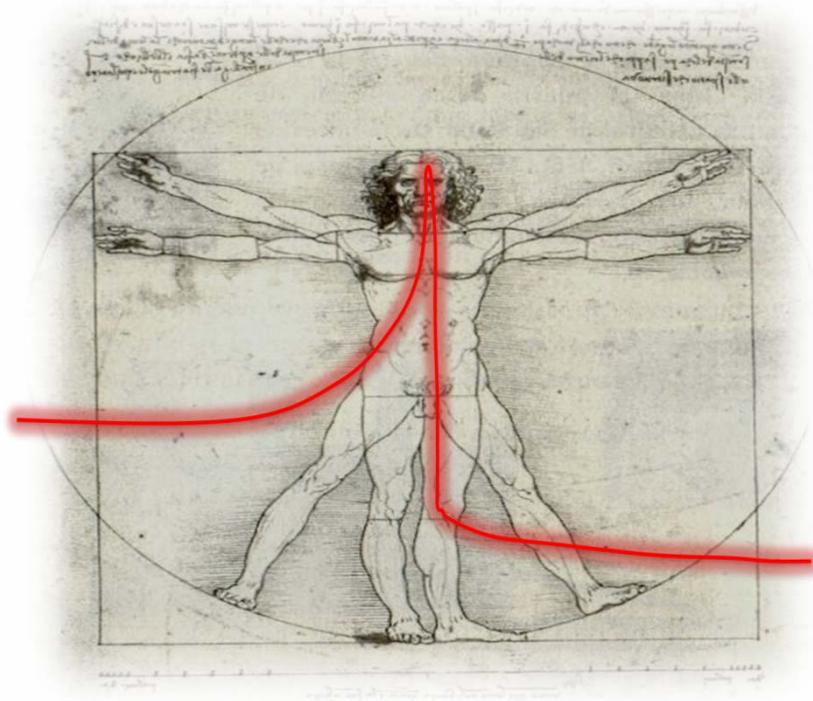


# HADRONTERAPIA



ANA GARCÍA SANZ

Madrid, 25 de Septiembre de 2008

*Dirigido por D. José Manuel Udías Moinelo*

# 1. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales problemas sociales de los países desarrollados, que causa miles de muertos al año, es el cáncer. Actualmente existen varios tratamientos, pero ninguno de ellos definitivo, para combatir este mal. Uno de ellos es la radioterapia. Esta técnica, que cuenta con más de un siglo de historia, se basa en la destrucción de las células cancerígenas de los tumores mediante radiaciones ionizantes. Las propiedades inhibitorias de las células cancerígenas que poseen las radiaciones ionizantes se descubrieron muy poco después de la radiactividad.

Hasta hace dos decenios, los tratamientos usuales eran irradiaciones locales o globales mediante rayos gamma de Cobalto y mediante implantes de fuentes radiactivas (braquiterapia). Las dosis de radiación aplicadas en cada tumor eran dosis globales que se atenían a protocolos elaborados únicamente en base a la experiencia empírica. En estos protocolos se eliminaba la mayor parte del tumor mediante cirugía, utilizando la quimioterapia o radioterapia para eliminar células residuales dispersas en tejidos esencialmente sanos. Sin embargo no existía solución para tumores instalados en zonas donde el acceso por cirugía no fuera posible o donde la preservación de los tejidos sanos que rodean al tumor es esencial, como es el caso en los tumores de ojos y cerebro.

En los últimas dos décadas se han producido una serie de adelantos tecnológicos que han revolucionado el campo de la radioterapia. El avance en imagen médica producido por el desarrollo de la tomografía de rayos X asistida por ordenador (CT), la tomografía de electrones y positrones (PET) y la resonancia magnética nuclear (RMN) han permitido obtener imágenes de los tumores en tres dimensiones con precisión milimétrica. Además el desarrollo de los ordenadores permite actualmente la obtención de estas imágenes en tiempo real. Una técnica avanzada cada vez más utilizada es la IMRT o *radioterapia por intensidad modulada*.

Sin embargo, los avances antes mencionados no han sido particularmente relevantes en el caso de tumores localizados en zonas donde el daño de los tejidos sanos circundantes tiene en general consecuencias fatales, como es el caso de los tumores de ojo y cerebro mencionados anteriormente. Esto es debido a que los haces de partículas ligeras, como electrones, no son rectilíneas y a que en las colisiones con otros electrones emiten abundante radiación de frenando, que irradian los tejidos circundantes.

Una posibilidad de soslayar los problemas que presentan los haces de electrones es la utilización de partículas más pesadas: protones, neutrones y núcleos, de energía suficientemente elevada como para penetrar hasta el tumor. El desarrollo de los aceleradores y estructuras (*gantries*) que permiten enviar haces de partículas pesadas desde cualquier ángulo, han dado lugar a un nuevo concepto de tratamientos con los que se obtienen dosis más conformes, es decir, que tratan el tumor sin dañar el tejido sano circundante

Esto es lo que se conoce como **hadronterapia**. La hadronterapia es una técnica que usa haces de hadrones, es decir, de partículas formadas por quarks unidos por la fuerza fuerte. Éstas presentan unas características terapéuticas muy superiores a las de los fotones o electrones, ya que presentan

un rango bien definido, depositan la mayor parte de su energía al final del recorrido que es lo que se conoce como el pico de Bragg y se puede hacer que éste se sitúe en el interior del tumor. Sin embargo, el desconocimiento de las características radiobiológicas de estos haces, la inexistencia de sistemas de imagen adecuados y de ordenadores suficientemente rápidos, condujeron a que los resultados obtenidos con haces de hadrones no diesen resultados considerablemente mejores que la radioterapia tradicional como para plantearse la instalación de ciclotrones y sincrotrones con fines puramente médicos.

El uso clínico de los haces de protones y de iones fue propuesto por primera vez por R Wilson en 1946 y fue en 1954 cuando se trató a los primeros pacientes con protones en Berkeley, Estados Unidos. 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 de 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 un cierto número de tipos de 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, gantries y sistemas de distribución activa de los haces permiten hoy en día obtener una dosis conforme 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, como IBA o Mitsubishi, han empezado a invertir en este prometedor mercado emergente.

En las siguientes secciones hablaré de la terapia de hadrones y los avances realizados en los últimos años en este campo.

El objetivo del trabajo es el estudio de la hadronterapia como una rama de la radioterapia. Pero como hablamos de conceptos relativamente nuevos, primero haremos una introducción para luego poder entender el porqué del uso de hadrones en radioterapia.

Para empezar, se describe el problema al que se quiere dar solución: el cáncer. Se trata de una familia complicada de enfermedades que suelen tener multitud de excepciones, por eso se intenta explicar brevemente los tipos de tumores existentes y sus características. También es importante y se deben mencionar, las distintas formas de diagnosis que usan los especialistas. Esta etapa es muy importante porque un diagnóstico precoz y exacto puede ser determinante para garantizar la cura. Una vez hecho el diagnóstico, se procede a elegir el tratamiento más adecuado. Dado que la radioterapia se indica para determinados cánceres, se presenta un resumen de las posibles técnicas que existen dependiendo del cáncer que se tenga que tratar.

La hadronterapia actúa por medio de efectos físicos y biológicos. Por tanto, en las siguientes dos secciones voy a hablar de las diferentes propiedades que tienen los hadrones. Físicamente es importante la forma en que las partículas

interaccionan con la materia, y para poder cuantificarlo, se definen una serie de parámetros, como el poder de frenado, la energía lineal transferida o la dispersión lateral y longitudinal del haz. Así se podrán comparar las propiedades de los hadrones con las de los fotones, que es el tipo de radiación ionizante usada en la terapia convencional.

Pero el objetivo es tratar tejidos del cuerpo humano. Cuando se exponen dichos tejidos a radiaciones ionizantes se producen cambios biológicos, como la inactivación de la célula. Este efecto puede ser dañino cuando se aplica sobre células sanas, pero tremendamente beneficioso cuando se aplica a tumores. Para poder describirlo y elaborar tratamientos basados en dosis aplicadas, hay que conocer ciertos parámetros biológicos que son de suma importancia. Por eso hablaré de las curvas de supervivencia, que nos dan una idea de cuántas células que sobreviven según la dosis aplicada y, a partir de esto, se definirá uno de los parámetros clave en la hadronterapia: el RBE, o eficiencia biológica relativa, que cuantificará los efectos biológicos que producen las diferentes radiaciones sobre tejido humano y se verá cómo las partículas que optimizan este factor son los iones de carbono.

Una vez que ha quedado claro cuál es el problema a tratar, sus características y la forma de cuantificarlo, voy a comparar las diferentes radiaciones ionizantes que se usan en hadronterapia. Comparando los perfiles de dosis-profundidad y el resto de parámetros anteriormente descritos, se llegará a la conclusión de que los hadrones son mucho más eficaces en el tratamiento de tumores, ya que permiten una conformidad de dosis superior y protegen en mayor medida los tejidos sanos.

Aparte de comparar la terapia convencional con la terapia de hadrones, y ver que ésta última es satisfactoriamente más precisa, una pregunta que nos hacemos es qué hadrones optimizan esta nueva técnica de radioterapia. Comparando una vez más los parámetros disponibles, se verá que iones más pesados que los protones son más indicados para uso clínico.

Entonces, si los hadrones presentan mejores propiedades clínicas, nos preguntaremos por qué no es una práctica habitual en los hospitales. Esto se discutirá en la sección de soporte técnico, ya que uno de los mayores hándicaps que ha tenido y tiene esta forma de tratamiento es la tecnología necesaria para optimizar las propiedades de las partículas. En un principio se usaban los mismos aparatos que en la terapia con fotones obteniendo, por tanto, resultados no muy favorables. Se verá cómo la nueva generación de aceleradores, gantries y sistema de distribución de haces proporcionan el soporte técnico requerido.

También se comentarán los diferentes centros de hadronterapia en funcionamiento hoy día, así como una valoración de los resultados clínicos y de los costes. Se verá si la relación calidad-precio es positiva.

Por último, se verificará que los resultados teóricos antes expuestos son correctos. Para ello se usará el programa SRIM. Este programa permite conocer el comportamiento de las partículas en sólidos, así que a partir de los resultados con protones e iones de helio, carbono y oxígeno, se llegará a la conclusión de qué partícula optimiza los resultados de la hadronterapia.

## 2. PROBLEMA SOCIAL: EL CÁNCER

### 2.1 ¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El cáncer no es simplemente una enfermedad. Es una familia grande y compleja de enfermedades que pueden afectar a cada uno de los órganos y tejidos del cuerpo. El cáncer es la segunda causa de mortalidad mundial, superado sólo por las enfermedades del corazón. Todos los años se diagnostican más de 1.2 millones de nuevos casos; la mitad de ellos afectan a los pulmones, próstata, mamas, colon y recto. El cáncer se puede presentar en cualquier edad, a pesar de que es más común en las personas mayores de 50 años.

Las células de nuestro cuerpo se dividen y multiplican constantemente para reemplazar a las células viejas y dañadas. Cuando esta división y crecimiento tiene lugar de forma descontrolada puede dar lugar a la formación de exceso de tejido, que es lo que conocemos como tumor. En la mayoría de los casos los tumores son benignos, no son cánceres. Los tumores benignos no tienen capacidad para invadir o destruir otros órganos o tejidos, y a pesar de que pueden causar algunos problemas debido a su tamaño y ubicación, no amenazan la vida.

Pero cuando estas células además de crecer sin control sufren nuevas alteraciones y adquieren la facultad de invadir tejidos y órganos de alrededor

(infiltración) y de trasladarse y proliferar en otras partes del organismo (metástasis), se denomina tumor maligno, que es a lo que llamamos cáncer.

Las células cancerosas viajan del ovario a los ganglios linfáticos y a otros órganos

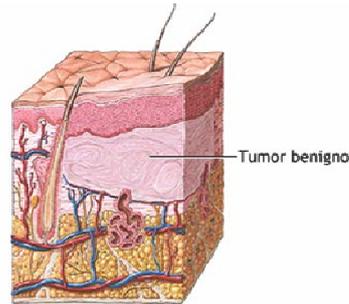
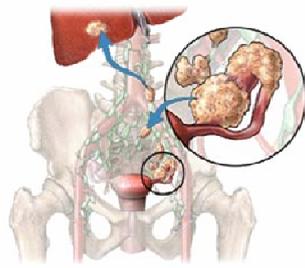


Figura 1: Tumor maligno de ovario con metástasis

Figura 2: Tumor benigno.

Hay muchos y diferentes **tipos de cáncer**. Dependiendo de distintos factores como la ubicación, los tejidos y las células que los forman, el tipo de alteración que sufren estas células, se diagnosticará un cáncer u otro. Sin embargo, todos los cánceres se pueden clasificar dentro de una de estas grandes categorías:

- **Carcinomas:** son tumor maligno que se originan en los tejidos que recubren los órganos del cuerpo. Cerca del 80% de todos los casos de cáncer son carcinomas.
- **Sarcomas:** son tumor maligno que se originan en los tejidos conectivos como huesos, músculos, cartílagos, tejido fibroso o grasa.
- **Leucemias:** son cánceres de la sangre o de los órganos generadores de la sangre.
- **Linfomas:** afectan el sistema linfático, una red de vasos y ganglios que funciona como el filtro del cuerpo. El sistema linfático elimina el exceso de líquidos de los tejidos, forma y activa el sistema inmunológico (ayuda a combatir las infecciones). Existen más de 20 tipos diferentes de linfoma.



Figura 3. Radiografía del sarcoma de Edwin que ataca el tejido óseo

Figura 4. Leucemia linfocítica aguda: Esta fotografía muestra las células linfáticas teñidas de oscuro que se observan en la leucemia linfocítica aguda, el tipo más común de leucemia infantil

Se habla mucho sobre las **causas** del cáncer sin poder aún establecer cuáles son éstas. No existe una sola causa, sino un grupo de factores que hacen al hombre susceptible de padecer cáncer. La gran mayoría de los cánceres –alrededor del 80%– son debidos a *factores externos*; con ello nos

referimos a la edad, el cáncer es más común entre gente mayor de 50 años, la dieta, ya que las dietas con alto contenido de grasa y colesterol son factores de riesgo particularmente en el cáncer colon, la obesidad, el tabaco, la exposición prolongada a productos químicos, exposición a altos niveles de radiación, y algunos virus como el de la hepatitis B y C y el virus Epstein-Barr, que causa mononucleosis infecciosa, han sido asociados con un mayor riesgo de cáncer. También enfermedades del sistema inmunitario, como el sida, aumenta la susceptibilidad del paciente a padecer cáncer.

El otro 20% de los cánceres es debido a *factores genéticos*, es decir factores hereditarios. Son indicios de cáncer hereditario, por ejemplo, cánceres que ocurren antes de la edad normal, o cánceres múltiples o bilaterales.

## 2.2 DIAGNÓSTICO

Lamentablemente, muchos tipos de cánceres no producen ningún **síntoma** claro ni causan dolor hasta que están muy avanzados. Debido a que los síntomas del cáncer en su fase inicial suelen ser sutiles, a menudo los síntomas son confundidos con otros de enfermedades menos importantes.

Algunas de las señales que nos pueden hacer pensar en el cáncer: cambios en los hábitos de evacuación del intestino y la vejiga (cáncer de próstata), una herida que no cicatriza, sangrados o secreciones inusuales, engrosamiento o formación de un bulto en la mama o en cualquier otra parte del cuerpo, indigestión o dificultad para tragar, un cambio obvio en una verruga o lunar, tos o afonía persistente.

Debido a que los síntomas no son un dato objetivo para la diagnosis, tan solo una alarma corporal, vamos a ver cómo se desarrolla la diagnosis.

### 2.2.1 HISTORIAL CLÍNICO

Cuando un paciente acude a consulta por alguna molestia o síntoma, el médico antes de realizar cualquier prueba, elabora una historia clínica. Ésta incluye los antecedentes familiares y personales del paciente y sus hábitos de vida.

### 2.2.2 ANALÍTICA

Se realizan distintos tipos de analíticas, como análisis de sangre, análisis del LCR (líquido cefalorraquídeo que es el que baña las estructuras nerviosas, es decir, el cerebro y la médula espinal), análisis del líquido pleural (líquido contenido entre las dos capas de la pleura, que es la membrana que envuelve los pulmones, el diafragma y la caja torácica) y análisis de heces.

### 2.2.3 MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son determinadas sustancias presentes en la sangre que proceden de los tejidos cancerosos. Hay dos clases de marcadores tumorales. El primer grupo de marcadores está asociado a la presencia de tejido canceroso, pero son de muy poca ayuda al hacer un diagnóstico ya

que un gran número de tumores distintos producen estos marcadores. Sin embargo, pueden ser útiles para seguir la evolución de la enfermedad antes de que los tumores se puedan encontrar clínicamente o mediante imagen. Algunos ejemplos de estos marcadores son ACE, CA19-9, CA125. El ACE (antígeno carcino-embriionario) es una proteína producida por tumores gastrointestinales. Por tanto, para un paciente con un historial de cáncer gastrointestinal, el aumento del nivel del ACE es una primera señal de recurrencia.

El segundo grupo de marcadores está asociado a determinados tejidos que han desarrollado cáncer. Sin embargo, esas sustancias no están específicamente asociadas al tumor, y pueden tener niveles elevados aún cuando no estuviera presente ningún cáncer, por ejemplo debido al consumo de drogas. Pero al contrario que en el grupo anterior, un nivel elevado apunta como responsable a un tejido concreto. Algunos ejemplos de estos marcadores son APE, GCH- $\beta$ , AFP, y Tg. Así pues, si está elevado el APE, hay que buscar un cáncer de próstata. Si un varón tiene niveles elevados de GCH- $\beta$  o AFP, se busca un cáncer de testículo y con un nivel elevado de Tiroglobulina se busca un carcinoma de tiroides.

Sin embargo, los marcadores por si solos, no permiten confirmar o descartar un diagnóstico de cáncer, esto es porque el nivel de un marcador tumoral puede elevarse en personas con tumores benignos y, además, no se eleva en todas las personas con cáncer, especialmente si se encuentran en la etapa temprana de la enfermedad.

Suelen ser de utilidad para controlar la evolución de un paciente una vez diagnosticado y tratado. Una elevación de los marcadores puede significar la reaparición del tumor, por lo que es preciso realizar nuevas pruebas diagnósticas para confirmarlo o descartarlo. Y en una persona en tratamiento, el descenso de estos valores indica una buena respuesta al mismo.

#### **2.2.4 ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Esta especialidad estudia con el microscopio las células y tejidos para determinar los cambios que se han producido en ellos y poder determinar de forma precisa de qué tipo de cáncer se trata. Este es el caso de la citología y la biopsia.

La citología estudia las células que se pueden obtener, bien por raspado del tejido o por punción de la lesión. Y la biopsia analiza el tejido que se obtiene tras una intervención quirúrgica en la que se puede extraer parte del tumor o el tumor entero.

#### **2.2.5 ENDOSCOPIA**

Consiste en insertar en el interior del cuerpo un tubo largo y flexible con luz y con una pequeña cámara en la punta. Esto permite que el médico vea en el interior de los órganos o cavidades las áreas sospechosas. Hay muchos tipos de instrumentos, cada uno diseñado para ver áreas particulares del cuerpo (colonoscopia para el colon, laparoscopia para ver la cavidad abdominal, cistoscopia para la vejiga urinaria, etc.).

## 2.2.6 DIAGNÓSTICO POR IMAGEN

Se emplean varias técnicas para producir imágenes internas del cuerpo y sus estructuras. Los tipos de métodos con imágenes incluyen:

**Radiografías:** La imagen se obtiene al exponer una lámina fotográfica a una fuente de radiación de alta energía, comúnmente rayos X o radiación gamma procedente de isótopos radiactivos como Iridio 192, Co 60, Cesio 137, etc. Con las radiografías se registran zonas de diferente densidad, dando tonos más blancos las estructuras más densas, como por ejemplo los huesos.

**TAC** (Tomografía Axial Computerizada): es una exploración de rayos X que produce imágenes detalladas de cortes axiales del cuerpo. En lugar de obtener una imagen como la radiografía convencional, la TAC obtiene múltiples imágenes al rotar alrededor del cuerpo. Así, permite obtener imágenes radiográficas en secciones progresivas de la zona del organismo estudiada y, si es necesario, imágenes tridimensionales de los órganos o estructuras orgánicas. Mediante el TAC obtenemos imágenes de secciones perpendiculares del organismo.



Figura 5: TC de mamas normales

**Resonancia Magnética (MRI).** Es una exploración radiológica que nace a principios de los años 80 y que permite obtener imágenes del organismo de forma no invasiva sin emitir radiación ionizante. Se basa en la reacción de los núcleos al aplicar un campo magnético. La obtención de las imágenes se consigue mediante la estimulación del organismo a la acción de un campo electromagnético con un imán que atrae a los protones que están contenidos en los átomos de los tejidos, que se alinearán con el campo magnético. Cuando se interrumpe el pulso, los protones vuelven a su posición original de relajación, liberando energía y emitiendo señales que son captadas por un receptor y analizadas por un ordenador que las transformará en imágenes. Está basado en la absorción y emisión de energía en el rango de la radiofrecuencia. Se empezó a usar mucho más tarde que los rayos X porque se tenía la idea de que no se podía obtener la imagen de un objeto con radiación de longitud de onda mayor que las dimensiones de dicho objeto, pero MRI obtiene la imagen a partir de la variación de la fase y de la frecuencia de la energía emitida con respecto a la absorbida.

En resumen, un MRI puede "ver" únicamente objetos basados en hidrógeno, así que los huesos, que están basados en calcio, serán anulados en la imagen, y no tendrán efectos en la visión de tejidos blandos. Esto lo hace excelente para examinar el interior del cerebro y las articulaciones.

En el caso de realizar una resonancia magnética para determinar la existencia de un tumor, se inyecta una sustancia llamada gadolinio en una

vena del paciente. El gadolinio se acumula alrededor de las células cancerosas a fin de que estas se muestren más claramente en la imagen.



Figura 6: IMR cerebral

**Ecografía:** El ultrasonido diagnóstico o sonografía es conocido popularmente como ecografía. Está basado en las imágenes obtenidas mediante el procesamiento de los ecos reflejados por las estructuras corporales, gracias a la acción de pulsos de ondas ultrasónicas, siendo la amplitud de estos ecos diferente según el órgano. Un pequeño instrumento similar a un micrófono llamado transductor emite ondas de ultrasonidos. Estas ondas sonoras de alta frecuencia se transmiten hacia el área del cuerpo bajo estudio y se recibe su eco (las ondas son reflejadas). El transductor recoge el eco de las ondas sonoras y una computadora convierte este eco en una imagen que aparece en la pantalla. Así que la principal diferencia radica en que la ecografía utiliza ondas mecánicas y la radiología, ondas electromagnéticas.

Los tejidos sanos y cancerígenos tienen impedancias diferentes, por lo que las ondas reflejadas serán también diferentes y esto se registrará en la imagen.

## MEDICINA NUCLEAR

La imagen con medicina nuclear es una herramienta muy útil para el diagnóstico de tumoraciones ya que no sólo muestra la anatomía del órgano en estudio sino también su metabolismo, es decir, nos da información funcional de la estructura. Por eso permite diagnosticar enfermedades en una etapa más temprana que otras técnicas de imagen que solo muestran la anatomía. La información funcional nos indica si el órgano está trabajando correctamente. Los radionucleidos suministrados son absorbidos en distinta cantidad por diferentes tejidos; así, por ejemplo, el tiroides absorbe mucho más yodo radiactivo que cualquier otro órgano. La cantidad de sustancia radiactiva que es absorbida por el órgano y posteriormente emitida está relacionada con el metabolismo del órgano, por tanto las células que se están dividiendo rápidamente, como las células cancerígenas, se verán como puntos calientes de actividad metabólica en la imagen. Por ejemplo, una infección en los huesos resulta en una mayor actividad del tejido del hueso, captando de esta forma más radionucleidos y siendo por tanto detectable en la imagen.

En las radiografías o los estudios CT, la radiación proviene de las fuentes de rayos X que atraviesan el paciente y más tarde son recogidas. La idea de la medicina nuclear es la contraria: el radioisótopo se introduce dentro del paciente y es desde dentro del cuerpo donde se emite la radiación que es recogida externamente por los aparatos. Además, la radiación emitida no son rayos X sino rayos gamma.

**Gammagrafía.** Para su realización es necesario administrar al paciente unas sustancias radioactivas, que se llaman radioisótopos. Se utilizan para el estudio de diferentes partes del cuerpo, por lo que son diferentes tipos de isótopos (yodo para la gammagrafía tiroidea, tecnecio para la gammagrafía ósea, etc...). Estos compuestos se introducen en el cuerpo del paciente y son captados por las células del órgano o tejido específico que se quiere estudiar. Después de ser absorbidos emiten radiación gamma y una gamma-cámara recoge las radiaciones. La gamma-cámara está formada por un cristal detector denominado centellador, éste capta la radiación emitida y la transforma en luz; ésta a su vez es convertida en una señal eléctrica que más tarde es digitalizada y un complejo sistema informático produce un mapa del órgano o tejido estudiado. La imagen permite conocer si existe alguna alteración, no sólo anatómica o morfológica, sino en el funcionamiento de las células. Es una prueba muy sensible, que permite ver lesiones muy pequeñas que con otras pruebas no son posibles de observar. En oncología se usa con frecuencia la gammagrafía ósea para conocer la posible afectación del hueso por la enfermedad.

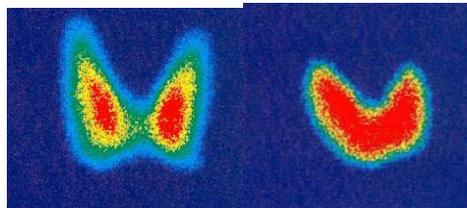


Figura 7: Gammagrafía de tiroides normal. Nótese la simetría de los lóbulos

Figura 8: Gammagrafía de tiroides aumentado de tamaño y de velocidad de captación. Enfermedad Graves Basedow

**PET.** La tomografía por emisión de positrones (PET), permite visualizar y medir “in vivo” numerosos parámetros fisiológicos y biomoleculares de tejidos y órganos, pudiendo medir muchas de las características biológicas de los tumores, como consumo de glucosa, consumo de aminoácidos, síntesis de DNA, hipoxia, receptores hormonales, transferencia y expresión genética etc.

La PET es una exploración que requiere la administración de un trazador radioactivo, marcado con un radioisótopo emisor de positrones. Estos interactúan con los electrones de los átomos que componen las moléculas tisulares, la colisión positrón-electrón supone el aniquilamiento de las masas de estas partículas y la aparición de un par de fotones de 511 keV de energía, de idéntica dirección y sentido opuesto. Estos fotones interactúan con dos detectores opuestos del tomógrafo, haciendo que esta detección por coincidencia permita la reconstrucción volumétrica del órgano en el que se ha distribuido el trazador y su representación en imágenes tomográficas. La PET ha demostrado que puede ser una técnica de diagnóstico por la imagen, no invasiva, de uso clínico y con una excelente relación coste eficiencia en pacientes oncológicos. Los trazadores con aplicación clínica son la fluor-deoxiglucosa-F18 ó FDG, el N-13, el O-15 y el C-11. El más utilizado por su mayor semiperiodo de desintegración (110 min) es el F-18. La PET detecta la intensa acumulación de FDG en los tumores, debido al mayor índice glicolítico de las células neoplásicas. Este incremento se relaciona con la proliferación celular y con el grado de malignidad, siendo los tumores más agresivos los que mayor captación del FDG suelen presentar. Las lesiones benignas suelen tener una menor captación de FDG que los carcinomas.

Se deben introducir correcciones, ya que las cicatrices y necrosis no captan, siendo las inflamaciones, los cambios postoperatorios y el tejido mamario normal asimétrico, fuentes de falsos positivos.

**SPECT.** Es la tomografía por emisión de positrones de un rayo gamma. SPECT usa una gamma-cámara que va rotando y un sistema de tomografía computerizada similar a PET. La sensibilidad es bastante menor que en PET, pero los costes también son menores.

**PET-TAC.** Una alternativa actualmente en desarrollo, es la combinación de la información anatómica del TAC o RM con la información metabólica de la PET en una imagen anatomo-metabólica fusionada, que permite comprobar que el depósito patológico coincide con la masa, facilitando la realización de biopsias guiadas.

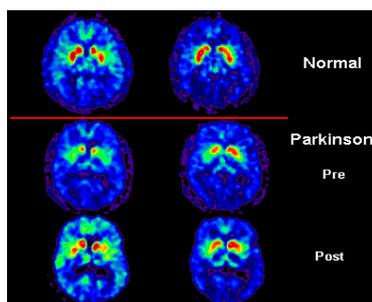


Figura 9: Imágenes PET de un cerebro normal y de un paciente con Parkinson antes y después.

## 2.3 TRATAMIENTO

### 2.3.1 CIRUGÍA

La cirugía es la forma más antigua de tratamiento del cáncer. Cerca del 60% de los pacientes de cáncer se someterán a cirugía, sólo o en combinación con otras terapias.

Hace años era un tratamiento muy agresivo en el que se trataba de eliminar tanto el tumor como gran cantidad de tejido sano de alrededor para garantizar la total eliminación de las células cancerosas. Actualmente, las nuevas técnicas quirúrgicas y la combinación con otros tratamientos permiten realizar cirugías menos agresivas, en las que se conserva el órgano y se elimina sólo la lesión tumoral.

### 2.3.2 QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia utiliza gran cantidad de fármacos con el fin de eliminar las células cancerosas, controlar su crecimiento o aliviar los síntomas de dolor. La quimioterapia puede usarse en combinación con otros tratamientos, como son la cirugía y la radioterapia, para asegurarse de que todas las células cancerosas han sido eliminadas.

La quimioterapia se administra de forma intravenosa u oral y su principal objetivo es curar el cáncer, impedir que el cáncer se propague o aliviar los síntomas (cuando el cáncer no se puede curar), ya que se suele aplicar en casos de metástasis.

Por lo general, el blanco de la quimioterapia son las células que se dividen rápidamente. Sin embargo, las células normales, incluyendo las que se encuentran en la sangre, el cabello y el revestimiento del tracto gastrointestinal, también se dividen muy rápidamente, lo cual significa que la quimioterapia también causa daño o mata estas células sanas. Cuando esto ocurre, se pueden presentar efectos secundarios como náuseas, anemia y pérdida del cabello. Algunas personas que reciben quimioterapia también presentan fatiga, dolor nervioso e infección.

Los efectos secundarios de la quimioterapia dependen de muchas cosas, incluyendo el tipo de cáncer y los medicamentos específicos que se utilicen. Los medicamentos quimioterapéuticos más nuevos que atacan de forma más específica las células cancerosas pueden causar menos efectos secundarios.

### 2.3.3 RADIOTERAPIA

La radioterapia es el uso de un tipo de energía, llamada radiación ionizante, para destruir las células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. La radioterapia lesiona o destruye las células en el área que recibe tratamiento, al dañar su material genético y hacer imposible que crezcan y se dividan. Aunque la radiación daña tanto las células cancerosas como las normales, muchas células normales se recuperan de los efectos de la radiación y funcionan adecuadamente. El objeto de la radioterapia es destruir el mayor número posible de células cancerosas y limitar el daño que sufre el tejido sano de alrededor. Hay distintos tipos de radiación y modos distintos de administrarla. Por ejemplo, ciertos tipos de radiación pueden penetrar más profundamente en el cuerpo que otros. Además, se pueden controlar muy bien algunos tipos de radiación para tratar sólo un área pequeña sin dañar el tejido u órganos de los alrededores, mientras que otros tipos de radiación son mejores para tratar áreas más grandes. En algunos casos, el objeto de la radioterapia es la destrucción completa de un tumor. En otros, el objetivo es reducir el tamaño del tumor y aliviar los síntomas. En cualquier caso, los médicos planifican el tratamiento para limitar lo más posible el daño al tejido sano. Alrededor de la mitad de los pacientes con cáncer reciben algún tipo de radioterapia. Se puede usar la radioterapia sólo o en combinación con otros tratamientos de cáncer, como la quimioterapia o la cirugía. En algunos casos, es posible que el paciente reciba varios tipos de radioterapia.

La radioterapia puede usarse para tratar casi toda clase de tumores sólidos, entre ellos los cánceres de cerebro, seno, cervix, laringe, pulmón, páncreas, próstata, piel, espina dorsal, estómago, útero o sarcoma de tejidos blandos. La radiación puede también usarse para tratar la leucemia y el linfoma (cánceres que afectan las células que forman la sangre y el sistema linfático, respectivamente). La dosis de radiación que se administra en cada sitio depende de varios factores, como el tipo de cáncer y si hay tejidos u órganos cercanos que pueden verse afectados por la radiación. En este caso, en el que la radioterapia tiene como fin erradicar el cáncer, se la denomina **radioterapia curativa**.

Para algunos tipos de cáncer, la radiación se puede administrar en áreas sin evidencia de cáncer para evitar que crezcan las células cancerosas en el área que recibe la radiación. Esta técnica se llama **radioterapia profiláctica**.

También puede administrarse la radioterapia para reducir algunos síntomas como el dolor causado por un cáncer que se ha diseminado a los huesos o a otras partes del cuerpo. Esto se llama **radioterapia paliativa**.

Además existen distintos tipos de radioterapia según la distancia a la fuente:

**1. Externa:** Consiste en la administración de radiaciones desde el exterior generadas por aceleradores. La mayoría de los pacientes no necesitan quedarse en el hospital. La radioterapia externa se usa para tratar muchos tipos de cáncer, incluso cáncer de vejiga, cerebro, seno, cérvix, laringe, pulmón, próstata y vagina. Además, puede usarse radiación externa para aliviar el dolor o aligerar otros problemas que se presentan cuando el cáncer se disemina a otras partes del cuerpo desde el sitio primario.

Además se puede usar la radiación externa en combinación con otros tratamientos como la cirugía. Es el caso de la **radioterapia intraoperatoria**. Esta radioterapia se usa para tratar cánceres localizados que no se pueden extirpar completamente o que tienen una alta probabilidad de que resurjan en tejidos cercanos. Durante la cirugía, después de que se ha extirpado todo el tumor, una dosis grande de radiación de alta energía se administra directamente al sitio del tumor. Se puede usar la radioterapia intraoperatoria en el tratamiento de los cánceres colorrectal y de glándula tiroides, cánceres ginecológicos, cáncer de intestino delgado y cáncer de páncreas.

La radiación que se suministra puede ser rayos gamma, rayos X, electrones, protones o núcleos atómicos. Antiguamente se empleaban rayos X de corto voltaje o baja energía que no tenían capacidad de penetrar en la profundidad de los tejidos. Más tarde se incorporó la bomba de Cobalto 60 cuya radiación de rayos gamma de energía 1,6 MeV penetraban más en profundidad. A partir de los años 70 surgieron los aceleradores lineales de electrones (ALE, ó LINAC, del inglés LINear ACcelerator) que producen tanto rayos X de alta energía (en un rango de 1,5 hasta 25 MeV), como electrones, que sirven para tratar tumores superficiales.

**Rayos X o rayos gamma** son formas de radiación electromagnética. Los **rayos X** se producen en aceleradores lineales. Pueden usarse para destruir células cancerosas en la superficie del cuerpo (energía más baja) o en los tejidos u órganos más profundos (energía más alta), dependiendo de la cantidad de energía del haz. Comparados con otros tipos de radiación, los rayos X pueden irradiar un área relativamente grande. Los **rayos gamma** se producen cuando los isótopos de ciertos elementos (como el iridio y el cobalto 60) emiten energía de radiación al descomponerse. Cada elemento se descompone a un ritmo distinto y emite una cierta cantidad de energía, lo cual afecta a la profundidad de penetración en el cuerpo. Los rayos gamma producidos por la descomposición de cobalto 60 se utilizan en el tratamiento llamado "bisturí gamma".

Los **haces de partículas** usan partículas subatómicas rápidas en lugar de fotones. Este tipo de radiación se puede llamar radioterapia de haces de partículas. Los aceleradores lineales, sincrotrones y ciclotrones crean los haces de partículas y las aceleran hasta las energías requeridas para este tipo de radioterapia. La terapia con haces de partículas usa electrones producidos por un tubo de rayos X, neutrones, los cuales son producidos por elementos radiactivos y reacciones nucleares, iones pesados como protones o iones de

carbono, y piones, pequeñas partículas con carga negativa producidas por un acelerador y un sistema de magnetos. A diferencia de los rayos X y los rayos gamma, los haces de partículas tienen un rango bien definido y se frenan dentro del cuerpo del paciente.

La **terapia con haces de protones** es un tipo de radioterapia con haces de partículas. Los protones depositan su energía sobre una zona muy pequeña llamada el pico de Bragg. El pico de Bragg puede usarse para dirigir dosis altas a un tumor, mientras se causa menos daño a los tejidos normales que se encuentran enfrente y detrás del tumor. La terapia con haces de protones está disponible en sólo unos pocos centros. Su uso se reserva generalmente para los cánceres que son difíciles o peligrosos de tratar con cirugía, como el condrosarcoma ubicado en la base del cráneo, o se combina con otros tipos de radiación. La terapia con haces de protones se está usando también en estudios clínicos de melanoma intraocular (melanoma que comienza en el ojo), retinoblastoma (cáncer en los ojos que se presenta con más frecuencia en niños menores de 5 años), rabdomiosarcoma (tumor en el tejido muscular), algunos cánceres de cabeza y cuello, y cáncer de próstata, cerebro y pulmón.

Se están usando o investigando algunos aspectos y técnicas para mejorar la efectividad de la radioterapia externa, como son:

**Radioterapia de conformación tridimensional.** Tradicionalmente, la planificación de tratamientos con radiación se ha hecho en dos dimensiones. La radioterapia de conformación tridimensional utiliza tecnología informática, que permite a los médicos apuntar a un tumor, de forma más precisa, con los haces de radiación. Muchos oncólogos radioterapeutas usan esta técnica. Se puede obtener una imagen del tumor en tres dimensiones usando tomografía computarizada (CT), imágenes de resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). Al usar la información de la imagen, algunos programas computarizados especiales diseñan haces de radiación que se "ajustan" a la forma del tumor. Ya que la mayor parte del tejido sano ubicado alrededor del tumor no se ve afectada por esta técnica, es posible usar altas dosis de radiación para tratar el cáncer. Se han dado a conocer mejores resultados con la radioterapia de conformación de tercera dimensión cuando se usa en cánceres de nasofaringe, próstata, pulmón, hígado y cerebro.

**Radioterapia de intensidad modulada (*Intensity-modulated radiation therapy, IMRT*).** IMRT es un nuevo tipo de radioterapia de conformación tridimensional que usa haces de radiación (generalmente rayos X) de distintas intensidades para administrar simultáneamente dosis diferentes de radiación en zonas pequeñas de tejido. Esta tecnología permite administrar dosis mayores de radiación en el tumor y dosis menores en el tejido sano de alrededor. Algunas técnicas administran una dosis mayor de radiación al paciente cada día, lo cual puede acortar el periodo necesario de tratamiento y mejorar los resultados del mismo. La radioterapia de intensidad modulada puede también conducir a menos efectos secundarios durante el tratamiento.

La radiación se administra con un acelerador lineal equipado con un colimador multiláminas (un colimador que ayuda a dar forma a los haces de radiación). El equipo puede girar alrededor del paciente mediante un gantry, de forma que los haces de radiación pueden ser emitidos desde diferentes

ángulos. Así se consigue mejorar la dosis conforme, ya que los haces se ajustan lo más posible a la forma del tumor.

Debido a que el equipo de IMRT es altamente especializado, no todo centro de oncología radiológica usa esta tecnología. De momento se ha utilizado esta nueva técnica para tratar tumores en el cerebro, cabeza y cuello, nasofaringe, seno, hígado, pulmón, próstata y útero. Sin embargo, IMRT no es apropiada ni necesaria para todos los pacientes o todo tipo de tumor. Se están dando a conocer los resultados a largo plazo después del tratamiento con radioterapia de intensidad modulada.

## **2. Interna o braquiterapia.**

El término braquiterapia, también llamada curiterapia o radioterapia interna, fue acuñado por Forsell en 1931, para diferenciarla de la radioterapia externa. La braquiterapia usa radiación que se coloca muy cerca del tumor o dentro del mismo. La fuente de radiación está ordinariamente sellada en un portador pequeño llamado implante. Los implantes pueden ser alambres, tubos de plástico llamados catéteres, cintas, cápsulas o semillas y, una vez sellado, se inserta directamente en el cuerpo.

El objetivo de la braquiterapia es administrar dosis altas de radiación al tumor, con dosis escasas a los tejidos normales de alrededor. Tiene el inconveniente de que sólo se puede emplear en el tratamiento de tumores pequeños y que no irradia áreas linfáticas y la ventaja, frente a la radioterapia externa, de que los implantes radiactivos ofrecen la posibilidad de administrar una dosis alta al tumor, en un tiempo reducido y a un volumen bien delimitado alrededor del mismo, con exposición reducida de las estructuras o tejidos adyacentes normales.

**3. La radioterapia sistémica** usa materiales radiactivos, como el yodo 131 y el estroncio 89. Los materiales pueden tomarse por la boca o inyectarse en el cuerpo. Algunas veces se usa la radioterapia sistémica para tratar el cáncer de glándula tiroides y linfoma no Hodgkin en adultos. Los investigadores están investigando sustancias radiactivas para tratar otros tipos de cáncer.

Aparte de estos tres tipos de radioterapia, se debe mencionar la **radiocirugía estereotáctica (o estereotáctica)**. Ésta usa una dosis grande de radiación para destruir tejido de tumores en el cerebro. El procedimiento no es una cirugía en sí. La cabeza del paciente se coloca en un armazón especial que se ajusta al cráneo del paciente. Este armazón se usa para apuntar directamente los haces de radiación de dosis elevada al tumor que se encuentra dentro de la cabeza del paciente. La dosis y el área que recibe la radiación se coordinan con mucha precisión para no afectar los tejidos cercanos. Casi siempre se usa la radiocirugía estereotáctica para tratar pequeños tumores malignos y benignos del cerebro. También puede usarse para tratar otras enfermedades como la enfermedad de Parkinson y para tratar tumores metastáticos de cerebro, administrándose sólo o junto con radioterapia a todo el cerebro.

**La radioterapia estereotáctica** sigue fundamentalmente el mismo método que la radiocirugía estereotáctica para administrar la radiación al tejido en cuestión. Sin embargo, la radioterapia estereotáctica usa muchas fracciones pequeñas de radiación en vez de una dosis alta, lo cual puede mejorar los resultados y minimizar los efectos secundarios. La radioterapia estereotáctica se usa para tratar tumores en el cerebro, así como en otras partes del cuerpo.

### 2.3.4 INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia, también conocida como bioterapia o modificadores de respuesta biológicos, actúa sobre los glóbulos blancos, la primera línea de defensa del cuerpo en contra de la enfermedad. Los glóbulos blancos pueden ser estimulados de varias maneras para incentivar la respuesta inmune del cuerpo al cáncer, con poco o ningún efecto sobre los tejidos sanos. La inmunoterapia se usa también para disminuir los efectos secundarios de otros tratamientos anticancerosos.

Es un tratamiento que consiste en utilizar el sistema de defensa para destruir las células tumorales. Esto se consigue bien estimulando el propio sistema inmune o bien introduciendo en el organismo sustancias elaboradas en un laboratorio, semejantes a las del sistema inmune, capaces de controlar la enfermedad.

Hay cinco tipos generales de modificadores de respuesta biológicos. Ellos pueden ser usados solos o combinados entre sí o además de otros tratamientos anticancerosos.

**Los interferones** son un grupo de proteínas liberadas por los glóbulos blancos como reacción a organismos invasores para mejorar la reacción del sistema inmunitario ante el cáncer.

**Las interleucinas** son proteínas que aumentan el crecimiento y la actividad en las células inmunes del cuerpo.

**Los anticuerpos monoclonales** se crean en el laboratorio mediante la fusión de dos tipos de células diferentes. Los anticuerpos monoclonados están diseñados para atacar áreas específicas en la superficie de las células conocidas como antígenos. Los antígenos ayudan al cuerpo a identificar células que son extrañas, como gérmenes o células cancerosas, y a estimular una respuesta inmune. Los anticuerpos monoclonados son prometedores tanto como tratamiento anticanceroso como herramienta de diagnóstico.

**Las vacunas** ayudan al cuerpo a reconocer células cancerosas y a provocar su destrucción por el sistema inmunitario. Hay varios tipos de vacunas contra el cáncer. Algunas contienen células cancerosas que han sido eliminadas con radiación para que no puedan producir nuevos tumores. Otras contienen antígenos producidos en el laboratorio, diseñados para que se acoplen a las células cancerosas. Estas vacunas se usan ya sea para ayudar al cuerpo a rechazar tumores cancerosos o para evitar que reaparezcan.

**Los factores estimulantes de colonias** actúan en la médula ósea, donde se producen los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y las plaquetas. Estos factores aumentan la división de las células de la médula ósea, lo cual fortalece el sistema inmunitario y permite a los pacientes soportar dosis mayores de medicamentos de quimioterapia.

En resumen, se deben distinguir los términos radiología, que es la especialidad médica encargada del diagnóstico por imagen basada en radiación ionizante (rayos X), resonancia magnética o ultrasonidos (ecografía). La medicina nuclear es la especialidad encargada del diagnóstico por imagen y también del tratamiento por el suministro de radionucleidos en el

cuerpo del paciente y, por otro lado, la radioterapia es un tipo de tratamiento a partir de radiación ionizante, como son los rayos X, gamma, electrones, protones o núcleos más pesados.

### 3. MARCO FÍSICO

Para comprender la radioterapia con hadrones se debe hacer un estudio de todas las características físicas que contribuyen a que estas partículas sean unas buenas candidatas para su uso clínico. Para empezar, es necesario conocer cómo se comportan dentro de la materia y luego, definir los parámetros que van a cuantificarlo.

#### 3.1 INTERACCIONES DE LA RADIACIÓN IONIZANTE

Las interacciones de las partículas ionizantes con la materia presentan comportamiento diferente dependiendo de su carga:

- Partículas sin carga: fotones, neutrones. Longitud característica:  $10^{-1}$
- Partículas cargadas: protones, iones pesados. Longitud característica:  $10^{-5}$   
Electrones. Longitud característica:  $10^{-3}$

A continuación vemos las interacciones que sufre cada subgrupo.

##### 3.1.1 PARTÍCULAS SIN CARGA. FOTONES

La radiación electromagnética, al no tener carga, no sufre la interacción coulombiana. Estas radiaciones sufren primeramente una interacción 'catastrófica', lo cual altera radicalmente las propiedades de la radiación. La energía es transferida, en su totalidad o parcialmente, a los electrones del medio o a sus núcleos, aunque también pueden atravesar el medio sin sufrir ninguna interacción.

Existen tres formas de que ocurra dicha transferencia.

**Efecto fotoeléctrico:** El fotón es totalmente absorbido por el átomo, y un electrón es arrancado de los orbitales con energía cinética igual a la diferencia entre la energía del fotón incidente y la energía de ligadura del orbital correspondiente.

**Efecto Compton:** En esta ocasión el fotón no es absorbido, sino que sufre scattering. El fotón interactúa con un electrón débilmente ligado, que en aproximación puede considerarse libre (se considera libre cuando la energía de ligadura es mucho menor que la energía inicial del fotón), de forma que el fotón cede energía al electrón desviándolo de su órbita.

**Producción de pares:** Un par electrón-positrón se produce si interaccionan dos fotones con energía igual o mayor a  $2 \times 511 \text{ MeV}$ , que es la energía en reposo del par.

La forma en la que sufra la interacción dependerá de la energía de los fotones y del material que se utilice como objetivo. Son el número atómico y la

energía inicial fotónica, los parámetros que gobiernan las probabilidades de las diferentes interacciones fotónicas que se pueden cuantificar a partir del coeficiente de atenuación lineal.

En el efecto Compton el coeficiente de atenuación lineal depende de la densidad del material y es independiente del número atómico, por producirse este efecto entre los electrones libres. Además disminuye con la energía del

fotón, luego, en resumen,  $\sigma = \frac{\rho}{E}$  y es independiente de Z. En cambio, el coeficiente de atenuación del efecto fotoeléctrico tiene una dependencia mucho más marcada con el número atómico y con la energía inicial, siendo el

coeficiente de atenuación lineal  $\tau \propto \frac{\rho Z^3}{E^3}$ . Estas dependencias se observan en la figura 10.

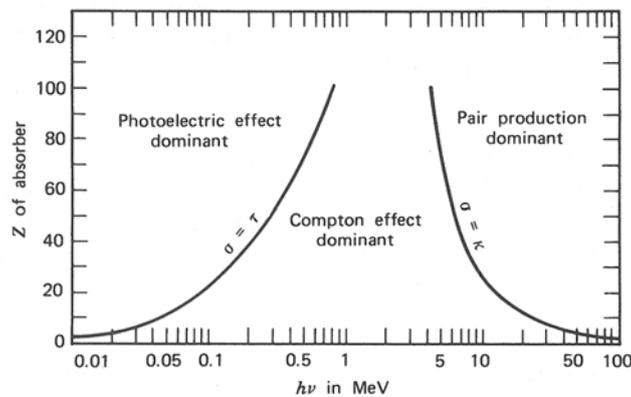


Figura 10: Variación del coeficiente de atenuación lineal de los fenómenos de interacción según Z y la energía.

Además, la interacción de los fotones en la materia presenta algunas características comunes, como scattering lateral grande, ionización indirecta, un rango no definido y una intensidad que decae de forma exponencial.

Los fotones, al atravesar la materia, sufren múltiples interacciones. Además, los fotones son fácilmente desviados de su recorrido inicial y los electrones secundarios que se producen tampoco mantienen la dirección inicial. Por tanto, la sección eficaz de scattering lateral es grande.

Debido a que no tienen carga, es necesario una primera interacción que produzca electrones y son los electrones secundarios los que interactúan de forma coulombiana. Es decir, la ionización se produce de una forma indirecta.

Otra característica importante es que su rango es no definido. Los fotones no tienen carga ni masa, luego recorren una gran distancia en la materia antes de interactuar. Cuando el fotón interactúa suele ser el final del fotón en esa dirección, por eso no tienen rango definido.

La intensidad del haz fotónico disminuye exponencialmente según la expresión  $I = I_0 e^{-\mu t}$ , donde  $I_0$  es la intensidad inicial,  $\mu$  es la atenuación y  $t$  la profundidad del material. Los fotones por eso no presentan una profundidad máxima de penetración y, por muy ancho que sea el material, no se puede absorber la radiación completamente y a cualquier profundidad encontraremos un haz residual.

Debido a estas propiedades los fotones presentan el siguiente perfil de distribución de profundidad/dosis:

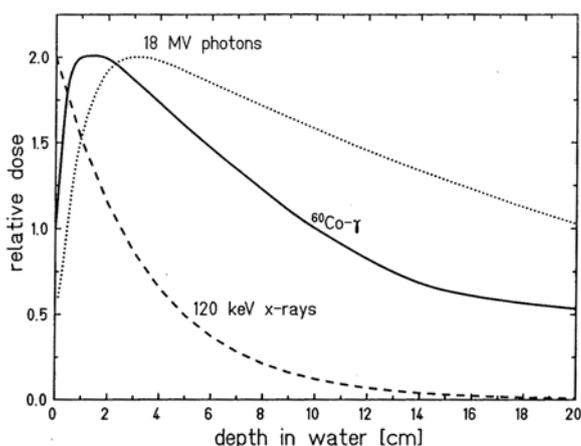


Figura 11: Perfil de profundidad-dosis de rayos X, rayos gamma y de Roentgen-Bremstrahlung

Este perfil presenta un máximo en los primeros centímetros del recorrido, es decir, la mayor parte de la dosis es suministrada a unos pocos centímetros de la superficie, y después, decae exponencialmente.

### 3.1.2 PARTICULAS CARGADAS. IONES PESADOS

Las partículas cargadas interactúan principalmente a través de las fuerzas de coulomb entre la carga positiva del ion y la negativa de los electrones orbitales de la materia. Cuando el ion penetra, éste interactúa simultáneamente con muchos electrones de la red. En cada evento, el electrón siente la interacción coulombiana y, dependiendo de la distancia relativa ion-electrón y de la velocidad del ion, la energía transferida eleva el electrón a capas mayores excitándolo o, si es suficiente (mayor que la energía de ligadura), puede arrancar el electrón ionizando el átomo.

La máxima energía que puede ceder una partícula de masa  $m$  y energía  $E$  a un electrón de masa  $m_0$  en una sola colisión es  $4Em_0/m$ , o más o menos 1/500 la energía de la partícula por nucleón. Esta cantidad es muy pequeña, por tanto la partícula primaria pierde su energía en muchas interacciones de este tipo a lo largo de su recorrido. Esto se traduce en una disminución continua de la velocidad. La pérdida de energía es inversamente proporcional a  $m$ , luego los iones más pesados sufren más colisiones.

Cada par producido está formado por el átomo de la red ionizado y  $e^-$ . Estos tienen una tendencia natural a recombinarse y formar un átomo neutro. Depende de la energía con la que es expulsado el  $e^-$ , ya que si ésta es grande, el  $e^-$  todavía tendrá energía cinética suficiente para provocar más ionizaciones. Estos se denominan  $e^-$  delta, y representan la forma indirecta a través de la cual el ion primario transfiere energía al medio.

A continuación se presentan las características más importantes de la interacción de partículas cargadas con la materia.

- **Rango definido.** Excepto en el final de su recorrido, la trayectoria tiende a ser bastante rectilínea. El ion apenas es dispersado por los  $e^-$  ( $m \gg m_0$ ) y las interacciones ocurren en todas direcciones. Por eso se dice que tiene un

rango definido, siendo la definición de rango aquella distancia mas allá de la cual ninguna partícula penetrará.

- Presentan una dispersión *lateral* bajo.
- *Deposición de la energía*: su velocidad se ve afectada a lo largo del recorrido y el ritmo de pérdida de energía aumenta con la disminución de la velocidad. Al final del recorrido es cuando cede la mayor parte de su energía, lo que se conoce como el *pico de Bragg*. La marcada disminución al final se debe a la captura electrónica por parte del ion.
- *Fragmentación nuclear*. El ion inicial se fragmenta en partículas de número atómico menor. Estas nuevas partículas continúan a una velocidad muy similar a la inicial pero, al ser más ligeras, presentan un rango mayor. La relación entre el rango del ion inicial y de sus fragmentos es la siguiente:

$$R_{fr} = R \frac{Z^2 M_{fr}}{M Z_{fr}^2}$$
, donde el subíndice 'fr' se refiere a los fragmentos producidos.

Otra ventaja de la fragmentación es la producción de radioisótopos emisores de positrones, que permiten obtener la imagen médica.

### 3.1.3 PARTÍCULAS CARGADAS. ELECTRONES.

Cuando un electrón atraviesa la materia, produce ionizaciones y excitaciones cediendo energía hasta que finalmente se detiene. Se puede definir un rango y éste, en tejidos, es del orden de unos pocos mm. El rango es proporcional a la energía inicial del electrón e inversamente proporcional a la densidad del material.

Debido a que son partículas muy ligeras, son fácilmente desviadas de su trayectoria por la repulsión de los electrones del target, presentando un camino en zigzag.

El electrón, en su recorrido, va ionizando el material. El e pierde de media 34eV en la producción de un par. Por ejemplo, fotoelectrones producidos con 140 KeV producen unos 4000 pares de iones y tienen un rango de 0.2 mm en tejido.

Produce ionización sobre una distancia que es relativamente grande comparada con las dimensiones celulares, por eso se considera que tiene una densidad de ionización baja.

Los electrones son partículas con un LET bajo, es decir la energía que depositan por unidad de longitud es baja.

## 3.2 PARÁMETROS

En esta sección se definen una serie de parámetros físicos necesarios para entender el mecanismo de interacción de los hadrones en la materia y así, sus efectos terapéuticos. Se empieza viendo la energía depositada por la partícula en su recorrido en el tejido y su relación con la dosis, después se ve cómo influyen las variables estadísticas y el fenómeno de scattering múltiple sobre la trayectoria y, finalmente, se estudiará la traza que genera un ion al paso por la materia que es lo que tiene consecuencias biológicas.

Los efectos provocados en la materia por un ion dependen de la masa de éste y de su carga, así como de la masa y carga del objetivo. Cuando se produce este fenómeno, el efecto sobre los iones es que estos pierden energía y a la vez sufren cambios en su estado de carga. En cuanto al objetivo, éste sufrirá efectos internos electrónicos y atómicos, ya sean colisiones, ionización o generación de calor. Además, también se pueden emitir radiaciones. Todo esto se refleja en la figura

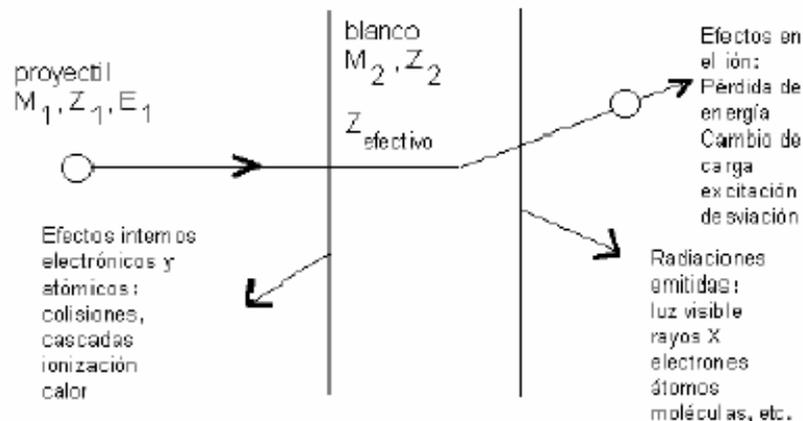


Figura 12 : Efectos observados por la interacción de un ion con un sólido

Por tanto, en general, cuando una partícula entra en un medio material pierde energía, básicamente por:

- Colisiones elásticas con los electrones del medio.
- Dispersión elástica por interacción con los núcleos de la muestra.

Estas interacciones ocurren muchas veces y el resultado observado es la suma de muchas de ellas. De estas dos, las colisiones inelásticas son las que causan la mayor pérdida de energía, que se transfieren a los electrones del material ionizándolo o excitándolo, y si la energía transferida es muy alta se denominan electrones delta. La dispersión elástica por núcleos puede ocurrir pero es menos frecuente y apenas se deposita energía de esta forma. Esto es lo que se denomina scattering múltiple. También se pueden producir, aunque tienen una sección eficaz mucho menor: emisión de radiación Cherenkov, reacciones nucleares y Bremstrahlung.

### 3.2.1 LINEAR STOPPING POWER

La energía perdida por una partícula cargada por unidad de camino recorrido se define como el poder frenador (stopping power) y se representa con la función  $S(E)$ :

$$S(E) = - dE/dx$$

En su camino a través del sólido, el ion pierde paulatinamente su energía y el poder frenador va variando continuamente.

Debido a que cambia en varios órdenes de magnitud, su valor se representa generalmente en escala doble logarítmica. Como se puede observar en la figura 12, el poder frenador se puede dividir en dos regiones separadas por un máximo, localizado aproximadamente en 1 MeV/uma, denominado pico de Bragg. A mayores energías, la función decrece como  $1/E$ , es el rango descrito por la teoría de Bethe-Bloch (BB); y para energías menores al pico de Bragg, decrece aproximadamente como  $\sqrt{E}$ , es el rango descrito por la teoría de Lindhard-Scharff-Schiott (LSS).

La teoría BB se aplica para altas energías y velocidades no relativistas, en forma más precisa cuando la velocidad del proyectil es  $V_0 \gg v_0 Z_1^{2/3}$ .  $v_0 = 2,2 \times 10^8 \text{ cms}^{-1}$  es la velocidad de Bohr y  $Z_1$  es el número atómico del ion incidente. Esta teoría es válida hasta que la velocidad se aproxima a  $v_0 Z_1^{2/3}$ . A menores velocidades, se reduce paulatinamente la carga efectiva el ion se neutraliza y el poder frenador electrónico comienza a ser proporcional a la velocidad del ion incidente (LSS). Ambas teorías describen adecuadamente la conducta general del poder frenador teniendo en cuenta la dependencia con la energía y su magnitud. La región de transición, alrededor del máximo del poder frenador sólo se describe empíricamente. A muy bajas energías del ion, algunos keV, justo antes del final del camino del ion, prevalece el poder frenador nuclear.

El poder frenador puede expresarse como la suma de los dos términos, uno proveniente de las colisiones electrónicas y el otro de las nucleares:

$$\frac{dE}{dx} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{electrónico}} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{nuclear}}$$

Siendo el poder de frenado electrónico debido a las diferentes ionizaciones y excitaciones y la producción de electrones delta.

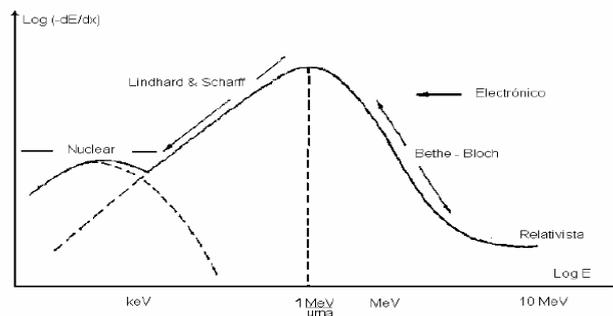


Figura 13: Variación del poder de frenado frente a la energía de la partícula.

### Formula de Bethe-Block.

A partir de un tratamiento mecano-cuántico, Bethe y Bloch desarrollaron esta expresión que cuantifica el poder de frenado.

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_2 Z_1^2}{A_2 \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2 \frac{C}{Z_2} \right]$$

Donde  $m_e$ ,  $r_e$  son la masa y radio clásico del electrón,  $N_a$  el número de avogadro,  $Z_2$  y  $A_2$  el número atómico y másico del material absorbente,  $Z_1$  el

número atómico del proyectil,  $\beta = v/c$  del proyectil,  $I$  es el potencial de excitación promedio,  $\delta$  la corrección de densidad y  $C$  la corrección de capas.

El potencial de excitación promedio es el parámetro principal de la fórmula de BB. Es esencialmente la frecuencia orbital promedio de los electrones ligados a los átomos del material absorbente multiplicada por la constante de Planck. En la práctica es una cantidad muy difícil de calcular, por lo tanto se utilizan fórmulas semiempíricas.

$$\frac{I}{Z} = \begin{cases} 12 + 7Z_2^{-1} & Z_2 < 13 \\ 9,76 + 58,8Z_2^{-1,19} & Z_2 \geq 13 \end{cases}$$

Las cantidades  $\delta$  y  $C$  son correcciones importantes a altas y bajas energías respectivamente. La corrección de densidad  $\delta$  surge debido a que el campo eléctrico del ion polariza los átomos a su paso, disminuyendo así la interacción con los electrones más lejanos. Este efecto toma importancia con la creciente energía del ion y depende de la densidad del material, pues la polarización inducida es mayor. La corrección de capa  $C$  tiene en cuenta los efectos que aparecen cuando la velocidad del ion es menor o igual que la velocidad orbital de los electrones ligados. Esto es debido a que la suposición de que el electrón es estacionario respecto a la partícula incidente deja de ser válida.

### Rango

Dado que las partículas cargadas pierden su energía cuando atraviesan la materia, podemos preguntarnos qué distancia recorrerán antes de perder toda su energía y detenerse. Si suponemos que la energía se pierde de manera continua, entonces esta distancia es una cantidad bien definida y será la misma en el caso de partículas idénticas que posean la misma energía inicial y en el mismo material. Esta cantidad se denomina rango de la partícula y depende del tipo de material, de la partícula y de su energía.

En realidad la pérdida de energía no es un proceso continuo, sino que es de naturaleza estadística, ya que dos partículas idénticas con la misma energía no sufrirán exactamente el mismo número de colisiones en el material y por lo tanto no perderán la misma cantidad de energía. Tendremos así una distribución estadística de rangos. En primera aproximación, esta distribución es Gaussiana.

Desde un punto de vista teórico, el rango medio de una partícula de

energía  $E_0$  se podría calcular como:

$$S(E_0) = \int_0^{E_0} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE,$$

esta expresión no tiene en cuenta la dispersión múltiple de la partícula, lo cual hace que su trayectoria sea distinta a una línea recta. Por lo tanto, el valor calculado de esta forma es menor que la verdadera longitud del camino recorrido por la partícula dentro del material. Pero el efecto de la dispersión múltiple es generalmente muy pequeño para iones pesados y, por lo tanto, el camino recorrido puede ser considerado como una línea recta. En la práctica, se hace uso de expresiones semiempíricas de la forma,

$$R(E_0) = R_0(E_{\min}) + \int_{E_{\min}}^{E_0} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE,$$

donde  $E_{min}$  es el mínimo valor de la energía para la cual la expresión de  $dE/dx$  es válida y  $R_0(E_{min})$  es una constante determinada empíricamente que tiene en cuenta el comportamiento a bajas energías.

### 3.2.2 DOSIS

Dosis es la cantidad de energía absorbida por unidad de masa, que en el sistema internacional se mide en Gray (1Gy = 1J/kg). La dosis depende evidentemente de la fluencia y también de la forma en que el proyectil deposita su energía a lo largo de la trayectoria, es decir de su poder frenador. La dosis y la fluencia se pueden relacionar mediante la siguiente ecuación:

$$D = 1,602 \cdot 10^{-19} \phi \left( \frac{dE}{dx} \right)$$

donde  $dE/dx$  esta expresado en MeVcm<sup>2</sup>/mg.

### 3.2.3 DISPERSION ELÁSTICA DE ENERGÍA. STRAGGLING

El proceso de pérdida de energía de una partícula que atraviesa un medio material está sujeto a fluctuaciones estadísticas. Por lo tanto un haz de partículas monoenergético presentará una dispersión de energía después de atravesar un espesor  $\Delta x$  de material homogéneo. Este fenómeno se conoce como dispersión estadística de energía (straggling) y determina un límite finito a la precisión, con la cual tanto las pérdidas de energía como las profundidades en una muestra pueden ser determinadas. En el caso que nos ocupa (materiales gruesos), la distribución de la perdida de energía es de forma gaussiana. Esto surge directamente del teorema central del límite, que establece que la suma de  $N$  variables aleatorias igualmente distribuidas es una nueva variable aleatoria distribuida normalmente cuando  $N \rightarrow \infty$ . Si tomamos como variable aleatoria  $\delta E$ , la pérdida de energía en una colisión, y suponemos que la velocidad de las partículas queda prácticamente inalterada (haciendo que la sección eficaz se mantenga constante), entonces la perdida de energía total es la suma de varias  $\delta E$  independientes distribuidas igualmente. Si además suponemos que hay un gran número de colisiones  $N$ , la distribución de la pérdida total tendrá una distribución dada por:

$f(x, \Delta) \propto \exp\left(\frac{-(\Delta - M)^2}{2\sigma^2}\right)$ , donde  $x$  es el espesor del material,  $\Delta$  es la pérdida de energía y  $M$  es el valor medio de la pérdida de energía.  $\sigma$  es la desviación estándar. En el caso de partículas no relativistas el valor de  $\sigma$  calculado por Bohr es:  $\sigma^2 = 4\pi(Z_1 e^2)^2 Z_2 N x$ , donde  $N$  es el número de átomos por unidad de volumen. Esta expresión no depende de la energía de la partícula incidente y aumenta con  $Z_2 N x$ , que es la densidad de electrones por unidad de área en el material.

Este efecto es mayor para iones más ligeros, por eso los protones presentan un mayor straggling que los iones de carbono, pero para el tratamiento de tumores no nos es muy relevante ya que la zona a tratar siempre será mayor que el FWHM del haz.

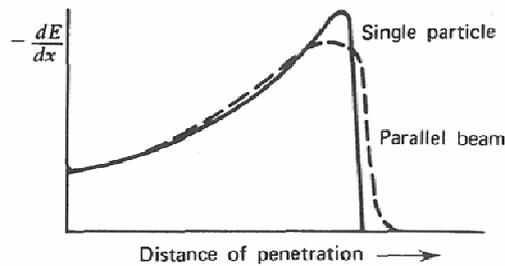


Figura 14: Debido a variaciones estadísticas se produce el straggling.

### 3.2.4 DISPERSIÓN MÚLTIPLE COULOMBIANA

Además de colisiones inelásticas con los electrones atómicos, las partículas que atraviesan un material sufren repetidas dispersiones elásticas coulombianas debido a los núcleos presentes en la muestra, aunque con menor probabilidad que aquéllas. Despreciando los efectos debidos al spin y al apantallamiento de la interacción, estas colisiones están gobernadas por la fórmula de Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left( \frac{Z_1 Z_2 e^2}{4E} \right)^2 \frac{1}{\sin^4(\theta/2)}$$

Esta expresión corresponde al sistema del centro de masa.  $E$  es la energía del proyectil antes de la colisión y  $\theta$  es el ángulo de dispersión. Debido a la dependencia funcional con  $\theta$ , la mayoría de estas colisiones resultan en una pequeña deflexión angular de la partícula (la sección eficaz aumenta para ángulos pequeños,  $\theta_{peq} \rightarrow \sin \theta_{peq} \rightarrow d\sigma$  grande). Pero, a medida que la partícula va penetrando, se ve expuesta a muchas de estas interacciones y el efecto final neto es un desvío con respecto a su dirección original.

Cuanto más pesado es el ion, menos scattering múltiple sufre. A niveles prácticos el scattering múltiple mide la precisión y la proximidad con la que puedo dirigir el haz respecto a los tejidos sanos. En la figura se ve como los protones se ensanchan menos que los fotones para una distancia menor de 10 cm y, en el caso de los iones de carbono, el scattering es menor hasta para 20 cm. Por eso, para tumores oculares, la precisión de los protones es suficiente y, para tumores profundos, es necesario el uso de iones de carbono.

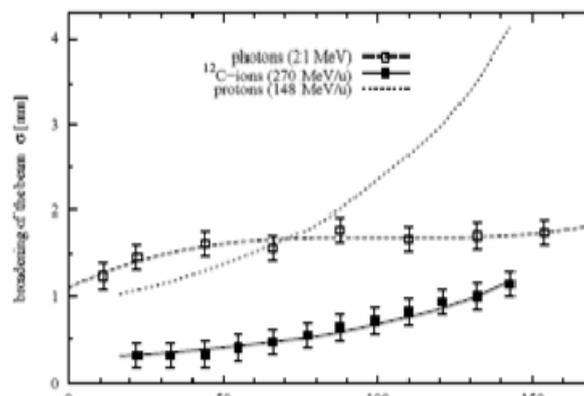
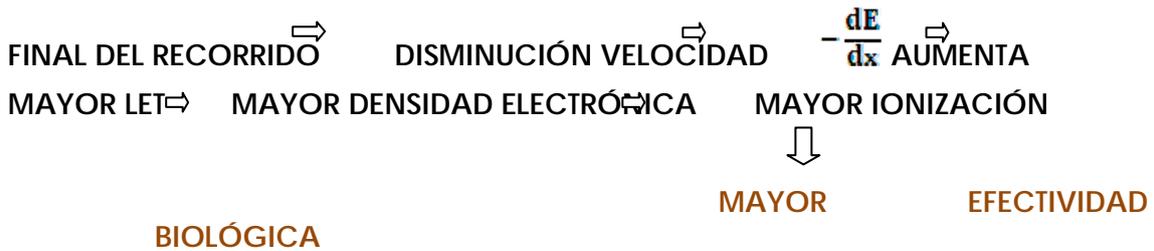


Figura 15: comparación del scattering lateral sufrido por fotones, protones e iones de carbono.

### 3.2.5 ENERGÍA LINEAL TRANSFERIDA. LET

Se define como la tasa promedio de deposición de la energía por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria, y ésta es la principal diferencia con el linear stopping power, ya que en el cálculo del LET no se tiene en cuenta la pérdida de energía por Bremsstrahlung.

Es medido normalmente en KeV/μm. 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 ion. Los efectos radiobiológicos 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.



### 3.2.6 TRAYECTORIA DEL ION

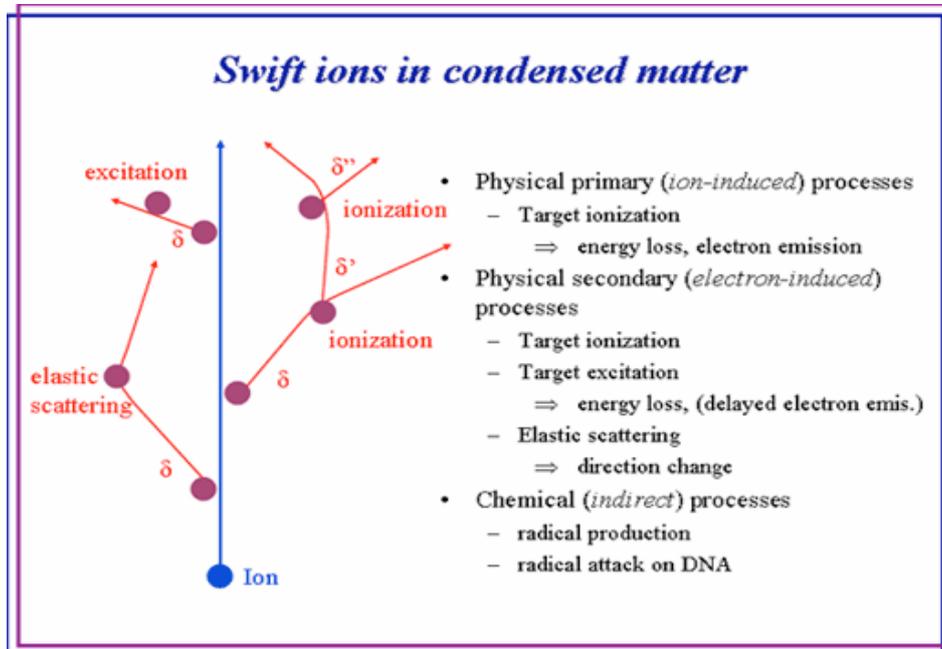
El rango de la radiación es muy pequeño y existe gran dificultad para caracterizar los cambios químicos que ocurren en el material, pues sólo se ven afectados pequeños volúmenes del mismo, llamados trazas, próximos a la trayectoria del ión. La energía promedio depositada en cada traza es característica del tipo de ion y de su energía. El radio efectivo de la traza no está claramente definido y, por lo tanto, no se puede hablar de una dosis absoluta depositada en términos de Grays, sino de una dosis promedio.

Los efectos producidos por la irradiación son una consecuencia de la transferencia de energía de los proyectiles al material. Si la energía  $T$  transferida a un núcleo atómico en una colisión nuclear es menor que su energía de ligadura  $E_b$ , éste comenzará a oscilar alrededor de su posición de equilibrio. El movimiento se transfiere a los átomos vecinos en forma de fonones y, finalmente, se disipa como calor. Si  $T \approx E_b$ , los átomos del material pueden ser removidos de su sitio original, pero retornarán luego mediante un proceso de difusión formando un radical, es decir, un átomo ligado excitado. Para  $T > E_b$ , el átomo del blanco queda libre para moverse distancias mayores que en el caso anterior y puede colisionar con otros átomos, formando así una subcascada. Al aumentar  $T$ , la probabilidad de que el átomo se difunda y se recombine decrece. Así, lo que se genera es un daño permanente (cortes de la cadena).

La transferencia de energía a los electrones del medio genera una excitación o ionización de los átomos del blanco. Para energías transferidas bajas, los electrones más externos, responsables de las uniones atómicas, se ven afectados, y para energías altas, son los electrones internos los que puede ser excitados o expulsados (electrones Auger).

Se denominan *trazas iónicas* a las zonas de un material que, como consecuencia del impacto del ion, son perturbadas y sus efectos permanecen en el tiempo. Un ion es considerado rápido o veloz si su velocidad es mayor que la velocidad de Bohr (0,22 cm/ns). Existen varios modelos que describen los mecanismos de formación de las trazas. Todos coinciden en que la pérdida

de energía electrónica  $Se = (dE/dx)e$  juega un papel dominante, que la densidad de ionización debe ser muy elevada, y que la energía de excitación electrónica debe ser dispersada suficientemente despacio para que la traza se forme. La extensión radial de las trazas queda determinada por los electrones secundarios (rayos  $\delta$ ) creados por el paso del ion.



### Estado de carga del proyectil

La interacción entre el proyectil y el blanco depende de la velocidad del primero  $v$ , pues determina cómo se frena al atravesar el material. Un ion rápido pierde todos o casi todos sus electrones en los primeros nm de penetración, y conserva sólo aquellos cuya velocidad orbital es mayor que  $v$ . Dependiendo de esta velocidad, el proyectil presenta una carga efectiva  $Z_{eff}$  dada por la

relación empírica:  $Z_{eff} = \gamma Z_p$ , siendo  $\gamma^2 = 1 - \exp\left(-v_p / (v_0 Z_p^{2/3})\right)$ ,

donde  $Z_p$  es la carga original del ion y  $v_0$  la velocidad de Bohr.

Generalmente, el proyectil tiene una carga menor que la carga de equilibrio cuando entra en el blanco. Esto hace que se frene menos en los primeros pocos nm de su trayectoria y, por lo tanto, que el daño en el material sea menor. Cuando la partícula disminuye su velocidad, ésta atrapa electrones del target y la carga efectiva disminuye progresivamente, haciéndose cero cuando la partícula se para. Este cambio de  $Z_{efectiva}$  es el principal motivo de la pronunciada pendiente en la curva para bajas energías.

### Formación de las trazas.

Como resultado de las interacciones entre los iones producidas cerca del camino del ion, se forma una nube de vacancias e intersticiales. En las regiones más alejadas, la cascada formada por las colisiones electrónicas produce la excitación de átomos y moléculas, generando reacciones químicas. Finalmente, los defectos atómicos se reorganizan formando el núcleo de la traza, una zona altamente perturbada de un diámetro aproximado de  $0,01 \mu\text{m}$  a lo largo del camino del ion, que involucra la difusión de muchas partículas. Los defectos producidos por los electrones dan origen a

sitios activos (radicales) hasta una distancia de aproximadamente  $1 \mu\text{m}$ , denominada penumbra o halo, cuyo tamaño depende fuertemente de las características del ion. El **halo** o **penumbra**, es la zona afectada por los electrones secundarios (rayos  $\delta$ ).

El siguiente modelo semiempírico predice la dosis depositada en una cascara cilíndrica de espesor  $dr$  que se encuentra a una distancia  $r$  de la trayectoria del ion. La dosis depositada radialmente disminuye con el cuadrado del radio y la velocidad del ion y aumenta con la carga efectiva. Por eso, los iones de carbono producen más ionización en el tejido que los protones.

$$D(Z_{eff}, v, r) = N_e \frac{Z_{eff}^2}{m_e v^2} \frac{1}{\alpha r^2} \left(1 - \frac{r}{R_{max}}\right)^{1/\alpha}$$

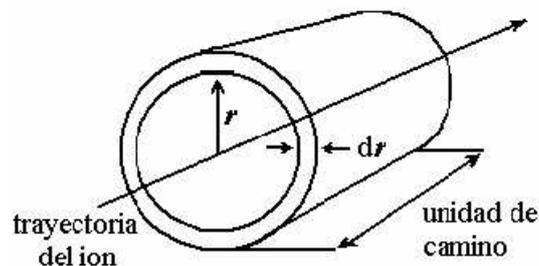


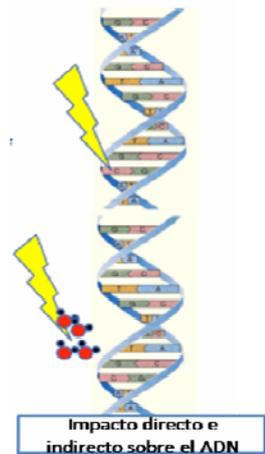
Figura 16: La ionización se produce con simetría radial en torno a la trayectoria del ion.

## 4. MARCO BIOLÓGICO

La radiación puede afectar a un organismo de muchas maneras. Para la hadronterapia nos interesa la ionización de los tejidos, que es la que produce la mayoría de los cambios químicos en los tejidos. Las moléculas más vulnerables a la radiación son las proteínas (como las enzimas) y el ácido nucleico (ADN).

La **ionización** puede tener lugar de forma directa o indirecta:

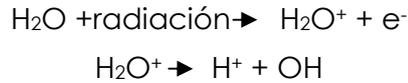
- Lesiones **directas**. Se producen lesiones directas en las moléculas solubles, por ejemplo ruptura de los enlaces covalentes.
- Lesiones **indirectas**. Ocurre por la acción entre las moléculas solubles y los radicales libres que se producen con la ionización del agua. En casi todas las formas de radioterapia, la mayor parte del efecto biológico ocurre a través de radicales libres. Es el más común, debido a que los tejidos tienen entre 70-90% de composición acuosa.



Cuando la radiación atraviesa los tejidos se producen diferentes transformaciones, que se pueden clasificar en físicas, químicas y biológicas.

La **fase física**, tiene lugar como consecuencia de la interacción coulombiana entre los iones y la materia. Es cuando se produce la ionización atómica.

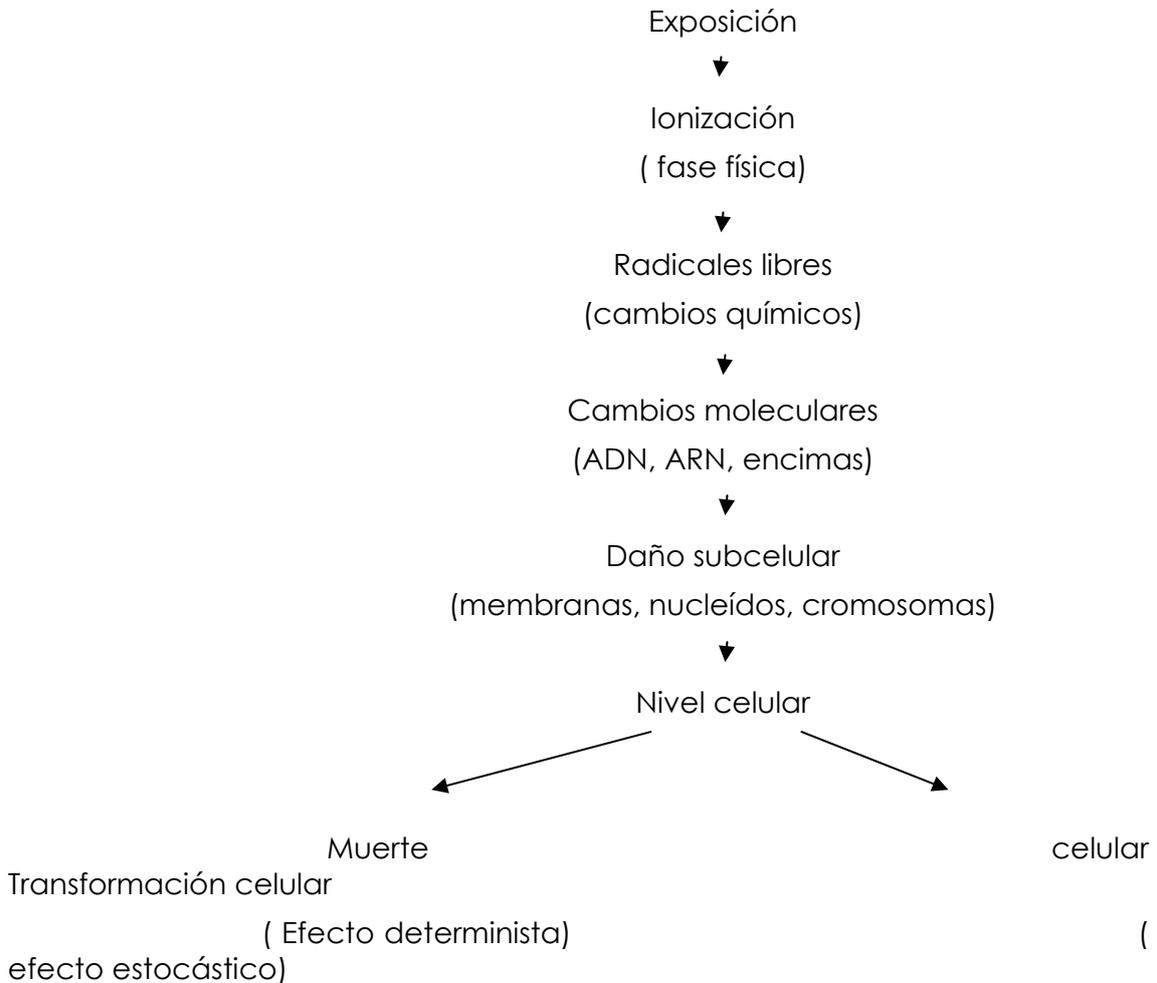
Durante la **fase química**, los átomos y moléculas dañadas por la ionización aparecen normalmente como radicales libres. La reacción que se produce es la siguiente:



La molécula de agua irradiada emite un electrón y adquiere carga positiva; este ion se descompone en un protón y en un radical hidroxilo OH. Este radical es muy reactivo y una agente oxidante muy potente, lo cual provoca modificaciones químicas en moléculas orgánicas solubles y una cadena de reacciones hasta llegar al equilibrio de carga. Esta fase dura unos microsegundos después de la exposición radiativa.

La **fase biológica** son las transformaciones causadas a los tejidos. Se pueden distinguir tres niveles: a nivel molecular, moléculas como el ADN, RNA o encimas son dañadas; a nivel celular, se producen divisiones, muerte celular y transformaciones a estado maligno; y a nivel subcelular, nucleídos, membranas celulares y cromosomas son afectados.

Los procesos que tienen lugar están resumidos en el siguiente esquema:



## 4.1 PARÁMETROS

El material sobre el que van a incidir los iones es tejido orgánico, por eso es necesario comprender las características biológicas del mismo, así como los parámetros que lo definen.

#### 4.1.1 CURVA DE SUPERVIVENCIA

Un concepto esencial es el de curva de supervivencia. Las curvas de supervivencia representa la fracción de células que sobreviven (es decir que siguen siendo activas para la reproducción) en función de la dosis recibida. Las curvas de supervivencia dependen del tipo de célula y de la partícula y energía de la radiación ionizante. También dependen de la etapa de la vida de la célula, como veremos más adelante. El modelo más sencillo que podemos pensar de curvas de supervivencias es un modelo donde la fracción de células que se inactivan es proporcional a la dosis recibida. La expresión de

este modelo sería  $dN = -\frac{N}{D_0} dD$ , donde  $D_0$  se denomina dosis media letal, y es el único parámetro del modelo. La expresión integrada es:

$$N = N_0 e^{-D/D_0} \quad (1)$$

Una justificación de este modelo es suponer que una trayectoria basta para matar a la célula.

Este comportamiento sólo se observa en la práctica para partículas altamente ionizantes, mientras que para rayos X y partículas de baja energía, lo que se observa es un comportamiento que se describe aproximadamente por la ley

$$N = N_0 e^{-(D-D_q)/D_0} \quad (2)$$

donde  $D_q$  es una dosis umbral por debajo de la cual no se observa inactivación. Estos dos comportamientos corresponden a las situaciones en las que un sólo impacto produce la inactivación (modelo single hit).

Otro modelo de curva de supervivencia frecuentemente empleado para tener en cuenta la necesidad de varios impactos para inactivar las células y que no tiene pendiente nula en  $D = 0$  es el modelo lineal-cuadrático o modelo  $L - Q$ ,

$$N = N_0 \exp-(\alpha D + \beta D^2) \quad (3)$$

Este modelo se justifica suponiendo que la radiación produce sublesiones que pueden interaccionar para producir una lesión letal si ambas sublesiones están suficientemente cerca.

A continuación se muestran las curvas de supervivencia para los rayos X e iones de carbono. Los rayos X presentan doble comportamiento, para dosis bajas tienen una pendiente muy poco pronunciada, y para dosis más alta ésta es mucho más abrupta. Por eso, para describir su comportamiento, es válida la expresión 5. Para iones como los de carbono, el coeficiente cuadrático  $\beta$  disminuye al aumentar la densidad de ionización, por eso su curva de supervivencia se representa por una exponencial negativa pura.

A partir de estas curvas se definirá el parámetro RBE.

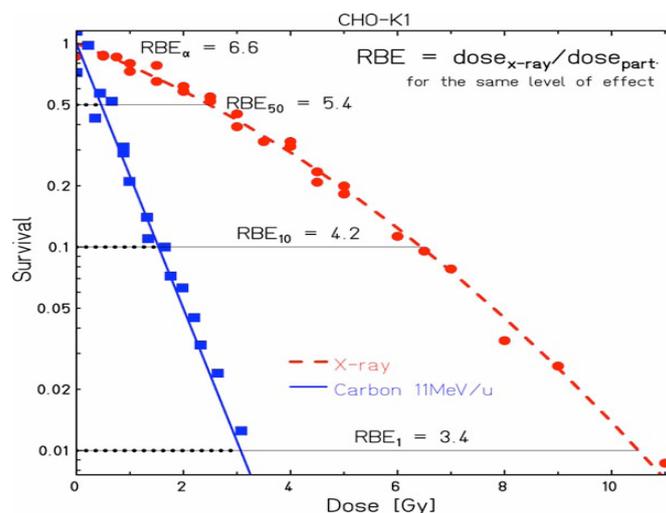


Figura 17: Curvas de supervivencia para radiación X y con iones de carbono.

#### 4.1.2 EFECTIVIDAD BIOLÓGICA RELATIVA. RBE

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:

$$RBE = \frac{\text{dosis absorbida por una radiación standard}}{\text{Dosis de la radiación en estudio que provoca el mismo efecto biológico.}}$$

Según esta definición lo que nos interesa es que con la menor dosis posible se consiga el mismo efecto biológico, es decir  $RBE > 1$ . Además, debido a la no linealidad de la curva de supervivencia de los rayos X, el RBE no va a ser un valor constante, sino que va a variar, siendo mayor para pequeñas dosis y menor cuando la aumentamos.

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 ion y, biológicamente, del tipo de célula.

##### 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.

##### 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 LET muy alto, 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 LET hasta la saturación, su valor varía en cada punto de la curva de Bragg y por tanto a lo largo del SOBP y toma valores mayores para células de tumores radioresistentes.

### 4.1.3 NIVEL DE OXÍGENO

Uno de los grandes limitadores de la eficacia de la radioterapia es la falta de oxígeno, o lo que en términos médicos se denomina **hipoxia**. La hipoxia suele ocurrir en los tumores, ya que las células se reproducen sin ningún control y el suministro de sangre no es suficiente, lo que da lugar a la hipoxia.

Cuanto mayor sea el nivel de oxígeno de las células, mayor es el efecto biológico de la radiación. Con la ionización se producen radicales libres, el oxígeno actúa sobre estos fijando la lesión. Si los niveles de oxígeno no son suficientes, entonces es más probable que estos radicales se recombinen y se autorepare la lesión.

Para cuantificar el efecto se introduce el parámetro OER ( oxygen enhancement ratio):

$$OER = \frac{\text{Dosis aplicada sobre un tejido hipoxico}}{\text{Dosis necesaria para obtener un efecto similar sobre un tejido oxigenado}}$$

Por tanto, es preferible valores de OER lo más pequeños posibles.

El efecto del oxígeno también depende del LET, ya que cuanto menor es el valor del LET, es decir de la energía depositada por unidad de longitud, más drástico es este efecto.

A continuación aparece una tabla comparativa entre los dos parámetros biológicos estudiados para diferentes radiaciones.

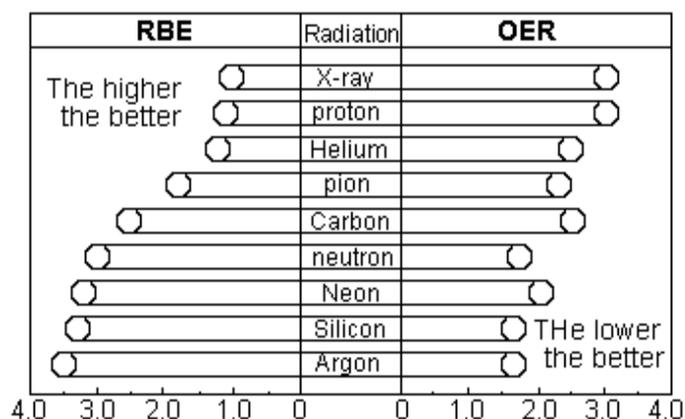
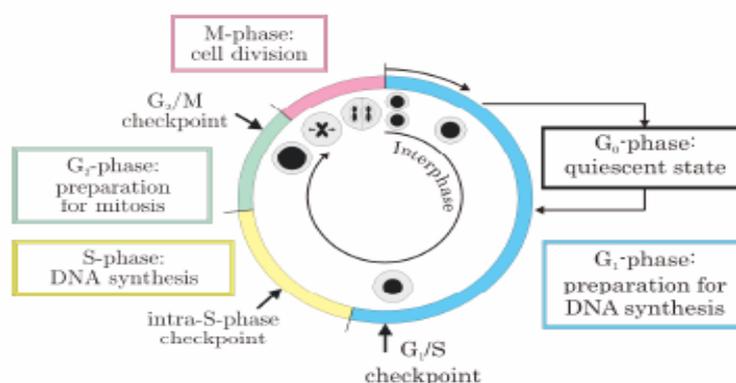


Figura 18: Comparativa de diferentes partículas según el valor del RBE y el OER

Se observa que a partir del carbono se saturan ambos parámetros y, por tanto, un aumento de Z no introduce mejoras significativas.

#### 4.1.4 FASES CELULARES

Las curvas de supervivencia dependen no sólo del tipo de célula de que se trate, sino también de la fase en la que se encuentra la célula. En la figura se muestra un esquema de estas fases: G<sub>0</sub> o fase de reposo, G<sub>1</sub> o fase de preparación para la síntesis de ADN, fase S o de síntesis de ADN, fase G<sub>2</sub> o de preparación para la mitosis y fase M de meiosis o división celular. Las curvas de supervivencia son distintas en cada una de estas fases, pero la variación de la curva depende del tipo de células. Algunas células son más sensibles a la radiación en la fase S, otras en la M y otras en una de las fases G. El resultado de una irradiación es el de eliminar las fases más sensibles a la radiación, produciendo una sincronización de la fase de las células supervivientes. Sin embargo, el tiempo de evolución de una fase a otra no es idéntico para todas las células, por lo que se produce al cabo de un tiempo una *redistribución* de las fases.



#### 4.1.5 RADIOTERAPIA Y CURACIÓN DE TUMORES

Como el número de células que sobreviven satisface una distribución de Poisson, la probabilidad de que sobrevivan  $k$  células es

$$P_k = \frac{\alpha^k e^{-\alpha}}{k!}$$

La probabilidad de curación  $P_{cur}$  es la probabilidad de que no sobreviva ninguna, y viene dada por lo tanto por  $P_{cur} = P_0 = e^{-\alpha}$

Podemos pensar que lo adecuado es aplicar una dosis de forma que  $\alpha$  sea muy pequeño. Sin embargo, a partir de una dosis determinada, la probabilidad de que aparezcan complicaciones ligadas al daño causado por la radiación es inaceptable. Se define el **factor terapéutico** para una dosis terapéutica  $D_T$  como la relación entre la probabilidad de curación y la probabilidad de complicaciones  $P_{comp}$

$$R_T(D_T) = \frac{P_{cur}(D_T)}{P_{comp}(D_T)}$$

Otra magnitud equivalente es el **cociente terapéutico**  $C_T$  entre la dosis  $D_2$  que produce complicaciones mortales en un 50% de los casos y dosis  $D_1$  necesaria para producir una curación con el 50% de probabilidad

$$C_T = D_2/D_1$$

Si esta relación es inferior a la unidad, el tratamiento por radioterapia no es aconsejable. Como las complicaciones dependen de la cantidad de tejido sano dañado por la radiación, es evidente de que si se logra concentrar la dosis en los tejidos cancerígenos evitando dañar los sanos, el cociente terapéutico aumentará considerablemente.

## 5. VENTAJAS PROTONES VS FOTONES

El uso de protones puede proporcionar numerosas mejoras en la radioterapia debido a sus propiedades intrínsecas. Los protones tienen un rango bien definido y, además, presentan un máximo en la dosis depositada al final de su recorrido, esto es lo que se conoce como el pico de Bragg. La ventaja del pico de Bragg es que variando la energía del haz podemos situar el pico en el interior del tumor. También se puede superponer varios picos de Bragg, para formar el pico de Bragg extendido, SOBP, y hacer así que coincida con la extensión del tumor. En cambio, los fotones presentan una disminución dosis exponencial y por tanto no localizada. Las ventajas de la terapia con protones se pueden resumir en los siguientes puntos:

- La dosis depositada más allá del pico de Bragg es esencialmente cero. Esta característica nos permite tratar tumores que se encuentran rodeados por zonas críticas que no pueden ser irradiadas o tumores pediátricos.

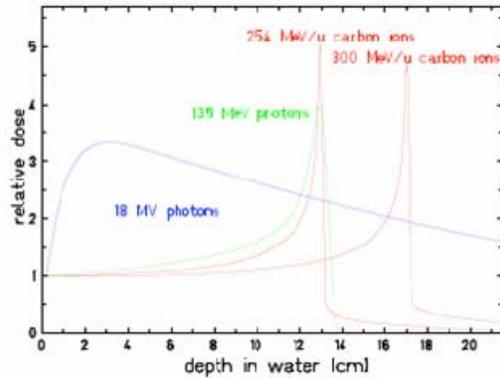


Figura 19: Comparación de cómo depositan la mayor parte de la dosis las partículas en el pico de Bragg con la dosis no localizada de los fotones

- Los protones disminuyen la dosis depositada fuera del tumor, por eso se pueden aplicar múltiples campos al paciente usando un gantry isocéntrico. En la figura se ve cómo con haces de protones se deposita menos energía en los tejidos de alrededor.

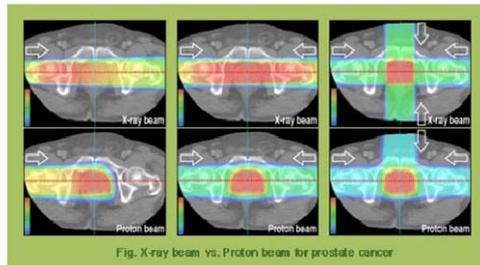


Figura 20: Comparación de tratamiento para un cáncer de próstata. Para los fotones se necesitan 4 campos y para los protones sólo 3, por tanto se reduce la cantidad de tejido sano irradiado.

- Los protones son partículas cargadas, por eso pueden desviarse y focalizarse con ayuda de imanes. Esto es controlado computacionalmente y abre la posibilidad de una conformidad en tres dimensiones a partir de un sistema de scanning y por tanto una planificación de tratamiento inversa.

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 1.3m. Esto provoca que las dimensiones del acelerador (4- 7 m) y de las líneas de transporte sean muy grandes y, por tanto, muy costosas. Por eso, cuando se construyeron los primeros centros de terapia con protones, como el Loma Linda, disponían sólo de haces fijos horizontales, lo cual impedía sacar provecho de las características de las partículas. Por ese motivo, nuevas innovaciones y adelantos fueron incorporados a la terapia convencional primeramente. En esta se usan Linac de electrones muy compactos incorporados a un gantry. El haz de fotones se produce por Bremstrahlung debido al impacto de los electrones sobre una superficie metálica, y luego es distribuido por un gantry giratorio desde diferentes direcciones. Nuevas posibilidades se abrieron con los colimadores multihojas controlados dinámicamente por ordenador, los cuales permitían aplicar dosis con una distribución no uniforme del flujo de fotones. Con este método de terapia convencional se pueden superponer varios campos de dosis no uniforme y así

mejorar enormemente la conformidad. Esta técnica se denomina IMRT, o radioterapia de intensidad modulada, la cual se define como un tratamiento inverso. Se puede ver en la siguiente figura como aplicando 9 campos de dosis no uniforme cada uno de ellos, se consigue una alta conformidad de dosis en el tumor.

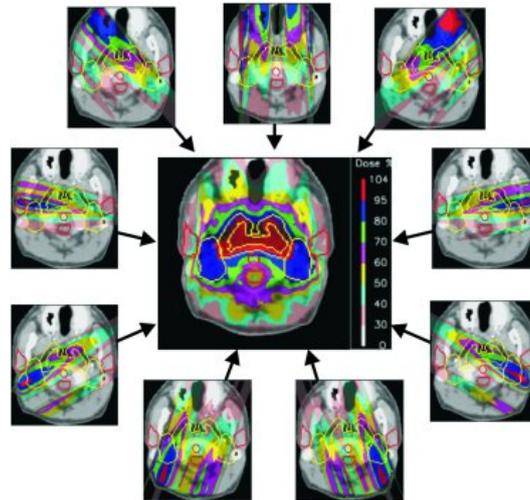
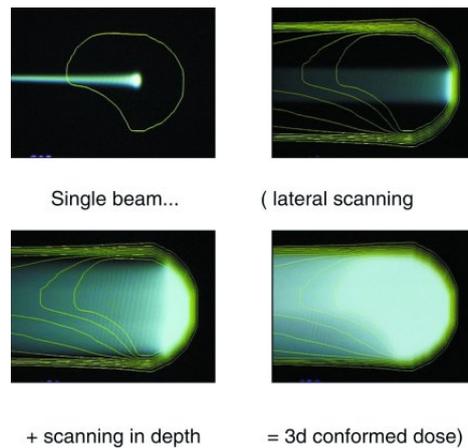


Figura 21: Ejemplo de IMRT. Con 9 campos se puede mejorar la conformidad de la dosis evitando radiar el tallo del cerebro.

Esta técnica es una clara competidora a la protonterapia, ya que alcanza la misma calidad que los haces de protones modulados horizontalmente pero con un coste mucho menor.

El desarrollo de la protonterapia ha sido más tardío debido sobre todo a cuestiones técnicas. Sin embargo también se han producido avances en la terapia con protones. Para empezar, los nuevos centros de protonterapia han incorporado gantries isocéntricos, de forma que sea posible ir variando la dirección del haz incidente sobre el paciente, mejorando así la conformidad. También se ha desarrollado el tratamiento de planificación inversa para protones, llamado IMPT, que usa un sistema de scanning con imanes. Los protones son partículas cargadas, por tanto los haces se pueden mover rápidamente con imanes en el interior de paciente, lo cual sería una alternativa bastante práctica a los colimadores multihojas. En la siguiente figura se muestra la técnica de scanning. La distribución de dosis para un haz está caracterizado por una débil deposición de energía en la entrada y un máximo bien localizado en el pico de Bragg. Este haz se puede desviar lateralmente mediante imanes y en la dirección longitudinal se puede variar dinámicamente el rango. Así se puede conseguir gran conformidad de dosis en el tumor y evitar radiar zonas críticas de los alrededores.



Por tanto, la principal diferencia con IMRT, es que ahora sí se puede ajustar el rango de los protones, así que tenemos un grado de libertad más. Los parámetros que tenemos son flujo de los protones (número de protones), rango y dirección del haz, de forma que los puedo variar independientemente para conseguir la dosis previamente calculada, en el interior del tumor.

En la siguiente figura se ve cómo con cuatro campos de protones se pueden conseguir una optimización de la dosis conforme y se ve la ventaja de esta técnica al reducirse los tejidos sanos irradiados.

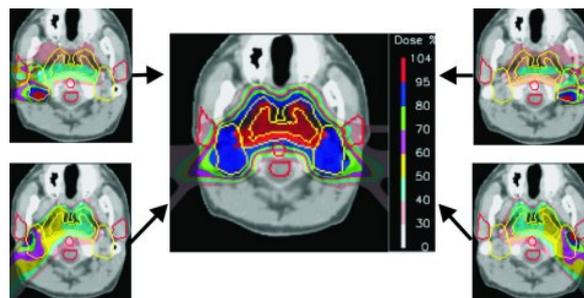


Figura 22: Ejemplo de la terapia de intensidad modulada con protones.

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

## 6. IONES VS PROTONES

Si el estudio de la terapia con protones ha sido lento y costoso, el empleo de iones más pesados no ha corrido mejor suerte. Hasta el 2005 sólo tres centros trataban pacientes con iones de carbono: el Laboratorio GSI en Darmstadt, Alemania, que usaba un sistema de distribución de haces activo, como el IMPT, el centro japonés HIMAC, en Chiba, que distribuía los haces con un sistema pasivo y otro centro japonés de nuevo diseño abierto en el 2002 en Hyogo. Debido a los fabulosos resultados obtenidos en este campo, otros dos centros abrirán próximamente sus puertas en Europa. Estos son el HIT, en Heidelberg, y otro en Pavía, Italia.

No es de extrañar que los resultados hayan sido satisfactorios, ya que los iones de carbono presentan las siguientes propiedades:

- Estas partículas depositan el máximo de su densidad de energía en el pico de Bragg al final de su recorrido, donde producen un gran daño sobre las células que ahí se encuentran mientras evita los tejidos sanos tanto transversales como los que son más profundos que el objetivo.
- Los haces de carbono son fácilmente enfocados y escaneados a una profundidad variable, lo cual permite irradiar cualquier parte del tumor con una conformidad óptima. Además, cuando penetran al paciente, el scattering lateral que se produce y el straggling longitudinal es menor que para los haces de protones, de hecho puede ser hasta tres veces menor.
- La ventaja principal frente a los protones es la efectividad biológica. Para altas energías, en el canal de entrada existe un valor de RBE bajo, luego los daños que se producen son reparables; sin embargo este valor aumenta en los últimos 2-3 cm del recorrido, tomando valores entre 2 y 5, dependiendo del tipo de tumor. Además, los tumores más radioresistentes presentan mayor RBE. Esto produce una mayor dosis efectiva sobre el tumor, como se puede ver en la figura 23.
- Además las zonas donde los iones de carbono depositan sus dosis pueden ser determinadas a partir de la tomografía por emisión de positrones, PET. Esto permite centrar el haz en las coordenadas deseadas con precisión milimétrica.

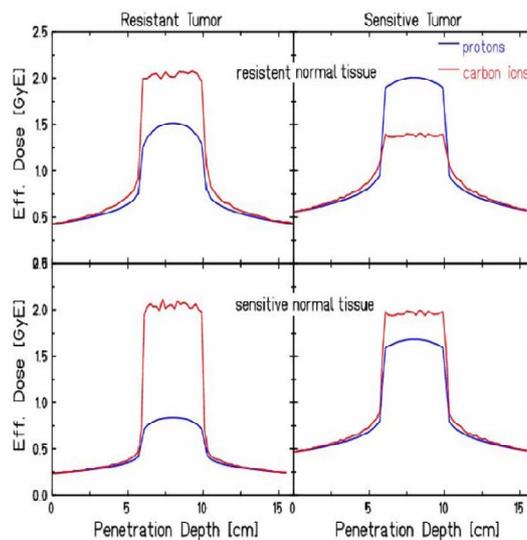


Figura 23: Se observa cómo en el caso de tumores radioresistentes es mucho más favorable la terapia con iones.

Según la primera característica, los iones de carbono no presentan ventajas frente a los protones, ya que ambos presentan el perfil de dosis-profundidad inverso o pico de Bragg. Ya la segunda propiedad nos describe una ventaja de los iones. Por ejemplo si consideramos tejidos inhomogéneos, los protones, al sufrir un mayor scattering lateral, producirán un pico en la distribución de dosis en la transición de baja a alta densidad. Esto lo que viene a decir es que los haces de protones se verán más afectados en las transiciones de un tejido a otro.

Pero es el RBE el que determina los beneficios del tratamiento con iones. Ya hemos visto que el RBE depende del LET: el LET aumenta con la disminución de la energía de la partícula, alcanzando un máximo a 10-20 MeV/u y este máximo está localizado en la zona de parada de las partículas (a mayor energía, el diámetro del haz de hace mayor y LET disminuye. Y si la energía disminuye, la velocidad disminuye y la energía perdida por unidad de longitud en la TRAYECTORIA aumenta y RBE aumenta). En las colisiones átomo-ion el 80% de esta energía es transferida a los electrones del objetivo. Los efectos radiobiológicos 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.

MAYOR LET ⇒ MAYOR DENSIDAD ELECTRÓNICA ⇒ MAYOR IONIZACIÓN ⇒ MAYOR EFECTIVIDAD BIOLÓGICA

### Final recorrido

Además el 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, de tal forma que cuando se producen SSB o DSB, estos se restauran. 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. 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.

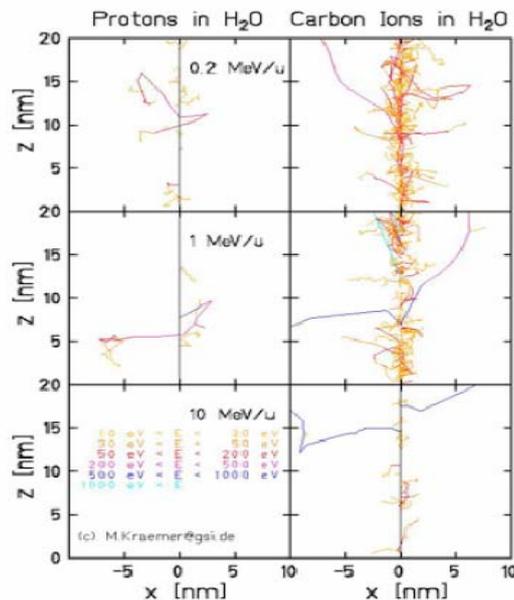


Figura 24: Trayectoria de los iones de carbono y protones en dimensión nanométrica, comparado con una representación esquemática del ADN.

Además, para iones de carbono, RBE alto coincide con el pico de Bragg, y el LET es mayor que 20 KeV/μm en los últimos 40 mm del recorrido en agua. Por otro lado, en el canal de entrada (20 cm iniciales del recorrido en agua) el LET es menor que 15 KeV/μm y la densidad de ionización produce un daño reparable. ¿Por qué 20 KeV/μm? en un espesor de unos nanómetros (ADN y moléculas de agua que lo rodean) el valor de 20 KeV/μm se corresponde con una energía depositada de 100-200eV, que produce un conjunto denso de 4-5 ionizaciones. En la siguiente tabla aparece un resumen de valores del LET para partículas de 262 mm de rango. Se puede ver cómo en el caso de los iones de carbono, en los últimos 40mm, el LET es mayor de 20 KeV/μm. En cambio, para el helio esto sólo sucede en el último mm y, para los protones, en los últimos micrómetros del rango. Para iones más pesados que el carbono, la zona de elevado LET empieza demasiado pronto, extendiéndose a los tejidos sanos. De esto podemos deducir la elevada efectividad biológica de los iones de carbono y, por tanto, su elevado valor del RBE cerca del pico de Bragg.

Partícula cargada	E (MeV/u) Rango=262mm	LET (KeV/μm) 262 mm	LET (KeV/μm) 150 mm	LET (KeV/μm) 70 mm	LET (KeV/μm) 30 mm	LET (KeV/μm) 1mm
1H+1	200.0	0.5	0.6	0.8	1.1	4.8
4He+2	202.0	1.8	2.2	3.1	4.4	20.0
7Li+3	234.3	3.7	4.6	6.2	8.9	40.0
11B+5	329.5	8.5	10.0	13.5	19.0	87.5
12C+6	390.7	11.0	13.5	17.5	24.5	112.0
14N+7	430.5	14.5	17.5	22.5	31.5	142.0
12O+8	468.0	18.0	21.5	28.0	39.0	175.0

Además, debido a que el RBE también depende del tipo de célula, los iones de carbono son más recomendables para el tratamiento de tumores radio resistentes.

La principal desventaja que presentan los iones de carbono es técnica. Si la rigidez magnética ya suponía 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 costosas.

## 7. SOPORTE TÉCNICO

Uno de los principales hándicaps que ha tenido al hadronterapia para evolucionar y llegar al mercado ha sido la tecnología no adecuada con la que se ha practicado. Esto ha hecho que no se explotaran todas las características de los haces de partículas y se dejará a esta técnica apartada de las investigaciones a favor de otras técnicas más desarrolladas, como la radioterapia con fotones.

Para poder optimizar los resultados clínicos con los haces de partículas, es necesario incorporar complejas estructuras a la instalación, como aceleradores, gantries y diversos mecanismos de distribución de haces.

## 7.1 ACELERADORES

Son dispositivos capaces de acelerar partículas mediante campos eléctricos y magnéticos. Para conseguir una dosis conforme óptima, los haces que se extraen del acelerador deben tener la mayor flexibilidad y estabilidad posible. También deben proporcionar una amplia gama de haces de energía, intensidad y diámetro variable. Para el caso de terapia de protones, la opción que se prefiere es el uso de ciclotrones, que proporciona haces de intensidad bien definida y variable, seguido de un sistema selector de energías situado delante del sistema de scanning. La mayor ventaja de los aceleradores es que producen haces de intensidad DC muy estable, y la desventaja es que precisan más elementos que contrarresten el efecto del selector de rango que se coloca delante del paciente. El caso de los sincrotrones es justo el contrario, proporcionan haces de menor estabilidad pero la energía puede ser ajustada desde el sincrotrón. Para el caso de iones se prefiere los sincrotrones ya que, si no, se producirían muchos fragmentos en el selector de rango y esto contaminaría el haz. Los sincrotrones proporcionan una amplia gama de haces que pueden variar de un ciclo al siguiente. En el HIT, que trabaja con iones más pesados, disponen de un ciclotrón mientras que en el PSI, que se dedica a la protonterapia, el acelerador que tienen es un ciclotrón.

El campo de los aceleradores es un campo abierto y se sigue investigando para mejorar los requisitos operacionales y de seguridad que debe tener un acelerador médico. Una de las últimas innovaciones es el uso de ciclotrones superconductores. Algunas de las ventajas son una menor potencia eléctrica consumida (40kW) frente a los 200 kW de un ciclotrón normal, menor peso (superconductor 90 t; 200 t el normal) y diámetro hasta 1m menor. PSI (Suiza) y RPTC (Múnich) ya disponen de ciclotrones superconductores.



Figura 25: ciclotrón diseñado por la empresa IBA

## 7.2 GANTRY

Este término se usa para describir un sistema de distribución de haces que permite administrar el haz en cualquier dirección en torno al paciente en posición supina. Para la terapia convencional con rayos X es necesario el uso de Gantry a efectos de poder distribuir la dosis total sobre un volumen más grande. Mientras que en esta terapia la fuente de radiación se puede mover en torno al paciente, en terapia con partículas es imposible, debido al peso de los aceleradores y a la elevada rigidez magnética. En terapia con protones ya hay unos cuantos centros que trabajan con gantries con una rigidez magnética de unos 2.5 Tm. Sin embargo esta situación se complica para los haces de carbono, ya que la rigidez magnética se eleva hasta 6.3 Tm.

En el caso de los protones, encontramos dos tipos de gantries. El primero, el más común, es el gantry isocéntrico, que se observa en la figura 1. El gantry rota en torno a un eje y envía el haz desde un ángulo. El tumor se encuentra en el punto de corte de estos dos ejes y se denomina isocentro. Por eso, este tipo de gantries se denominan isocéntricos. Además la camilla del paciente podrá girar en el plano horizontal 360° y el gantry girará  $\pm 90^\circ$  respecto el eje vertical. El segundo tipo de gantry es el excéntrico, como el Gantry 1 en PSI (que además dispone del sistema de scanning para proporcionar la dosis conforme óptima). En la figura 2 se ve el diseño. El paciente se sitúa en la camilla que se encuentra fija al gantry y varía su posición según varía el ángulo del gantry. Este tipo es menos común porque es necesario desplazar al paciente y hay que reajustar la posición relativa en cada momento.



**Figura 1: Gantry para protones diseñado por Mitsubishi**



**Figura 2: Gantry 1 excéntrico de PSI**

En la tabla 1 se muestran las características principales de gantries de protones que se encuentran en diferentes centros. En general, estos gantries suministran una energía entre 200MeV y 250 MeV, tienen un radio medio de 5 m y una longitud media de 10 m.

Centro	Hyogo (Japón)	Chiba (Japón)	Tsukuba (Japón)	Shizuoka (Japón)	Múnich (Alemania)	Villingen (Suiza)	Villingen (Suiza)
Número	2	2	2	2	4	Gantry 1	Gantry 2
Tipo	Isocéntrico	Isocéntrico	Isocéntrico	Isocéntrico	Isocéntrico	Excéntrico	Isocéntrico
Longitud (m)	9.5	10.7	9	9	10.1	10.2	11.6

Radio	4.8	5.0	5.0	4.8	5.0	1.4	3.2
Nº dipolos	2	2	3	3	2	3	3

La construcción y desarrollo de gantries para iones de carbono ha sido mucho más lento debido a la mayor rigidez magnética. El centro pionero en desarrollar un proyecto para la construcción de este tipo de Gantry fue el HIT. En 2003 el proyecto fue encargado a la empresa MT aeroespacial siguiendo el diseño de la figura 3. 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 (frente a las 150 toneladas de los gantries de protones). 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. Fue el 4 de enero del 2008 cuando se transportó por primera vez un haz de iones de carbono a través de 1 gantry. Actualmente, la comisión del haz sigue trabajando para asegurar la calidad del mismo, es decir que las propiedades del haz en el isocentro sean 25% para cada ángulo.

Se sigue investigando en este campo para reducir las dimensiones de los

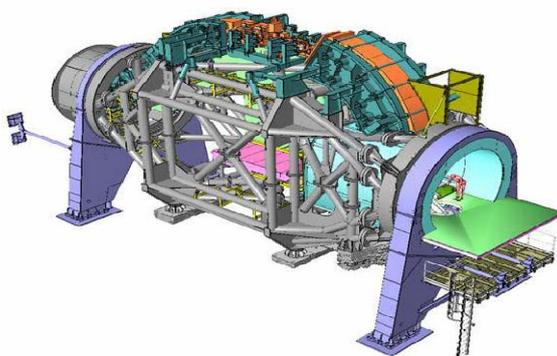


Figura 26: Gantry para iones de carbono diseñado por el HIT.

gantries. Por ejemplo hay propuestas de reemplazar los dipolos por imanes superconductores.

### 7.3 MÉTODOS DE DISTRIBUCIÓN DE HACES

En las instalaciones de terapia con partículas se han desarrollado diferentes métodos para la distribución de haces, con el fin de conseguir la mejor dosis conforme. Hasta hace poco la distribución de dosis óptima, conocido como el tratamiento de dosis conforme, que pretende 'dibujar' la forma del tumor, no podía conseguirse en los hospitales. Para dar conformidad al tumor es necesario superponer muchos picos de Bragg lateralmente y longitudinalmente. Esto se puede realizar con técnicas activas o pasivas.

### **Distribución pasiva de haces. Scattering.**

En este caso la energía del haz primario no puede ser modificada. Para conseguir una modulación del haz longitudinal, es decir, variar el rango (energía) del haz para que toda la extensión del tumor sea tratada, es necesario interponer entre el paciente y el haz, material de distinto grosor. A estos elementos se les llama selectores de rango y pueden ser cadenas de filtros o degradadores giratorios. El material de estos tiene que ser elegido de forma que se produzca la menor fragmentación del haz para mantener la calidad del haz.

Para dar forma al haz se usan compensadores y colimadores y además se tiene que diseñar un bolus individual para cada paciente a fin de evitar radiar los tejidos sanos de alrededor. Con este bolus se evita irradiar los órganos que están detrás del tumor pero los de delante recibirán mayor radiación.

Para esparcir el haz lateralmente se usan técnicas de scattering. Se suele usar plomo para disminuir las reacciones nucleares no deseadas. Y para reducir inhomogeneidades, el scatterer se coloca a varios metros del paciente. Así se pretende conseguir un flujo de partículas homogéneo en el ángulo sólido que cubre el tumor.

Finalmente, tenemos una primera etapa en la que se extiende lateralmente el haz con un sistema de scattering, una segunda etapa para obtener el pico de Bragg extendido sobre toda la profundidad del tumor con la ayuda de degradadores y láminas de filtros. En la tercera etapa, la máxima proyección en la dirección transversal es colimada con un colimador. Usando estas tres etapas aún no se consigue la conformidad adecuada en la dirección longitudinal, por eso se introduce un bolus individual para adaptar el gradiente de la dosis al borde trasero del tumor.

Una de las ventajas de este sistema es que no se ve afectada por las variaciones de intensidad del haz producido por el acelerador. Sin embargo presenta serios inconvenientes: apenas un 10 % de haz inicial es aprovechado y, además, éste se ve contaminado por los fragmentos producidos por las reacciones nucleares.

En resumen, los sistemas pasivos escasamente permiten adaptar el campo de irradiación al objetivo y, para explotar todas las propiedades de la terapia con partículas, es necesario introducir los sistemas activos.

### **Distribución activa de haces. Scanning.**

En este caso el haz de partículas es distribuido directamente al 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 irradiación conforme.

Existen dos modos de scanning, 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 voxel. 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 scanning con la intensidad, se puede producir una distribución de flujo inhomogénea sin necesidad de interrumpir el haz.

A estas técnicas se las denomina 'scanning 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 dosis conforme. El uso del scanning magnético lateral con la variación activa de la energía proporciona un gran número de diferentes posiciones e intensidades. Esto nos lleva a unas nuevas técnicas de tratamiento que siguen una filosofía inversa: a partir de la dosis requerida en cada voxel, con la ayuda de algoritmos, se calcula el número de partículas necesarias de una determinada energía y posición. Se empieza por la capa más lejana y en cada uno de sus voxeles se deposita el número de partículas necesarias para la dosis calculada. Luego se trata la siguiente capa teniendo en cuenta que ya ha recibido radiación debido a la primera capa y, por tanto, se lo tenemos que restar. Así, sólo la primera capa es tratada con dosis uniforme mientras que el resto, al ser preirradiadas, necesitan menos dosis y patrones irregulares. En el caso de iones pesados, también hay que tener en cuenta las fragmentaciones del proyectil al atravesar la materia y el valor de RBE al calcular la dosis para cada voxel.

Esta planificación de tratamiento comienza en la dosis que tiene que ser depositada en cada voxel del objetivo y, a partir de ahí, se calcula el número de partículas de una energía determinada que tienen que incidir en ese voxel, por eso se le denomina planificación de tratamiento inverso, o tratamiento de partículas de intensidad modulada, IMPT. Un método muy similar se ha desarrollado para los fotones, IMRT, se basa en modificar la intensidad del haz de radiación mediante un colimador multihojas. En el tratamiento con IMRT, las láminas se mueven durante la radiación cambiando la forma de la ventana, generando de esta forma un haz de radiación de intensidad no uniforme. La posición de las láminas se determina por técnicas de optimización computacionales, que es lo que antes hemos denominado planificación inversa. Con IMRT se consigue una dosis conforme que, en ocasiones, es muy comparable con la conseguida con protones, pero la precisión que se consigue con los iones de carbono no se puede alcanzar con IMRT.

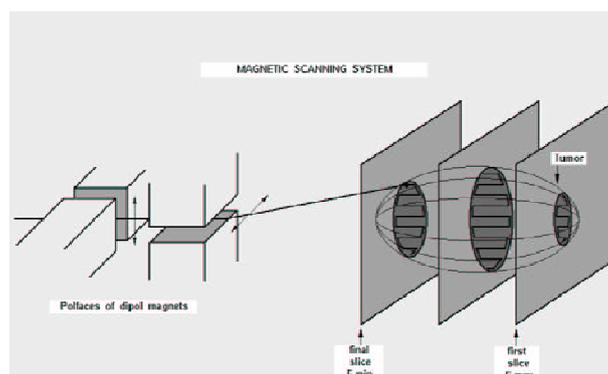


Figura 27: Esquema de la técnica de scanning por intensidad modulada. El tumor es dividido en capas de igual energía y cada una en numerosos voxeles. El haz es guiado a partir de los imanes rápidos.

### Posición del paciente

Una de las principales ventajas de la terapia con partículas es la alta precisión en la aplicación del haz. El haz se distribuye según el sistema de coordenadas de la habitación. Por tanto, el paciente tiene que ser

inmovilizado según este mismo sistema. Entre otros métodos, se utilizan máscaras termoplásticas para inmovilizar cuello y cabeza. Estos tienen que ser fabricados individualmente para cada paciente. Con todo ello se consigue una precisión en la posición del paciente menor de 1 mm.

También hay que tener en cuenta el **movimiento de los órganos internos**, debido a la respiración y al corazón. Es un problema común para todos los sistemas de distribución dinámica de haces, incluyendo el IMRT. Mientras que los sistemas de scattering son menos sensibles al movimiento de los órganos, representa un problema para el método por scanning. Con el sistema de scattering, la dosis se deposita gradualmente sobre todo el volumen y se recubre numerosas veces el volumen del tumor, por tanto los errores que se producen se promedian y el movimiento de los órganos apenas afecta. En cambio, en el sistema por scanning, se aplica la dosis sólo una vez sobre el volumen total, por eso el movimiento puede afectar considerablemente. La solución es usar un sistema de scanning mucho más rápido que los movimientos de los órganos.

### **Seguridad y Sistema de Control**

El objetivo es asegurar la distribución precisa de la dosis precalculada en el target. Hay muchos tipos de sistemas, pero en todos se pueden distinguir la sección del acelerador y la sección de aplicación.

En los sistemas pasivos, estas dos secciones están separadas debido a que la calidad del haz extraído del acelerador no influye en la calidad de la aplicación. El Sistema de Control sólo tiene que asegurar que el número de partículas medidas en la cámara de ionización es el que está entrando en el sistema.

Para el sistema activo, la interacción entre el sistema de scanning y el del acelerador es más complejo. Primero, la energía tiene que variar sin un cambio en el origen de coordenadas del haz. Segundo, el haz se extrae regularmente en el tiempo. Por eso, por motivos de seguridad, un sistema de control se instala delante del paciente para controlar todos estos parámetros. Este sistema consta de dos cámaras de ionización y dos cámaras multiwire. Esto permite medir la posición y la corriente del haz. Se mide 6000 veces por segundo, es decir, por lo menos cuatro veces por voxel. Si más de una medida por voxel no coincide con el valor teórico, el haz es eliminado del acelerador en menos de un milisegundo.

## **8. CENTROS**

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. En la tabla 1 se pueden ver los diferentes centros existentes en el mundo para el tratamiento con hadrones. 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. Y el único centro en Europa hasta esa fecha en disponer de gantries es PSI. En cuanto al sistema de distribución de haces, casi todos los centros siguen método estándar pasivo de scattering. Centros como Loma Linda, en USA, o Chiba y Tsukuba, en Japón, disponen de este sistema de distribución de haces pasivos acompañados de un gantry. Los únicos centros que hasta el 2005 disponían de la técnica de scanning son PSI y GSI (HIT) y el único centro en disponer del sistema de scanning y gantry es PSI.

Centro	País	Partícula	E. clínica máxima (MeV)	Dirección distribución del haz	Año comienzo	Nº pacientes tratados	Ultima actualización
Harvard	USA	P	160	H	1969	9116	04/02
ITEP, Moscú	Rusia	P	200	H	1969	3858	12/05
San Petersburgo	Rusia	P	1000	H	1975	1281	05/05
Chiba	Japón	P	70	V	1979	145	04/02
PMRC, Tsukuba	Japón	P	230	H,V	1983	700	07/00
PSI, Villigen	Suiza	P	72	H	1984	4440	12/05
Dubna	Rusia	P	200*	H	1999	318	07/05
Uppsala	Suecia	P	200	H	1989	520	12/04
Clatterbridge	Inglaterra	P	62	H	1989	1372	12/04
Loma Linda	USA	P	250	G,H	1990	10740	12/05
Niza	Francia	P	65	H	1991	2861	07/05
Orsay	Francia	P	200	H	1991	3444	12/05
iThemba Labs	South África	P	200	H	1993	485	12/05

MPRI	USA	P	200	H	1993	21	07/04
UCSF	USA	P	60	H	1994	632	06/04
HIMAC	Japón	Ion	800/u	H,V	1994	1796	02/04
TRIMF	Canadá	P	72	H	1995	100	08/05
PSI, Villigen	Suiza	P**	230*	G	1996	262	07/06
GSI	Alemania	Ion**	430/u	H	1997	250	06/05
HMI, Berlin	Alemania	P	72	H	1998	677	12/05
NCC	Japón	P	235	G	1998	380	11/05
HIBMC	Japón	P	230	G	2001	779	10/05
HIBMC	Japón	Ion	320	H,V	2002	49	10/05
PMRC	Japón	P	250*	G	2001	930	07/06
NPTC	USA	P	235	G,H	2001	1167	07/05
INFN-LNS	Italia	P	60	H	2002	92	10/05
Shizuoka	Japón	P	235	G,H	2003	256	11/05
Wakasa	Japón	P	200	H,V	2002	33	08/06
WPTC	China	P	230	G,H	2004	270	07/06

Tabla 1: \*\* Sistema de scanning ; H= haz horizontal, V= haz vertical, G= gantry

## 8.1 INSTALACIONES ACTUALES Y EN PROYECTO EN EUROPA

La mayor parte de las instalaciones que existían hasta el momento se dedicaban a los tratamientos con protones. Debido a los magníficos resultados, se sigue invirtiendo en ellas pero también se empieza a apostar por los tratamientos con partículas más pesadas.

### PROTON TERAPIA.

#### PSI. "Paul Scherrer Institute" .Villigen. Suiza

El tratamiento con protones ya tiene su historia en este centro. Empezó en el 1984 con el tratamiento de tumores oculares. En 1996 se comenzó usar un nuevo método de distribución de haces con scanner, siendo el primer centro de protonterapia en disponer de esta técnica y a la vez de gantries. Dos años después, animados por los resultados de la investigación, se inicio el proyecto PROSCAN: un nuevo centro de terapia con protones. La irradiación de pacientes se hace a partir del scanning puntual, es decir, el haz se aplica en puntos localizados del paciente, siendo estos haces manejados con imanes y se va encendiendo y apagando progresivamente para que trabajen sólo en los puntos localizados. El haz que se utiliza es extraído del ciclotrón superconductor COMET, que los acelera a 240 MeV, con corrientes de hasta 500nA.

Empezó a estar operativo en abril del 2007. Además del ciclotrón superconductor, dispone de dos gantries, uno de ellos de nueva generación, que pretende estar operativo a finales de este año. En la siguiente figura se puede observar la distribución de la instalación.

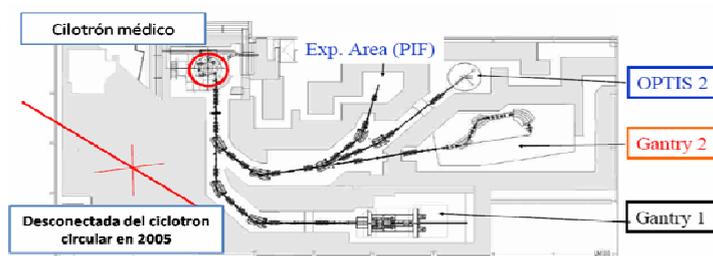


Figura 28: Proyecto PROSCAN, del centro PSI. Esquema de la instalación.

### PNPI. San Petersburgo, Rusia.

Este centro de protón-terapia se encuentra en el instituto de física nuclear de San Petersburgo. En él se tratan pacientes con haces de protones de hasta 1000 MeV para el tratamiento de adenomas pituitarios y otras enfermedades cerebrales. Actualmente se está construyendo una nueva línea para haces de entre 200-250 MeV, prevista para el 2009. Está previsto proporcionar tratamiento a entre 300-600 pacientes al año (plan 2010-2012) con una amplia variedad de tumores, con haces de protones de 200 MeV.

Además tienen previsto añadir al centro un sistema de scanning magnético, que empezara a construirse en el 2011.

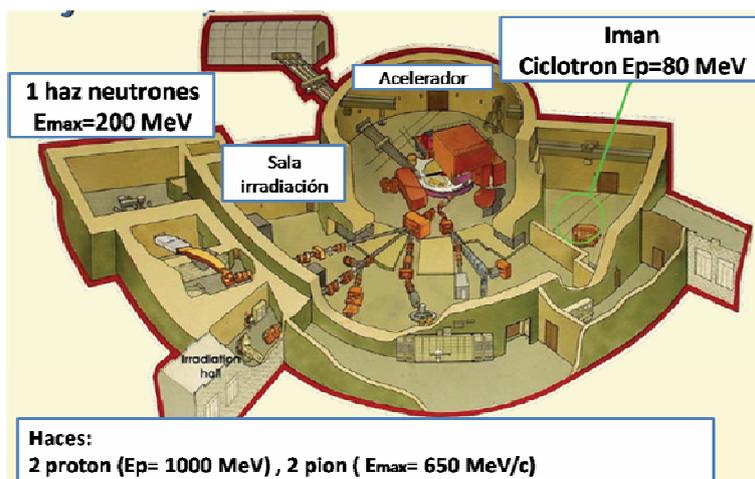


Figura 29: Plano PNPI, San Petersburgo.

### NCRH. Cracovia, Polonia.

Es el centro nacional de radioterapia con hadrones, en la que participan distintos organismos como la universidad de medicina de Varsovia o el IFJ (Instituto de Física Nuclear). Tiene como objetivo proporcionar la infraestructura necesaria para desarrollar la hadronterapia en Polonia.

Por ejemplo, en 2006 se aprobó el proyecto para la construcción de un centro de terapia con protones para el tratamiento de melanomas oculares. Dispone de una línea óptica de 60 MeV. Atenderá a sus primeros pacientes en el próximo mes de diciembre y tiene previsto una afluencia de 100 pacientes por año.

### **IFIMED . Valencia, España.**

El principal objetivo de esta gran instalación es el desarrollo de nuevas técnicas y tecnologías para futuros aceleradores médicos, la investigación en diagnóstico por imagen y dar un servicio pionero en España de protonterapia para el tratamiento del cáncer. La ubicación de IFIMED está prevista en el entorno del parque científico de la Universidad de Valencia (en el campus de Burjassot/Paterna), y el número de investigadores que trabajarán en él ronda los 200. El Instituto de Física Corpuscular, promotor de la idea, dotará a esta gran instalación del respaldo científico y el personal necesario para su puesta a punto y funcionamiento. Para la construcción y equipamiento de IFIMED está prevista una inversión que ronda entre 120 y los 150 millones de euros, que serán financiados por los gobiernos central y autonómico. Dada la magnitud del proyecto, no se descarta una futura cofinanciación procedente de la Unión Europea. Su construcción durará unos 3 años y no entrará en servicio antes de 2010. Se centrará en el tratamiento del cáncer ocular, de cerebro y de próstata.

No existe otra instalación de estas características en España. En los países más avanzados, se están desarrollando centros para actividades en técnicas de diagnóstico por imagen de frontera y centros de hadronterapia (por protones o por iones de carbono), casi siempre por separado. Una novedad del Proyecto del IFIMED de Valencia es la integración de los servicios de terapia médica e industriales que puede ofrecer un ciclotrón de protones de 230 MeV en un Instituto de investigación avanzada en Imagen médica y Aceleradores.

## **IONES**

### **HIT. Heidelberg, Alemania.**

Debido a las mediciones y experimentos realizados en GSI, que daban resultados prometedores para el tratamiento con iones, se decidió construir un centro especializado en el hospital universitario de Heidelberg. Este centro permitirá tratar pacientes con iones de alta y baja LET,. Las especies disponibles son p, He, C y O, con una energía entre 50 MeV/u y 430 MeV/u con una profundidad en agua entre 20 y 300mm. En la figura 3 se muestra el diseño. Dispondrá de tres salas de tratamiento, dos con haces horizontales y la tercera lleva incorporado un gantry isocéntrico. Esto último es la mayor innovación introducida, ya que es el primer gantry de iones pesados, como ya se explicó anteriormente. La estructura del acelerador está formada por un inyector Linac, que acelera los iones hasta una energía de 7 MeV/u, seguido de un sincrotrón que en longitud mide unos 65 m. El haz es transportado por la línea de alta energía HEBT hasta las 4 salas. En la cuarta sala se realizará el control de calidad y actividades de investigación. Además, todas ellas disponen del sistema de scanning para la distribución de haces que permite la distribución de dosis conforme óptima.

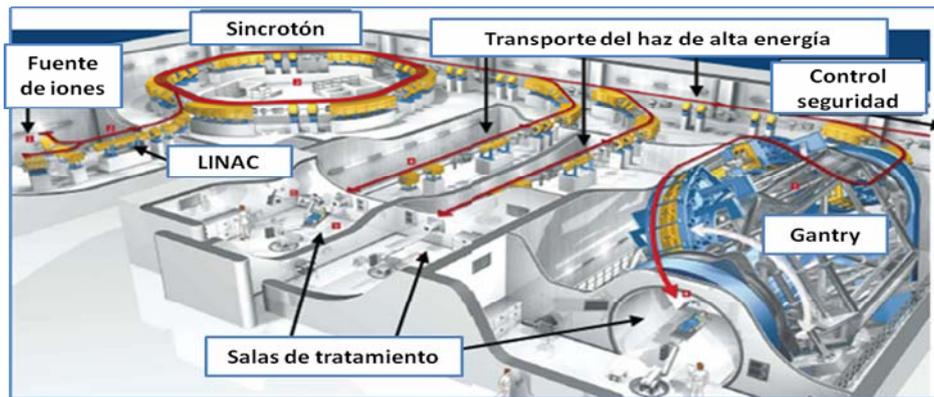


Figura 30: Diseño HIT

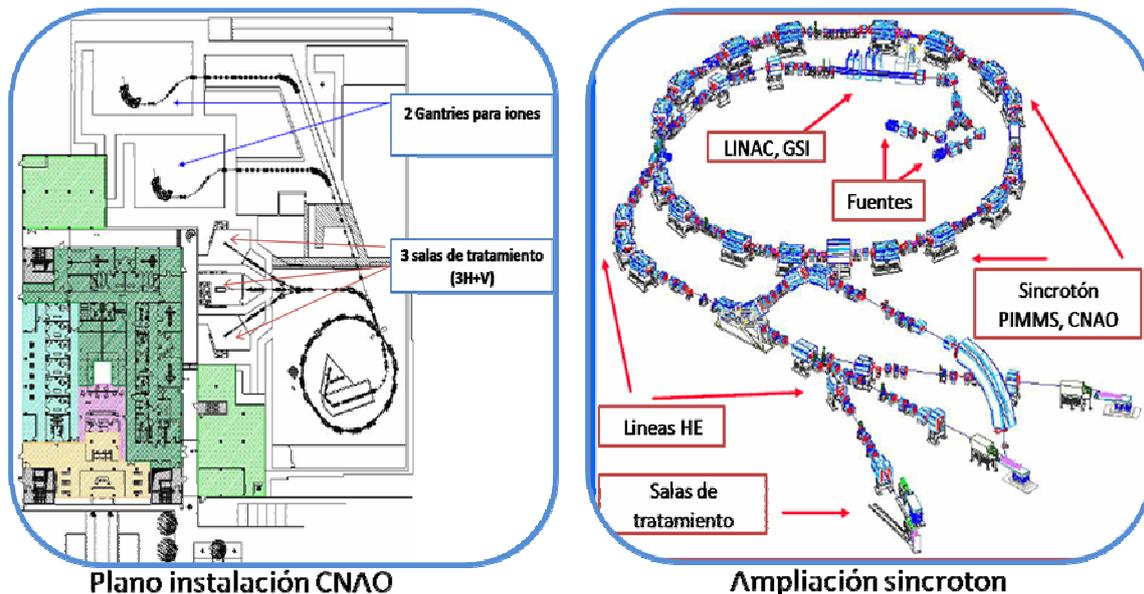
**CNAO. Pavía, Italia.**

La fundación CNAO fue creada por el ministerio de sanidad a principios del 2001. Como proyecto se elaboró la construcción de un centro con dos objetivos principales: tratar pacientes con hadronterapia y realizar investigación clínica y radiobiológica. En este proyecto colaboran diferentes organismos nacionales ( universidad de Milán, Pavía, Turín...) e internacionales (GSI, CERN, Chiba...).

Su construcción está prevista en 2 fases. En una primera se dispondrá de tres salas para tratamiento con haces de protones y otra para investigación. Y en la segunda se incorporarán dos salas para el tratamiento con iones.

Dispone del sincrotrón PIMMS y de un acelerador Linac diseñado por el GSI.

Entre otras enfermedades se tratarán sarcomas, melanomas de ojo y mucosa, tumores cerebrales y paraespinales, cáncer de hígado y pulmón, y neoplasmas pediátricos.



**Med Austron . Austria**

Es el Centro Nacional de Austria de irradiación con iones. Sus objetivos son el tratamiento de pacientes e investigación. Su construcción comenzó hace unos meses y está previsto que esté completada en 2012.

En cuanto a su diseño, contará con un inyector del GSI de iones, un sincrotrón del CNAO, 4 habitaciones para tratamiento, dos de ellas con haces fijos, y las otras dos con gantries (un gantry para iones de carbono y otro para protones)

#### **ETOILE. Lion, Francia**

Este proyecto nació en la Universidad de Lion, y fue aprobado el 12 de febrero del 2007 con financiación del gobierno central. Tiene prevista su apertura para el 2012.

#### **MAASTRO . Maastricht, Holanda**

Es el centro de Radiación Oncológica de Maastricht. El proyecto incluye el tratamiento con protones e iones de carbono. Para ello dispone de 4 salas, una para investigación y otras tres para tratamientos, una ellas estará equipada con un gantry y las otras dos con haces horizontales. Tiene esperado acoger como máximo 1500 pacientes al año y cada tratamiento tendrá un coste aproximado de 21000€.

Cabe destacar que no solo los gobiernos están invirtiendo en estas instalaciones, sino que las **empresas privadas** también han visto las posibilidades de este nuevo mercado. Nombres como IBA, Hitachi, Mitsubishi o Accel (Varian) encabezan la lista.

Los diferentes centros citados anteriormente componen la asociación **ENLIGHT**, que es el acrónimo de 'European Network for Light Ion Therapy'. Los objetivos de ENLIGHT es la creación de una comunidad europea de hadronterapia, establecer una plataforma multidisciplinaria común, establecer los criterios de transición de un centro de investigación a uno médico y actuar como un medio de divulgación. Debido a esto, se puede observar en las ilustraciones anteriores cómo los planos de las diferentes instalaciones siguen un mismo esquema.

## **8.2 RESULTADOS CLÍNICOS**

El cáncer es la segunda causa de muerte en los países desarrollados, después de los problemas cardiovasculares. Cura para el cáncer se puede conseguir hoy en día para el 45% de los pacientes. De este porcentaje, un 22% se debe a cirugía, un 12% a radioterapia y un 6% a la combinación de ambos. El otro 5 % se debe a diferentes tratamientos, como la quimioterapia. Por tanto, siendo la radioterapia uno de los principales tratamientos, se deben buscar mejoras. Para 2/3 de los pacientes, el cáncer está localizado cuando es diagnosticado. Estos son los pacientes con mayor probabilidad de cura. En cambio, cuando ya se ha producido metástasis, la situación es más complicada. En esos casos es cuando se aplica la quimioterapia para intentar eliminar las células cancerígenas esparcidas por el cuerpo.

Actualmente, en torno a 12.000 pacientes han sido tratados con haces de protones. La gran mayoría de tratamientos han sido aplicados a tumores sólidos cercanos a alguna estructura crítica. Un ejemplo es el tratamiento de

melanomas oculares con haces de baja energía (70 MeV), que fue desarrollada en Harvard y Berkeley y rápidamente se extendió a Europa a centros como PSI o Clatterbridge. Esta técnica preserva el ojo como órgano y en ocasiones la visión. El éxito en el tratamiento de estos tumores ha sido crucial para el uso de haces de mayor energía para tratar tumores en otras partes del cuerpo. Así la protonterapia está especialmente indicada para tumores en la base del cerebro (cordoma y condrosarcoma), tumores cercanos a la médula espinal y tumores en el abdomen (sarcomas y carcinomas en el cuello del útero) rodeados de tejido sano sensible. En Loma Linda se han realizado numerosos estudios, concluyendo que la terapia con protones también obtiene beneficiosos resultados en el tratamiento de cáncer de próstata. También está indicado para tumores pediátricos donde se necesita una mayor precisión.

A continuación se muestran algunos de los resultados clínicos publicados por el HIMAC.

Pacientes con tumor de pulmón en estados primarios, que no podían ser operados, fueron tratados con diferentes programas de fraccionamiento de dosis: 18 fracciones en 6 semanas, 9 fracciones en 3 semanas y 4 fracciones en 1 semana. Para la más corta, la tasa de control local fue de 73% en unos tres años. Otros programas cortos están siendo estudiados para carcinomas hepatocelulares: En la última fase II de estudio, la tasa de control local era 90% usando un programa de 4 sesiones/1 semana. Para tumores locales de próstata avanzados, el control local, después de 6 años, fue del 83 %, después de un tratamiento combinado con hormonas e iones de carbono (66 GyE en 20 sesiones). Finalmente, con un programa de 70 GyE en 16 sesiones, sobre sarcomas de hueso y soft tissue (que son tumores muy radioresistentes), la tasa de control local fue de 88 % en tres años y una tasa de supervivencia también en tres años, del 54%.

Por tanto los ensayos clínicos en chiba con iones de carbono, demostraron que se podía acortar el programa por debajo de las 10 sesiones y reducir la dosis total. Esto es debido a los altos valores del RBE del carbono en tumores radioresistentes.

El Darmstadt, las tasas de control para cordomas y condrosarcomas, fue de 100% y 84%, respectivamente, en tres años.

Se estima que cada 10 millones de habitantes, entre 1000 y 2000 pacientes deben ser tratados con haces de protones.

### 8.3 COSTES

Debido al mayor coste de los centros de protonterapia, existe controversia en cuanto a si realmente merece la pena invertir en estos centros. La respuesta es sí, ya que se han demostrado numerosas ventajas clínicas del uso de partículas para terapia. Aunque se estima que el coste de un centro de hadronterapia sería el doble que uno de terapia convencional, sigue siendo mucho más económico que centros de otro tipo de tratamiento como quimioterapia. Además ahorraría otro tipo de costes clínicos, como cirugía adicional, hospitalización, uso de fármacos, con lo cual un centro de terapia de partículas saldría rentable.

El coste medio inicial para construir un centro de hadrón terapia varía de entre 40 y 80 millones de euros. Este coste depende de muchos factores, como el tipo de ion que se use, la tecnología implementada, es decir, gantries, aceleradores y sistema de distribución de haces, y el número de salas estimado de 92 millones de euros con un coste anual de 15 millones.

Otro ejemplo es el Med - Austron, que es una iniciativa de hadronterapia del gobierno austriaco. Éste contará con un sincrotrón, un inyector con diseño del GSI, 2 salas de investigación, cuatro de tratamiento incluyendo un gantry de carbono y otro para protones. Se estima el coste en 40 millones €, con un coste anual de 5 millones €. Así que, sin incluir costes de construcción y calculando que el centro tratará aproximadamente de 700 a 1.000 pacientes, el coste por paciente será aproximadamente de 5.000€.

El centro HIT en Heidelberg, Alemania, que dispone de tres salas de tratamiento, dos de ellas con gantries, tiene un coste de 40 millones €, con un coste por tratamiento de 15.000€.

La fundación TERA tiene como objetivo promocionar y construir centros de hadronterapia por Italia y Europa. Su primer proyecto es el CNAO, con tres salas de tratamiento, distribución de haces horizontales y verticales, con posibilidad de instalar gantries en un futuro. Tendrá un coste aproximado de 50 millones €.

En cuanto a los costes de tratamiento por paciente tenemos que un tratamiento de protón terapia costará aproximadamente 5.500€, un tratamiento de terapia convencional 2600 €, 16000€ para un tratamiento de quimioterapia, 5.800 € para IMRT y si el tratamiento es con iones de carbono el coste será de 7.100€. Viendo estos datos y considerando que la hadronterapia es una técnica relativamente nueva, los costes de tratamiento por paciente no son excesivamente elevados. Suponiendo que con las nuevas tecnologías estos costes se reducirán, disponer de un tratamiento con alta conformidad de dosis no será inalcanzable.

## 9. SRIM

### 9.1 INFORMACIÓN GENERAL

SRIM son las siglas de 'Stopping and Range of Ions in Matter', que describen un grupo de programas que permiten calcular el punto de parada y rango de diferentes iones de hasta 2 GeV/uma cuando penetran en materia. Es un programa que nació en 1983 basado en DOS. SRIM da cálculos detallados de

las interacciones que sufre una partícula permitiendo también obtener gráficos y resultados cualitativos.

Uno de los programas que incluye es TRIM, uno de los más completos de este género. Las siglas son de 'Transport of Ions Matter'. TRIM permite usar como objetivos materiales compuestos, superponiendo hasta 8 capas. Además, calcula la distribución 3-dimensional de los iones y los fenómenos cinéticos asociados con la pérdida de energía: daño en el objetivo, átomos expulsados del objetivo, ionización y producción de fonones.

El tratamiento de las colisiones y la física que utiliza es de carácter mecano-cuántico, teniendo en cuenta que las interacciones son de naturaleza coulombiana. La carga del ion dentro del objetivo se calcula usando el concepto de carga efectiva, según la cual la carga depende de la velocidad del ion, ya que a mayor velocidad mayor carga efectiva, y cuando el ion está a punto de pararse atrapa electrones del objetivo, reduciendo así su carga efectiva.

Cuando se lanza un haz de partículas, el cálculo lo hace de uno en uno, para evaluar físicamente cada encuentro entre el ion y el átomo que tenemos como objetivo de forma precisa. Este cálculo puede llevar tiempo -desde segundos hasta un par de minutos para cada ion-. La precisión es determinada por el número de iones lanzados, cuantos más lancemos más precisión se obtiene.

En cuanto a las unidades, TRIM usa Å porque esto es aproximadamente la anchura de una monocapa de átomos en un sólido y son unidades comunes cuando trabajamos con objetivos de destrucción microscópica. Por otro lado, la masa que proporciona de los elementos es el peso natural medio.

SRIM utiliza estimaciones sencillas para calcular el poder de frenado de compuestos y la variación que se produce en la regla de Bragg. En concreto usa la teoría 'Core and Bond', sugiere que el poder de frenado en compuestos puede ser predicho calculando el poder de frenado de núcleos atómicos y después añadiendo el debido a los electrones de enlace. El primero simplemente seguiría la regla de Bragg, sumando el poder de frenado de cada ion por separado y luego se añadiría la corrección por los enlaces. La corrección depende de la composición química del compuesto y de sus enlaces. Por ejemplo la contribución de un enlace doble C=C es casi dos veces mayor que la misma composición pero con enlace simple. Simplemente especificando la ligadura entre los átomos en el compuesto, SRIM genera una corrección para el poder de frenado.

El compuesto que se va a usar y estudiar por poder considerarse equivalente al tejido es el **agua**. La parada de iones en agua líquida H<sub>2</sub>O es casi un 20% más pequeña que el equivalente en 2H más el átomo de oxígeno. Esto se debe a que, debido al enlace, hay menos electrones posibles para ionizar.

A continuación se hará una evaluación de los resultados obtenidos para diferentes iones y se sacarán conclusiones sobre sus propiedades en el interior de tejidos.

## 9.2 RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Con el programa SRIM se tratará de comprobar las propiedades antes expuestas de los hadrones y así verificar que sus propiedades son efectivamente superiores clínicamente con respecto a los fotones. Esto se hará comprobando su distribución dosis-profundidad y comparándolo con los resultados teóricos calculados a partir de la fórmula de Bethe-Block. También se hará una evaluación sobre las características de dos tipos de hadrones: protones e iones de carbono. Se ha escogido estos dos porque son los más usados en terapia, y a la vez se han comparado con otros hadrones, como oxígeno y helio, y así ratificar que la elección a favor de los protones e iones de carbono es la más adecuada.

Cuando las partículas atraviesan el cuerpo del paciente, penetran en diferentes tejidos, y por tanto en áreas de diferentes densidades. Si se quisiera hacer un cálculo del rango y de la localización del pico de Bragg explícitamente se consumiría demasiado tiempo y no sería práctico para aplicaciones médicas. Por eso se hace la aproximación de usar como objetivo agua. El cuerpo humano está formado en un 80% por moléculas de agua y su densidad de ionización es muy similar a la del músculo, por tanto es una buena aproximación. Sin embargo, tanto el hueso como la grasa tienen densidades diferentes, por ello lo que se hace es calcular el espesor equivalente, es decir, el espesor en agua que sufre la misma densidad de ionización, y luego, mediante simples algoritmos, traspasar la información a tejido humano. Debido a que el agua es un compuesto, SRIM ha tenido que realizar correcciones de 'core and bond' como ya se explicó antes, respecto al oxígeno e hidrógeno por separado. Sobre el agua se tienen los siguientes datos, teniendo en cuenta que es una molécula covalente con enlace simple.

- La corrección es 0,940.
- La densidad que se supone es 1 g/cm<sup>3</sup>
- Corrección de fase: el pico de Bragg se sitúa a un 8% de energía menor respecto a la fase líquida. Después del pico la diferencia entre fases desaparece.

En cuanto a los ficheros usados para los cálculos siguientes, han sido:

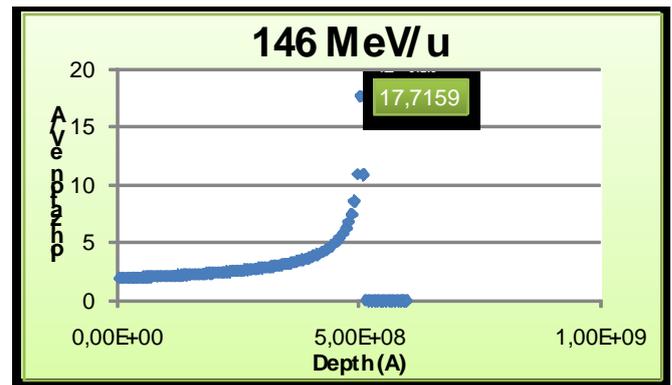
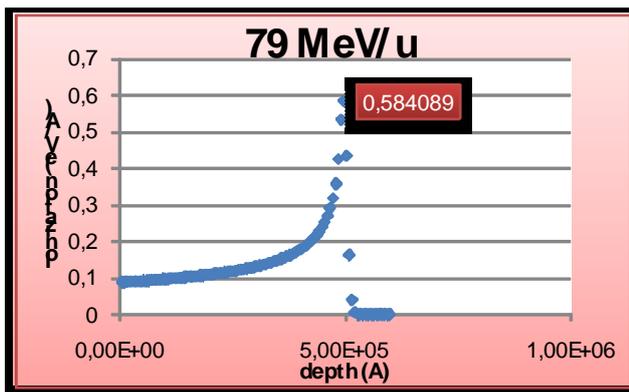
- ***/SRIM Outputs/IONIZ.txt***. Este fichero nos informa sobre la energía que ha cedido el

proyector a la materia por su paso. Permite conocer la energía cedida a los electrones del objetivo y la contribución a este proceso del proyectil y de los átomos en retroceso. La contribución de los átomos en retroceso es de hasta dos órdenes de magnitud menor, por tanto no se va a considerar en los cálculos.

- ***/SRIM Outputs/collision.txt***. Este fichero da información detallada de las colisiones que sufre cada ión a su paso por la materia. Los datos que proporciona son energía antes y después de cada colisión, coordenadas x,y,z de la colisión y átomo con el que colisiona. Debido a que este fenómeno depende es estocástico, es decir, dos iones en las mismas condiciones de energía y objetivo sufren colisiones diferentes, se hace

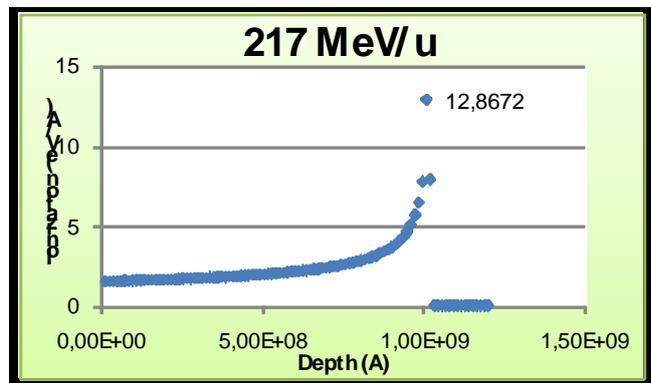
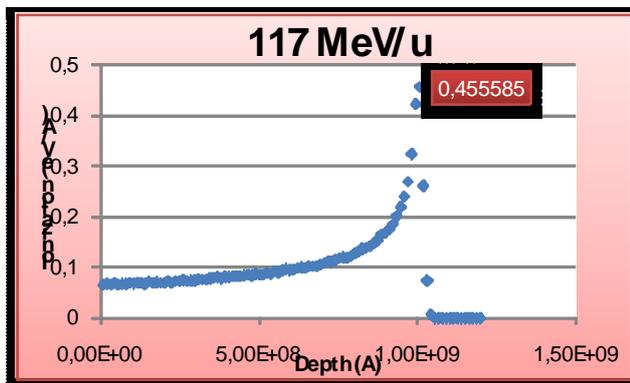
necesario calcular las colisiones para cientos de iones. Los resultados que a continuación se muestran se han calculado lanzando 1000iones.

Los resultados numéricos se han traducido a gráficas para poder obtener resultados cualitativos.



#### PERFIL DOSIS – PROFUNDIDAD PARA DIFERENTES RANGOS

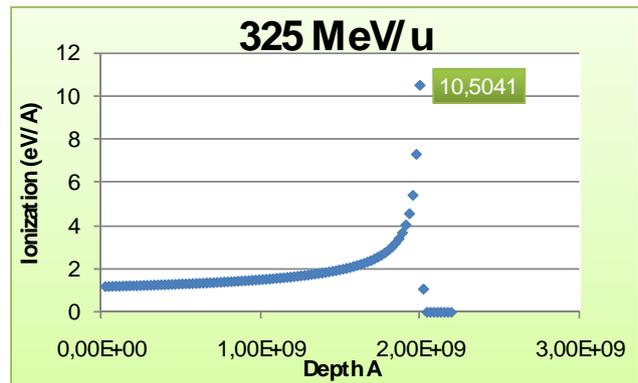
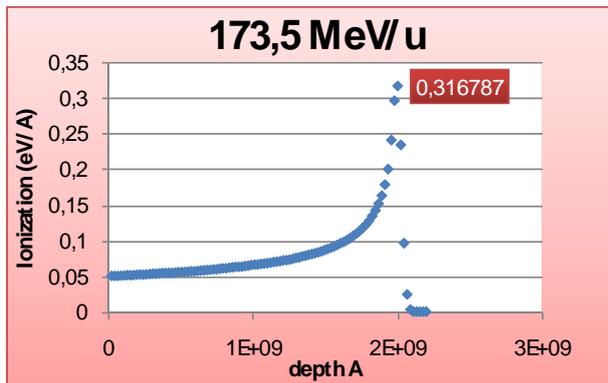
En esta sección vamos a comprobar que realmente se cumple la distribución dosis-profundidad inversa y que la mayor parte de la energía del



haz de iones se deposita al final de su recorrido cuando atraviesan tejidos del cuerpo humano.

Se han lanzado protones e iones de carbono a tumores situados a 5, 10, 15 y 20 cm de distancia, obteniéndose las siguientes curvas. Las gráficas en rojo corresponden a los protones y las verdes a los iones.

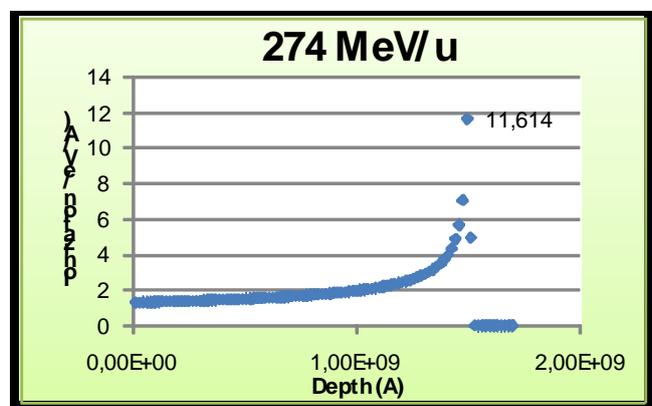
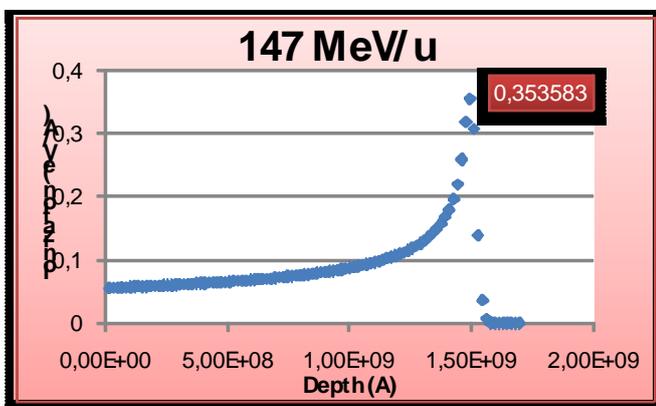
- Rango 5 cm
- Rango 10 cm
- Rango 15 cm



- Rango 20 cm

De las gráficas se observa que efectivamente se cumple la distribución **dosis-profundidad inversa** cuando se tratan tejidos humanos y que el máximo de la deposición ocurre en el pico de Bragg.

Estas figuras indican la **ionización promedio por IÓN**. Al correr el programa se lanzaron 1000 iones pero esta gráfica no muestra el sumatorio de todas, sino un promedio de la energía cedida por los iones en cada punto del recorrido y evaluado por ión. No representa el comportamiento simple de un ión, porque entonces la máxima deposición de dosis podría estar en cualquier punto del recorrido. Hay que tener en cuenta que el pico de Bragg es consecuencia de un proceso estadístico y se obtiene como resultado de promediar muchas partículas, ya que es en esa zona donde es más probable que se produzca la colisión debido a que su velocidad es pequeña, pero eso no quiere decir que no se produzcan colisiones antes o que si lanzamos partículas individuales tengan este perfil, ya que éste se produce, como ya he dicho, por la suma de todas.



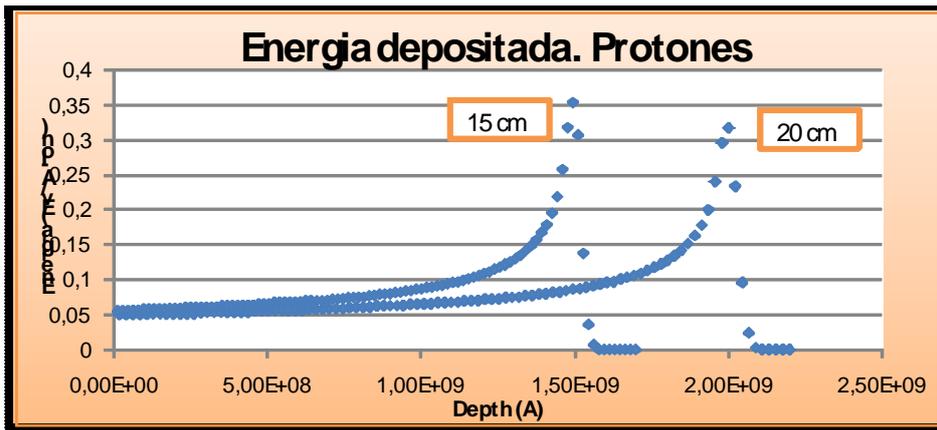
También hay que mencionar que la dosis depositada en el pico de Bragg es mayor no porque la colisión

que ocurre en ese punto sea más energética, sino porque aumenta el número de colisiones y, por tanto, la energía cedida, cerca del lugar de parada del ión. Así se comprueba la validez de la teoría de Bethe-Block que establece que la energía depositada es mayor a menor velocidad.

El número que se indica en cada gráfica es la **energía máxima promedio por ión** que deposita la partícula a la profundidad correspondiente. Este valor nos permitirá comparar la eficacia de las partículas, es decir cual es más ionizante.

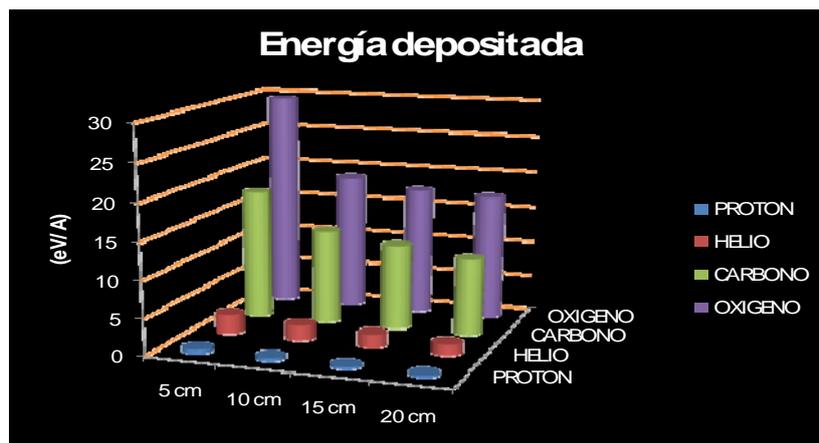
Ahora voy a justificar por qué nos vale con la información de la ionización para sacar conclusiones. Estas gráficas muestran la energía depositada por el fenómeno de **ionización**, pero cuando un ión atraviesa un sólido pueden ocurrir muchas más interacciones, como el scattering elástico con los núcleos, reacciones nucleares o pérdida de energía por radiación. Otro fenómeno que puede ocurrir es la excitación del electrón en vez de la ionización. Esto sucede cuando no se ha transferido energía suficiente, es decir, cuando la energía transferida es menor que la energía de ligadura al átomo y esta interacción no está contemplada en las gráficas. Parece poco exacto considerar un tipo de interacción en los cálculos, cuando realmente pueden ocurrir muchos más. La explicación de esto es que la ionización es el fenómeno predominante para las energías que usan en radioterapia. Su sección eficaz es del orden de  $10^{-16}$ ;  $10^{-17}$  cm<sup>2</sup>, lo que supone hasta 8 órdenes de magnitud mayor que otros fenómenos. Por ello físicamente queda clara la aproximación, pero en otras secciones se ha hablado del componente biológico de la hadronterapia. Según este nuevo enfoque, de nuevo la interacción que nos interesa es la ionización, ya que es ésta la que produce los radicales libres en las moléculas. Los radicales que se forman son  $\text{-OH}$ , que son agentes fuertemente oxidantes que se fijan haciendo permanente el daño producido en la célula cancerígena durante la radiación. Finalmente, es una buena aproximación sólo tener en cuenta la ionización.

Observando las gráficas, se ve cómo la **energía depositada** promedio por ión en el **pico de Bragg disminuye al tratar tumores más profundos** para iones de la misma especie. Esto es porque un ion con rango de 20 cm por ejemplo, tiene más probabilidad de depositar la energía antes del pico de Bragg, es decir tiene más probabilidad de colisionar antes del pico de Bragg porque dispone de más de espacio. Así que una partícula de más energía y por tanto mayor rango, depositará más energía pero en un espacio mayor, por lo que aumenta la probabilidad de que llegue a la zona de Bragg con menos energía. En la siguiente gráfica se compara la energía depositada promedio de protones para un rango de 15 cm y de 20 cm.



También se comprueba cómo la pérdida de energía sobre el tejido aumenta con el **número atómico Z**. Comparando protones e iones de carbono del mismo rango, por ejemplo 10 cm, se ve que los protones en promedio ceden 0,45 eV/A-ion y los iones 12,87 eV/A-ion. Esto indica que los iones de carbono son más ionizantes que los protones.

Para generalizar estas ideas a todas las partículas, se han realizado cálculos con más especies. Por ejemplo, considerando iones de oxígeno ( $Z=8$ ) y de helio ( $Z=2$ ), se ve en la siguiente gráfica cómo el ión más pesado, el oxígeno, es el que deposita más energía en el pico de Bragg. Esto se debe a que la expresión de BB nos indica que la **energía cedida al medio depende del número atómico** del proyectil. En la siguiente figura en 3 dimensiones se comparan las 4 partículas. Por un lado, para un mismo rango, la energía depositada promedio por ión, aumenta con  $Z$ . Y para un mismo ión, la energía depositada disminuye con el rango.



Es necesario comentar como la **E/uma inicial** para un rango determinado aumenta con el número atómico del proyectil. Por ejemplo, para un rango de 10 cm los protones son lanzados con una energía de 117 MeV (no digo E/uma por que la masa de un átomo de H es 1 uma), mientras que los iones de

carbono necesitan una energía inicial de 217MeV/uma, lo que es casi el doble! El porqué se discutirá en la próxima sección.

### RANGO vs ENERGÍA

Para cada partícula se necesita una energía inicial por una diferente para un rango determinado. Esto se ve en la siguiente tabla para rangos de 5,10,15 y 20 cm. La explicación viene de la expresión del rango deducida a partir de la expresión de Bethe –Bloch.

Si consideramos partículas que tienen que tener el mismo rango, las velocidades no van a ser las mismas. Esto se ve en el siguiente cálculo donde se ha hecho la aproximación de que el logaritmo tiende a uno porque trabajamos en un rango de velocidades no relativistas.



Así se obtiene la relación entre las velocidades de los protones y los iones de carbono para que tengan el mismo rango. La velocidad inicial del carbono es menor porque su masa es mayor.



Se calculan energías con las que se lanzan los proyectiles. La expresión es la de la energía cinética clásica porque no estamos en zona relativista.

$$R = \int \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE \propto \int \frac{dE}{z^2/\beta^2} \qquad \int \frac{1}{2} \frac{Mv}{z^2} \beta^2 dv = \frac{Mc^2}{2z^2} \int v^2 dv \propto \frac{Mv^4}{z^2 \cdot 4}$$



Así se obtiene la relación teórica entre las E/uma de las dos partículas.

Ahora se va a comparar los resultados  $\frac{12 \text{ uma}}{36} v_c^4 = v_p^4$  con los  $v_c = (3)^{\frac{1}{4}} v_p$  de SRIM. En la

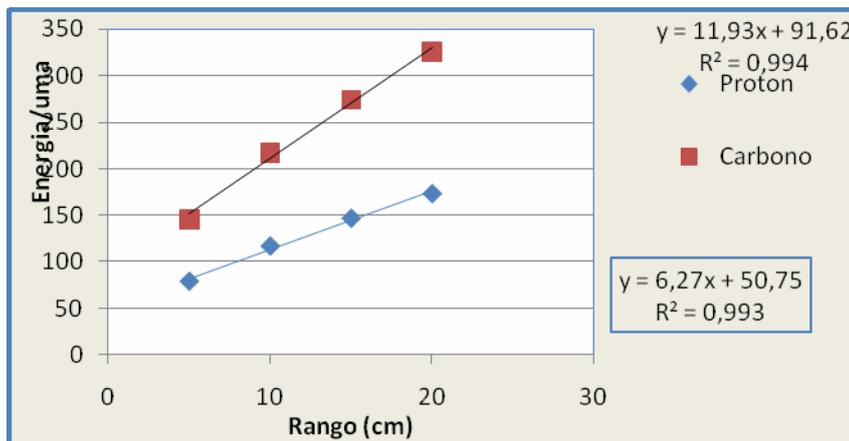
siguiente tabla se muestra los valores de Energía por uma inicial para los rangos de 5,10,15 y 20 cm para protones e iones de carbono.

$$E_p = \frac{1}{2} m_p \beta^2 \qquad \frac{E_c}{E_p} = \frac{(3)^{\frac{1}{2}} m_c}{m_p} \qquad \frac{E_c/A}{E_p/A} = (3)^{\frac{1}{2}} = 1,73$$

$$E_c = \frac{1}{2} m_c (3)^{\frac{1}{2}} \beta^2$$

Rango (cm)	E/ion PROTON (MeV)	E/ion CARBONO (MeV)
5	79	145,83
10	117	217,417
15	147	274,17
20	173,5	325,83

Y con la siguiente gráfica podremos comparar los resultados:



La ecuación de la recta para los protones es  $y = 6,27x + 50,75$  y para los iones de carbono,  $y = 11,935x + 91,624$ . La pendiente para los iones de carbono es mayor y la relación entre las dos es 1,90.

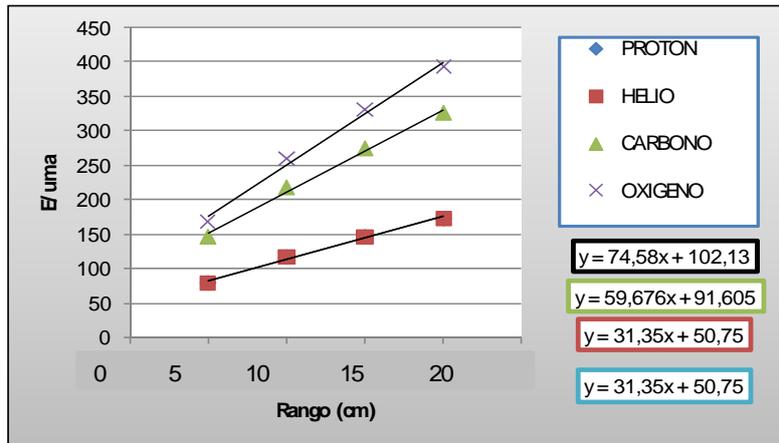
- Resultado teórico: 1,73
- Resultado SRIM: 1,90

El error relativo entre las dos medidas es de un 6,2%, lo cual es debido a las aproximaciones teóricas de la fórmula de Bethe-Block y también y a la propia precisión del SRIM.

También se puede hacer el mismo cálculo para partículas alfa e iones oxígeno, comprobando que los resultados son los mismos.

energía/uma	PROTON	HELIO	CARBONO	OXIGENO
5 cm	79	79	145,8	168,7
10cm	117	117	217,41	260,6
15 cm	147	147	274,17	331,25
20 cm	173,5	173,5	325,8	393,75

La gráfica que se obtiene es:



De las pendientes de las gráficas se obtienen los siguientes resultados:

$$E/uma)_{helio} = E/uma)_{protón} ; \quad E/uma)_{carbono} = 1,90 E/uma)_{protón}; \quad E/uma)_{oxigeno} = 2,37 E/uma)_{protón}$$

Si comparamos con los resultados teóricos, que se obtienen igualmente de la expresión del rango, tenemos:

$$E/uma)_{oxigeno} = 2 E/uma)_{protón} \quad \text{y} \quad E/uma)_{Helio} = E/uma)_{protón}$$

Era de esperar que la relación E/uma para el helio y el carbono sea 1 ya que

$$\frac{M_{he} v_c^4}{z_{he}^2 \cdot 4} = \frac{M_p v_p^4}{z_p^2 \cdot 4} \quad v_{he} = v_p$$



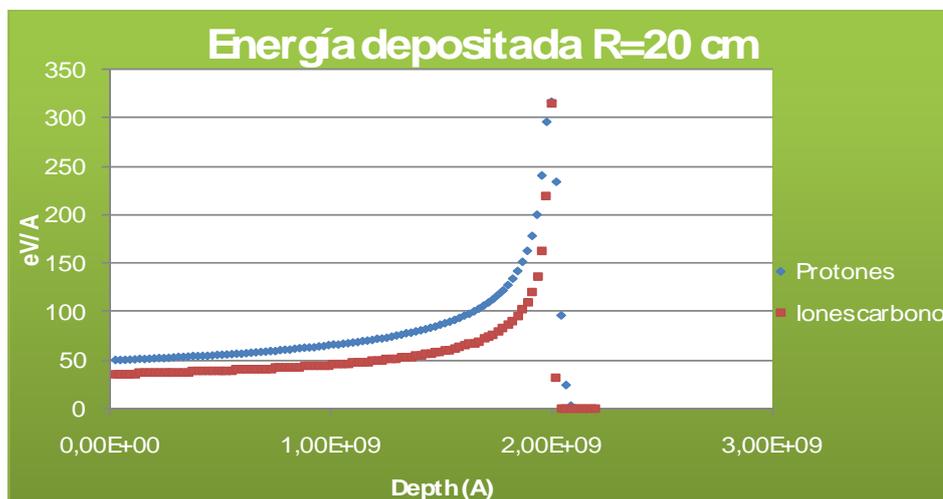
Finalmente, se comprueba teóricamente y con SRIM que la energía por uma aumenta con el número atómico. Esto era de esperar porque partículas con mayor Z son más ionizantes, pierden más energía en su recorrido y por eso hay que lanzarlas con más energía por uma.

### NÚMERO DE PARTÍCULAS EQUIVALENTES

Ya hemos visto que los iones más pesados son más ionizantes, pero, ¿Cuánto más ionizantes? Esta cuestión se resolverá teniendo en cuenta la energía máxima promedio por ion cedida al medio. En la siguiente tabla se muestran el número de protones que necesitamos para conseguir un efecto equivalente al que consigue un ion de otra especie. Es decir, una vez conocido la dosis necesaria que hay que suministrar al tumor, calcular el número de iones de cada especie que va a proporcionar esa dosis.

		1 protón	1 ión helio	1 ión carbono	1 ión oxígeno
Nº IONES Equivalentes	protones	1	4,79	31,135	47,19
	helio		1	6,5	9,88
	carbono			1	1,56
	oxígeno				1

Estos datos se han obtenido promediando los resultados para 6 rangos



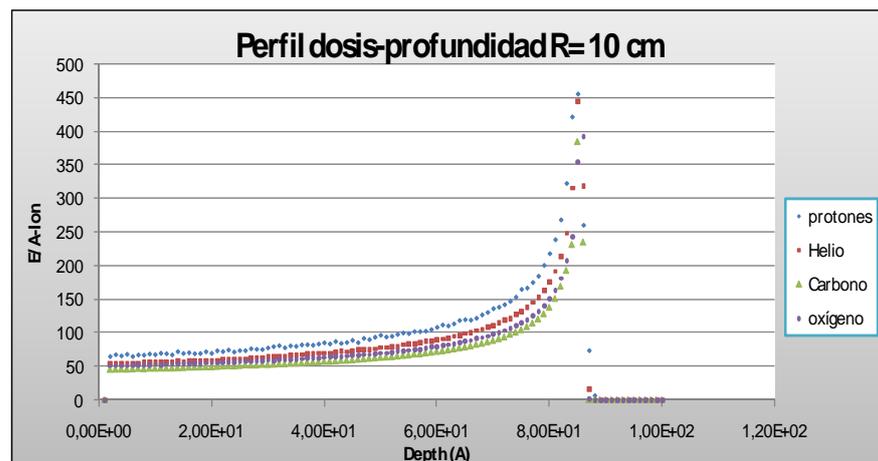
difere  
tes,  
ya  
que  
ésta  
no es  
una  
varia  
ble  
que  
influy  
a.

Luego se puede ver que si para erradicar un tumor es necesario aplicar un haz de 1000 protones, se puede conseguir el mismo efecto tan sólo con 33 iones de carbono.

La ventaja de esto radica en que los tejidos sanos de alrededor se verán expuestos a una menor radiación. Este es realmente el objetivo de todo tratamiento con radiaciones, dar al objetivo la radiación necesaria pero sin aumentar la dosis sobre el tejido sano.

En la siguiente gráfica se compara este efecto, cómo 1000 protones ceden la misma energía en la zona del pico de Bragg que la haríamos coincidir con el tumor y, en cambio, se minimiza la energía depositada en los tejidos sanos, tanto los que se encuentran delante del tumor, como los que se encuentran después.

Y para generalizar, se hace el mismo estudio pero añadiendo iones de helio y de oxígeno. En la siguiente gráfica se muestra el perfil dosis-profundidad para estas cuatro especies y para un rango de 10 cm.



Se puede ver cómo el elemento que optimiza

la dosis que se deposita en el cuerpo es el carbono, en verde. Esto es porque minimiza la radiación que se cede a los tejidos sanos mientras que sigue depositando la energía necesaria en el pico de Bragg. Con lo cual el resultado no mejora si aumentamos  $Z$ , ya que el oxígeno tiene  $Z=8$  pero la dosis cedida no se concentra tanto en el pico de Bragg. Esto ya predijo en la teoría, porque los elementos más pesados que el carbono, tenían un LET mayor en el pico de Bragg pero también en zonas que no eran el pico de Bragg, es decir en tejidos sanos.

Así se concluye que dentro de la hadronterapia, cada ion presenta a su vez características diferentes, y la partícula que presenta mejor comportamiento para su uso clínico es el ion de carbono, no sólo por el daño que produce en el tumor sino porque es el elemento que mejor protege los tejidos sanos.



## BIBLIOGRAFÍA:

- *Interactions of Particles with Matter: Electromagnetic and Nuclear Interactions*  
Prof. Robin D. Erbacher (University of California, Davis).
- *Biological dosimetry of complex ion radiation fields*  
M Kramer, JF Wang y W Weyrather.
- *Tumor therapy with high-energy carbon ion beams*  
D. Schardt for the Heavy-Ion Therapy Collaboration  
Biophysics Department, Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) Darmstadt, Germany.
- *Aplicación de haces de iones pesados en el análisis y modificación de la superficie de materiales*  
Lic. Verónica Cecilia Chappa Director: Prof. Dr. Gerardo García Bermúdez  
Universidad Nacional de la Plata. Facultad de Ciencias Exactas.
- *Comparison of radiobiological effects of carbon ions to protons on a resistant human melanoma cell line*  
I. Petrovi, A. Risti, Fira, L. Kori anac, J. Pozega, Vinca Institute of Nuclear Sciences, Serbia  
F. Di Rosa, P. Cirrone and G. Cuttone, INFN-LNS, Italy
- *The use of High-Energy Protons in Cancer Therapy*  
Reinhard W. Schulte  
Medical Center. Loma Linda University. Loma Linda. USA.
- *Radiobiological effects of highly charged ions. Their relevance for tumor therapy and radioprotection in space* Gerhard Kraft  
Biophysik, Gesellschaft für Schwerionenforschung. Darmstadt, Germany.
- *Hadron Therapy for Cancer Using Heavy Ions*  
Krystian Sordyl  
Department of Physics. School of Electronic and Physical Sciences. University of Surrey.
- *Three-dimensional dose verification with x-ray films in conformal carbon ion therapy*  
B. Spielberger, M. Krämer and G. Kraft  
Gesellschaft für Schwerionenforschung. Darmstadt, Germany.
- *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy: physical beam model and dose optimization*  
M. Krämer, O. Jäkel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt and U. Weber  
GSI Biophysic. Darmstadt, Germany

- *Use of a quantitative index of beam modulation to characterize dose conformity: illustration by a comparison of full beamlet IMRT, few-segment IMRT (fsIMRT) and conformal unmodulated radiotherapy*  
Institute of Physic / Department of Physic. Institute of Cancer Research and Royal Marsden NHS Trust  
Sutton, Surrey.
- *Intensity-modulated x-ray (IMXT) versus proton (IMPT) therapy for theragnostic hypoxia-based dose painting*  
Ryan T. Flynn, Stephen R. Bowen, Soren M. Bentzen. T Rockwell Mackie and Robert Jeraj  
Departments of Medical Physic and Human Oncology. University of Wisconsin School of Medicine and Public Health. Madison. USA.
- *Clinical Applications of Proton Radiation Treatment at Loma Linda University: Review of a Fifteen-year Experience.*  
Jerry D. Slater, M.D.  
Department of Radiation Medicine. Loma Linda University. Loma Linda. USA.