12].

## 5. Investigación y formación

La relación entre la Física Nuclear y la Medicina en el siglo XX ha sido muy fructífera para ésta última. Dos son los campos que merecen especial atención: las técnicas Monte Carlo y la física de detectores. Si se realiza una búsqueda en PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) del término "Monte Carlo" en enero de 2008 aparecen 19050 entradas siendo la primera del año 1949. Hay muchas apli-

caciones de esta técnica en Medicina, la mayoría de las cuales se centran en su uso para el estudio del transporte de las radiaciones ionizantes en la materia (electrones, fotones, protones, etc.) [13, 14]. El abanico de aplicaciones de la técnica Monte Carlo en Física Médica es muy amplio: sistemas de planificación de Radioterapia basados en Monte Carlo de electrones; dosimetría para Braquiterapia; aplicaciones de diagnóstico con rayos X; estudio de respuesta de detectores a la radiación; estudios de protección radiológica; etc.

El uso de las radiaciones ionizantes en Medicina ha requerido del concurso de los físicos que, en colaboración con los radioterapeutas, son los encargados de la planificación de los tratamientos optimizando las técnicas para obtener las mejores expectativas de curación posibles. Los pioneros en Física Médica provenían en buena parte de la especialidad de Física Nuclear y, por una razón u otra, acabaron trabajando en Medicina Nuclear, Radiología o Radioterapia, y desarrollaron las habilidades y conocimientos necesarios durante el trabajo diario. Además del trabajo clínico, promovieron la Física Médica como una ciencia además de una profesión y desarrollaron programas de formación en Física Médica, primero como cursos electivos en algunos departamentos de Física y más tarde mediante programas de Física Médica bien estructurados que han conducido en países avanzados a estudios de grado en Física Médica [1].

En España, la Física Médica, como suele suceder con las materias que abarcan varias disciplinas, tiene dificultades para ser cubierta adecuadamente en los planes de estudio de las licenciaturas e ingenierías actuales. La profesión de Radiofísico Hospitalario (RFIR) es una especialidad regulada [15] de la misma forma que los MIR, FIR, etc. Tras superar una prueba nacional, los candidatos a RFIR efectúan tres años de residencia en alguna de las unidades docentes autorizadas por el Ministerio de Sanidad, tras lo cual se hallan cualificados para poder desarrollar su actividad profesional en hospitales públicos o privados. A pesar de la existencia de la profesión de Radiofísico Hospitalario, en España no existe un plan de estudios que recoja específicamente la formación en Física Médica. Si bien actualmente se encuentran algunos programas de segundo ciclo y posgrado que tratan de llenar el vacío existente, creemos que esta disciplina, que presenta un desarrollo exponencial en los últimos años y que va a incorporar gran cantidad de físicos y técnicos en un futuro inmediato, debería estar contemplada con estudios específicos dentro de los futuros planes de estudio adaptados al Espacio Europeo de Educación Superior.

## 6. Resumen y Conclusiones

La Física Nuclear ha sido protagonista de muchos de los avances del siglo XX en Medicina, por un lado en Imagen Médica con la MRI, el diagnóstico por rayos X y la Imagen Nuclear (escintigrafía, PET y SPECT) y en el tratamiento de lesiones oncológicas por Radioterapia externa con fotones y electrones, Hadronterapia con protones e iones pesados y Radioterapia externa o Braquiterapia. El desarrollo de la instrumentación nuclear (detectores, técnicas de aceleración de partículas y electrónica asociada) ha sido clave en el progreso del diagnóstico por imagen y de los tratamientos por Radioterapia como hemos visto en este artículo. Esta

“simbiosis” entre Física Nuclear y Medicina continúa siendo fructífera y muchos centros de Física Nuclear desarrollan proyectos cada vez más directamente orientados a las aplicaciones en Medicina. En nuestro país, sin embargo, con toda probabilidad debido al retraso histórico en grandes instalaciones de Física Nuclear Experimental, la transferencia de tecnología de la Física Nuclear a la Medicina es muy inferior a la de los países de nuestro entorno. Sin embargo, es de esperar que la situación mejore en el futuro inmediato, con la presencia de algunos programas específicos.

## 7. Agradecimientos

F. Ballester agradece la ayuda a la investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología en los Proyectos No. FPA2007-65013-C02-01 y FPA2006-12120-C03-02. J.M. Udías agradece ayudas a la investigación del Ministerio de Educación y Ciencia en los Proyectos No. FPA-2007-62616 y FPA-2006-07393, a la Comunidad de Madrid en el el proyecto Grupo de Física Nuclear (910059), al CDTI a través del Consorcio para el Desarrollo de Tecnologías Avanzadas en Medicina (CDTEAM) dentro del programa Ingenio-2010 y al Instituto de Salud Carlos III en el proyecto PI052583 del Fondo de Investigaciones Sanitarias.

## 8. Referencias

- [1] E. B. PODGORSK, *Biological and Medical Physics. Biomedical Engineering: Radiation Physics for Medical Physicist*, Springer Verlag (2006).
- [2] RICHARD F. MOULD, *A Century of X-Rays and Radioactivity*, IOP, (1993).
- [3] H. O. ANGER, “Use of gamma-ray pinhole camera for in vivo studies”, *Nature*, **vol. 170**, 200-201, (1952).
- [4] RABI, I. I., ZACHARIAS, J. R., MILLMAN, S. AND KUSCH, P. “A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment”, *Physical Review* **53**, 318-318, (1938).
- [5] Cifras INE, Boletín informativo del Instituto Nacional de Estadística “La salud de los españoles”, Feb. 2005 (<http://www.ine.es/revistas/cifraine/0205.pdf>).
- [6] E. VICENTE, J. J. VAQUERO, E. LAGE, G. TAPIAS, M. ABELLA, J. L. HERRÁIZ, S. ESPAÑA, J. M. UDÍAS, M. DESCO, *Caracterización del Tomógrafo de Animales rPET*. Libro de Actas, CASEIB 2006; 395-398 (2006); J.J. VAQUERO, E. LAGE, L. RICÓN, M. ABELLA, E. VICENTE, M. DESCO, *rPET Detectors Design and Data Processing*. 2005 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, 2885-2889 (2005).
- [7] Y. WANG, J. SEIDEL, B. M. W. TSUI, J. J. VAQUERO, M. G. POMPER. *Performance Evaluation of the GE Healthcare eXplore VISTA Dual-Ring Small-Animal PET Scanner*. *J Nucl Med*; **47**: 1891-1900 (2006).
- [8] J. L. HERRAIZ, S. ESPAÑA, J. J. VAQUERO, M. DESCO, J. M. UDÍAS, “FIRST: Fast Iterative Reconstruction Software for (PET) Tomography”, *Phys Med Biol*, **Vol 51**, 4547-4565 (2006).
- [9] ALFRED R. SMITH, “Proton Therapy”, *Phys. Med. Biol.* **51**, R491-R504 (2006).
- [10] J. DEBUS, T. HABERER, D. SCHULZ-ERTNER, O. JÄKEL, F. WENZ, W. ENGHARDT, W. SCHLEGEL, G. KRAFT, M. WANNENMACHER, *Fractionated Carbon ion irradiation of skull basetumors at GSI – First clinical results and future perspectives*, *Strahlenther. Onkol.*, **176** (5), 211-216 (2000).
- [11] D. BALTAS, L. SAKELIOU AND N. ZAMBOGLOU, *Series in medical Physics and Biomedical Engineering: The Physics of Modern Brachytherapy for Oncology*, Taylor & Francis (2007).
- [12] R. F. BARTH, J. A. CODERRE, M. G. H. VICENTE AND T. E. BLUE, “Boron neutron capture Therapy of cancer: current status and future prospects”, *Clin. Cancer Res.* **11**, 3987-4002 (2005).
- [13] D. W. O. ROGERS, “Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics”, *Phys. Med. Biol.* **51**, R287-301 (2006).
- [14] J. BARÓ, J. SEMPAP, J.M. FERNÁNDEZ VAREA, F. SALVAT, “Penelope, an algorithm for Monte-Carlo simulations of the penetration and energy-loss of electrons and positrons in matter”, *Nucl. Inst. and Methods B*, **100**, 31-46 (1995).
- [15] P. OLIVARES, “Radiofísica Hospitalaria”, *Revista Española de Física*, **vol. 11**, 59-60 (1997). “Sociedad española de Física Médica, La Física Médica: ‘una profesión para las ciencias de la salud’”, *Revista Española de Física*, **vol. 14**, 9-10 (2000).
- [16] M. RUIZ-RUBIO Y A. SOLA, “La Física y la Biología: metas y métodos de la Biofísica”, *Revista Española de Física*, **vol. 18**, 28-33 (2004).
- [17] WILLIAM R. HENDEE, GEOFFREY S. IBBOTT AND ERIC G. HENDEE, *Radiation Therapy Physics*, Third Edition. Wiley (2005).

**Facundo Ballester**

*está en el Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear de la Universitat de València y en el IFIC*

**José Manuel Udías**

*está en el Grupo de Física Nuclear del Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear de la Universidad Complutense de Madrid.*