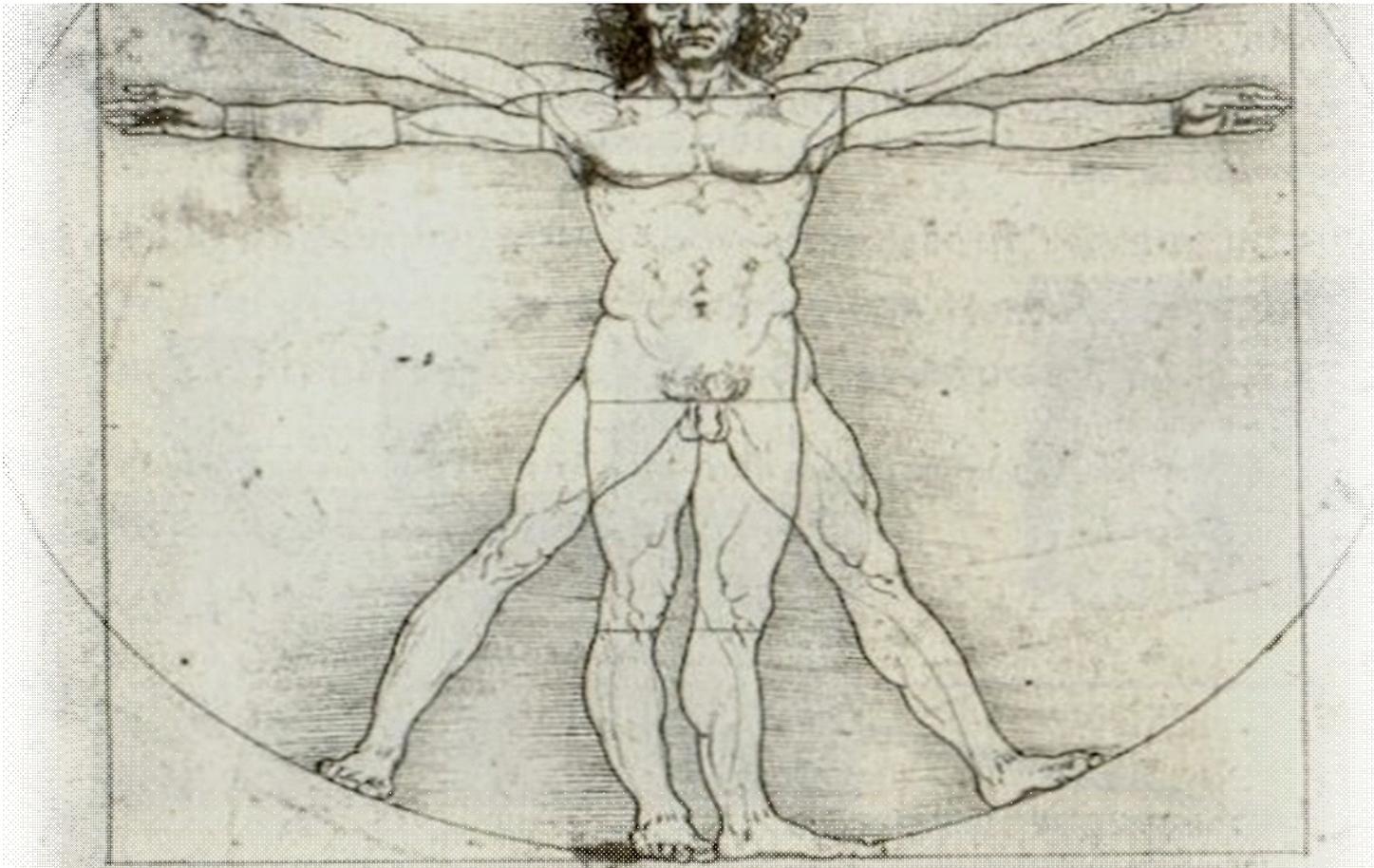
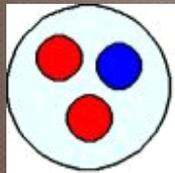


HADRONTERAPIA



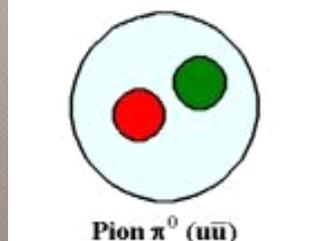
HADRONTERAPIA...



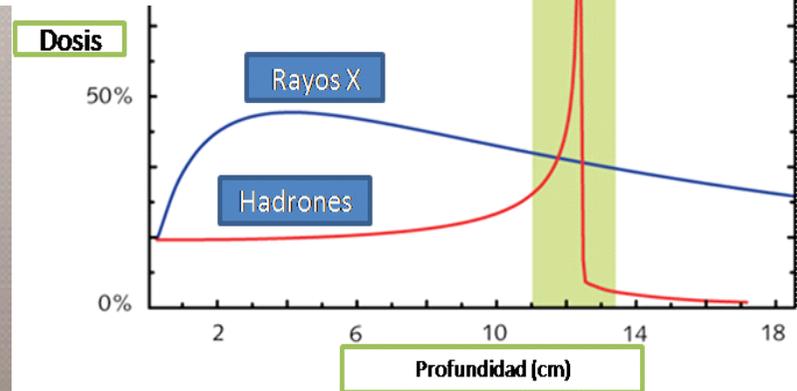
Protón (uud)



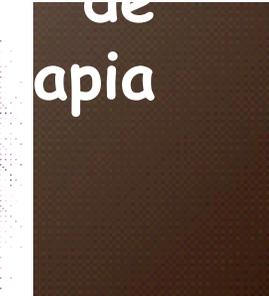
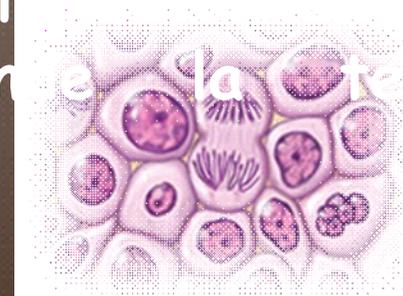
Neutrón (udd)



Pion π^0 (uū)



- Es una técnica de radioterapia externa que se usa para el tratamiento de tumores próximos a estructuras críticas del organismo.
- Emplea haces de hadrones, como neutrones o iones pesados.
- Permite una alta conformidad de dosis.
- Especialmente indicado para el tratamiento de tumores radioresistentes donde la radioterapia convencional no tiene alcance.

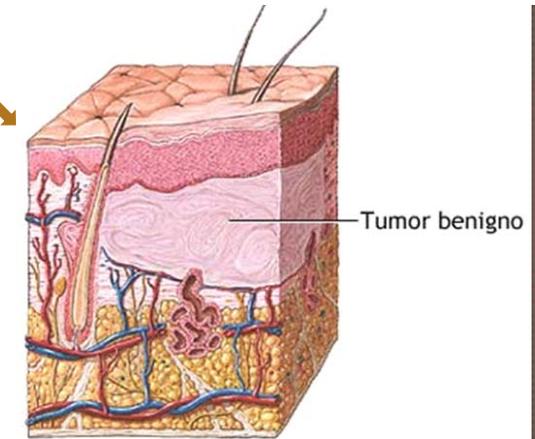
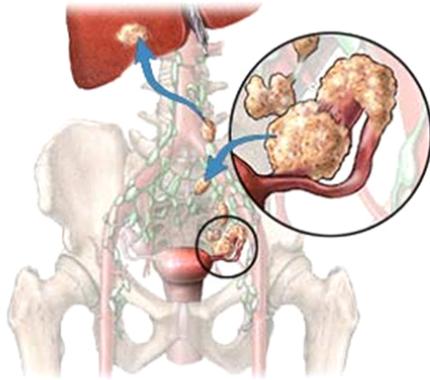


INTRODUCCIÓN

- PROBLEMA: CÁNCER
- MARCO FÍSICO
- MARCO BIOLÓGICO
- SOPORTE TÉCNICO
- CENTROS E INSTALACIONES
- SRIM
- RESULTADOS

TIPOS DE CÁNCER.

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



Tumor benigno

Carcinoma

Órganos del cuerpo

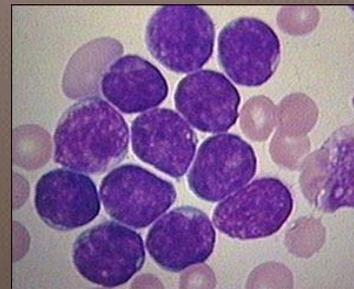
Sarcoma

Tejidos conectivos: hueso, músculo...



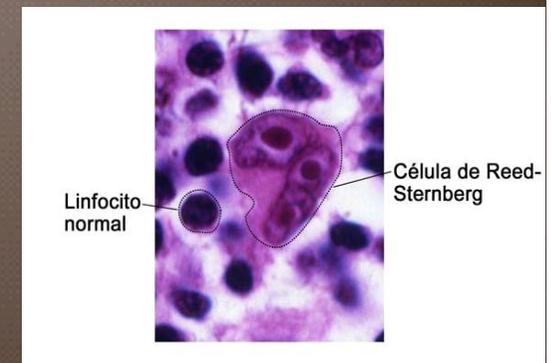
Leucemia

Sangre, órganos generadores de sangre.
Ej: médula ósea



Linfoma

Sistema linfático



Linfocito normal

Célula de Reed-Sternberg

CAUSAS { Factores externos: dieta, edad, tabaco...
Factores genéticos

DIAGNÓSTICO

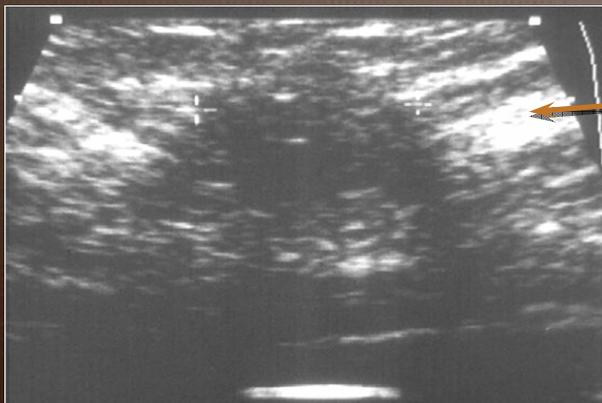


- Historial clínico
- Analítica: sangre, LCR, líquido pleural...
- Marcadores tumorales: ACE, APE ...
- Anatomía patológica: biopsia, citología
- Endoscopia
- **DIAGNÓSTICO POR IMAGEN**

RADIOGRAFÍA: Con rayos se obtienen imágenes que registran zonas de diferente densidad

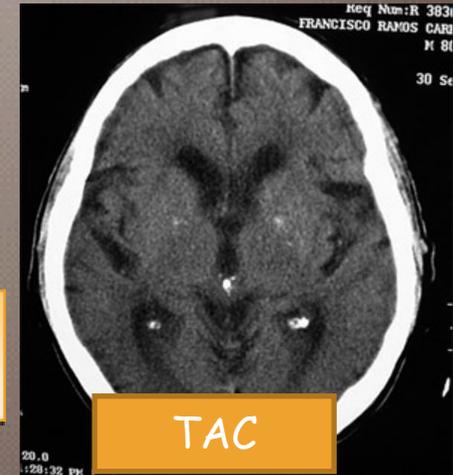
TAC. Tomografía Axial Computerizada: Exploración de rayos X que produce múltiples imágenes de cortes axiales al girar el cuerpo.

IMR. Resonancia Magnética: Técnica no invasiva. Está basada en las propiedades magnéticas de los núcleos.

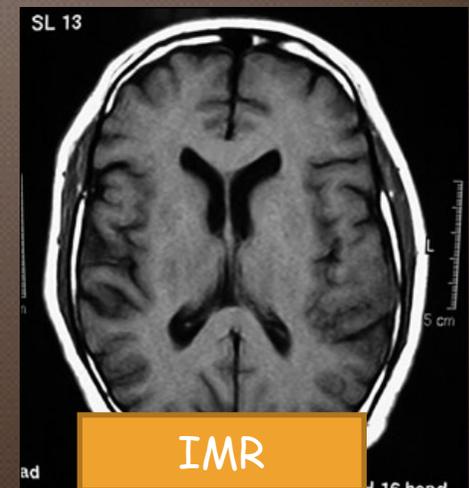


ECOGRAFÍA.

Ondas de ultrasonidos reflejadas en las distintas estructuras



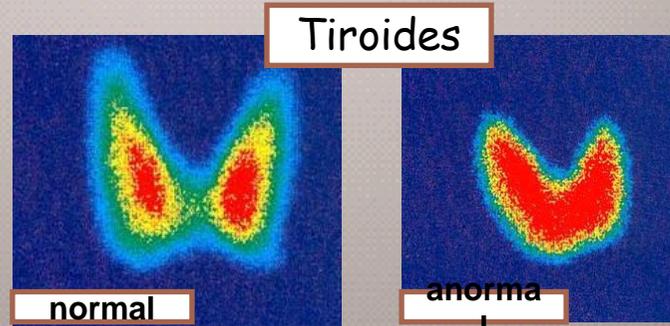
TAC



IMR

GAMMAGRAFÍA:

Estudio del nivel de captación de radionucleidos por las diferentes células. Baja resolución anatómica pero buena información funcional.

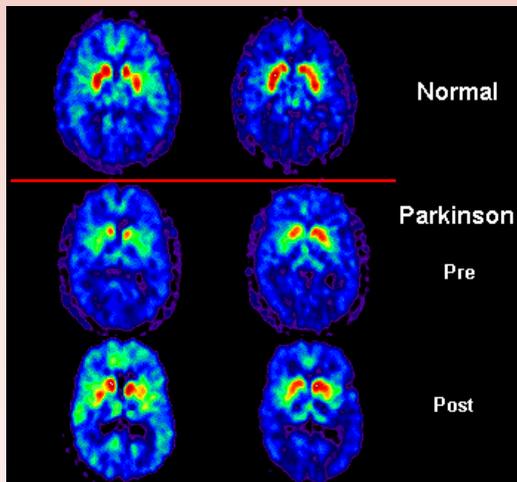


Gammagrafía ósea

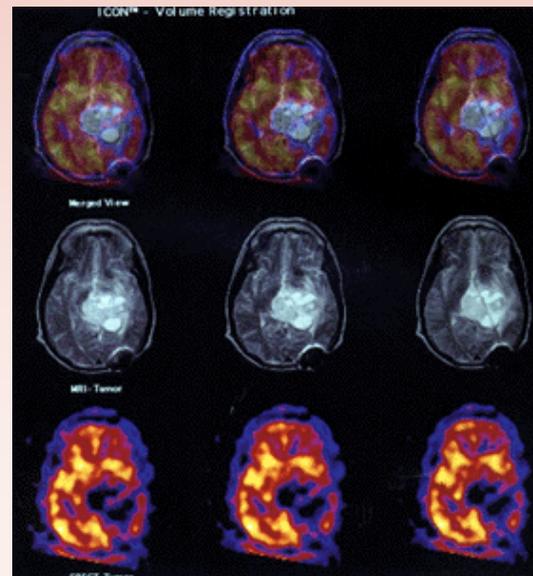


PET.

Tomografía por emisión de positrones: técnica no invasiva que mide la actividad morfológica de las células. Analiza la distribución de un radioisótopo introducido en el cuerpo.



PET-TAC: Imagen anatómica-metabólica fusionada.



TRATAMIENTO

- **CIRUGÍA**

- **QUIMIOTERAPIA.**

Uso de fármacos
Fuertes efectos secundarios

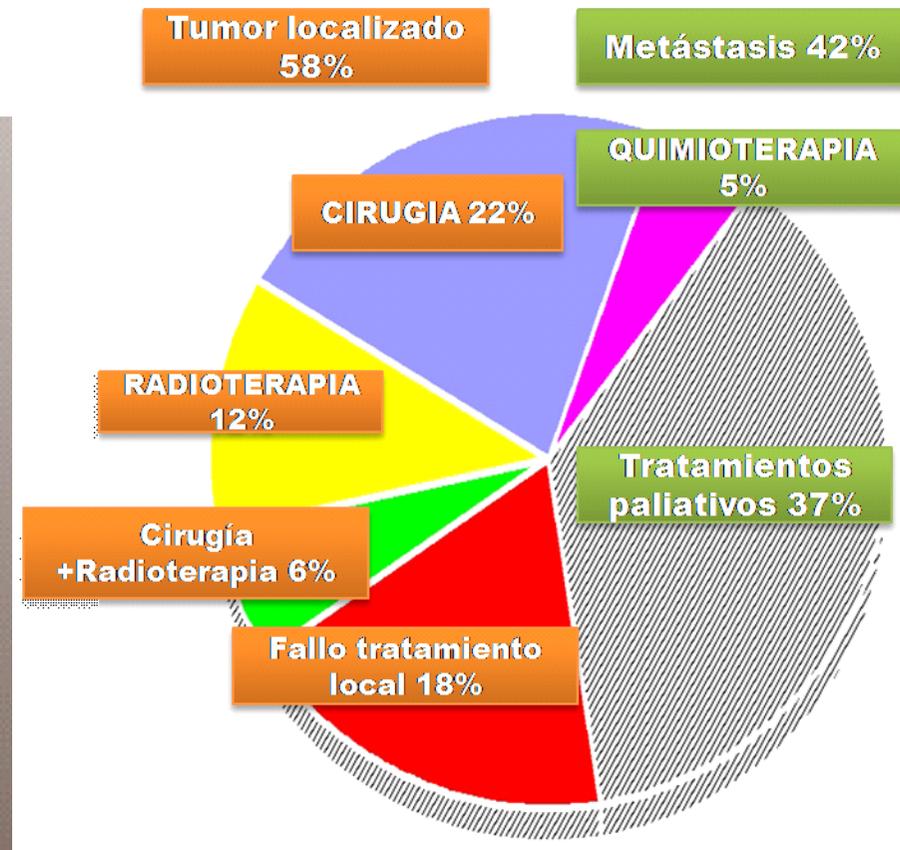
- **INMUNOTERAPIA.**

Incentivar el sistema de defensa para destruir las células tumorales

- **RADIOTERAPIA.**

Uso de la radiación ionizante para destruir las células cancerígenas.

Objetivo: destruir el mayor número de células malignas, evitando radiar los tejidos sanos.



Radioterapia INTERNA
BRAQUITERAPIA

Radioterapia EXTERNA

HADRONTERAPIA

MARCO FÍSICO

- INTERACCIÓN DE LAS RADIACIONES IONIZANTES CON LA MATERIA

FOTONES

PARTÍCULAS CARGADAS

- PARÁMETROS FÍSICOS

FÓRMULA DE BETHE-BLOCH

SCATTERING MÚLTIPLE

STRAGGLING

MARCO BIOLÓGICO

- PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA RADIACIÓN IONIZANTE

RBE

NIVEL DE OXIGENACIÓN

DIFERENCIAS TERAPEUTICAS DE LOS FOTONES vs PROTONES vs IONES

INTERACCIÓN CON LA MATERIA

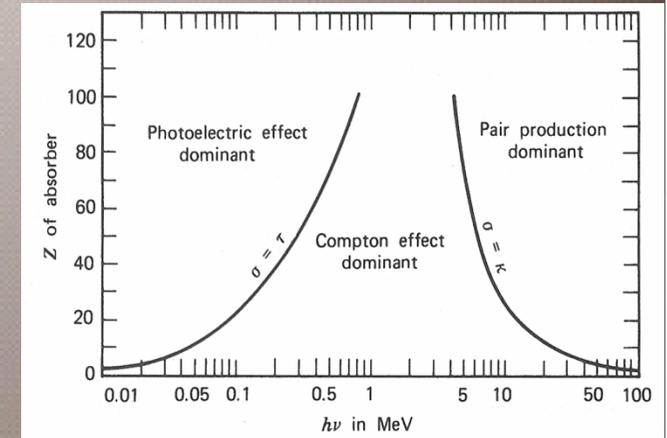
FOTONES

- MECANISMOS DE INTERACCIÓN

Efecto fotoeléctrico. $E < 100 \text{ keV}$

Efecto Compton. $E \sim 1 \text{ MeV}$

Producción de Pares. $E > 10 \text{ MeV}$



- CARACTERÍSTICAS

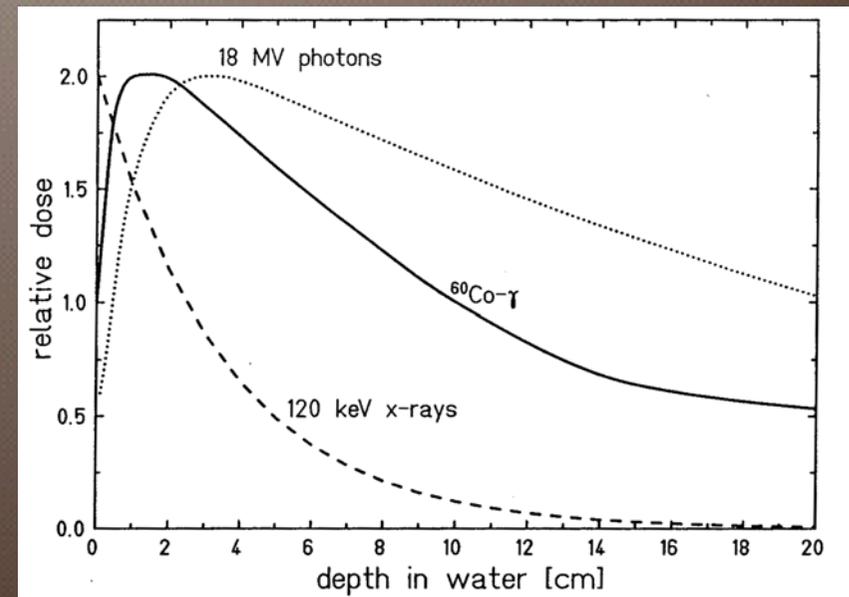
Ionización indirecta. Son los electrones producidos los que ionizan la materia
Rango no definido

Intensidad del haz: se atenúa exponencialmente $\Rightarrow I(x) = I_0 e^{-\mu x}$

MÁXIMO DOSIS DEPOSITADA



A POCOS CM DE LA SUPERFICIE



PARTÍCULAS CARGADAS

- Interacción coulombiana
- Pérdida de energía

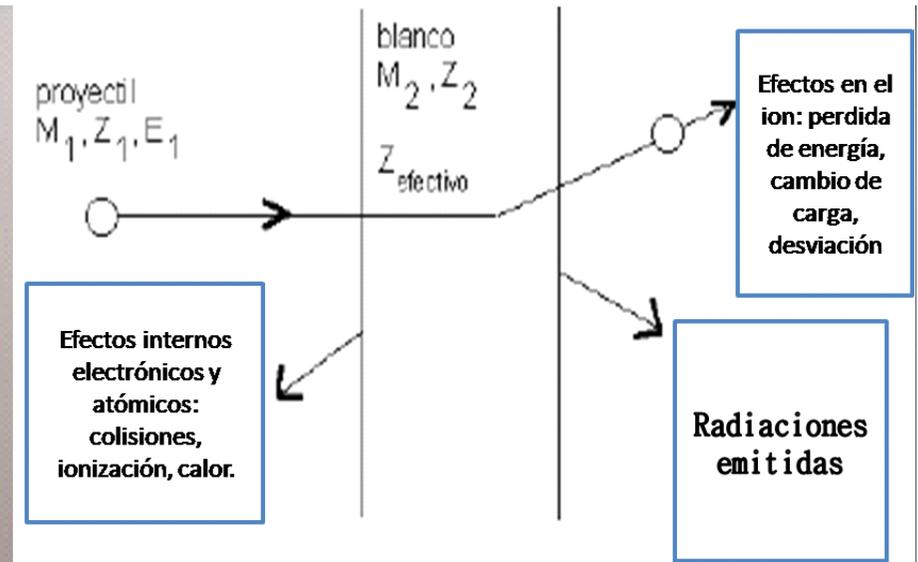
Colisiones inelásticas con los electrones del medio

Fórmula de Bethe - Bloch

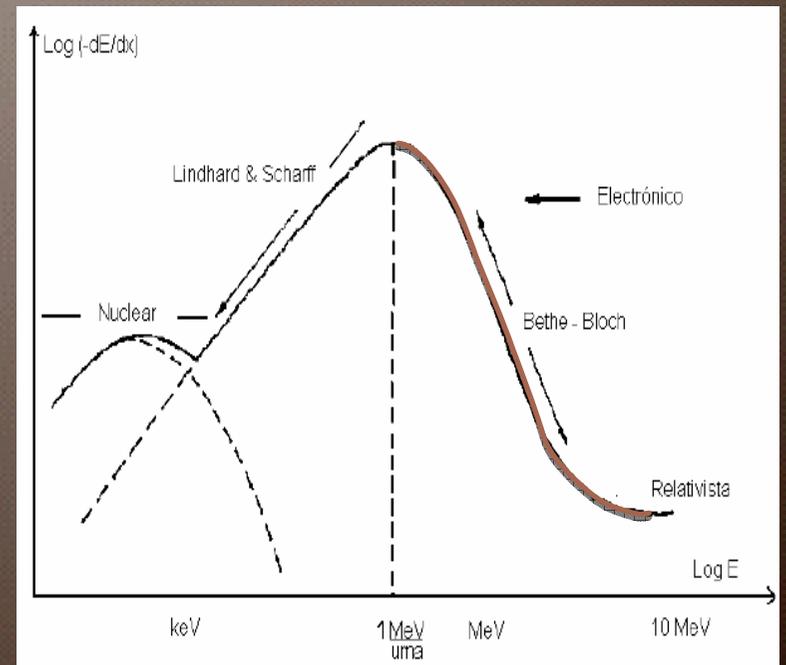
Funciona en el rango $0.1 \lesssim 100 \beta \ll 1$ v no relativistas
 Para una partícula dada (z) y un objetivo (I,Z,A), sólo depende de la velocidad de la partícula.

Decrece rápidamente si β aumenta: $-dE/dx \propto 1/\beta^2$

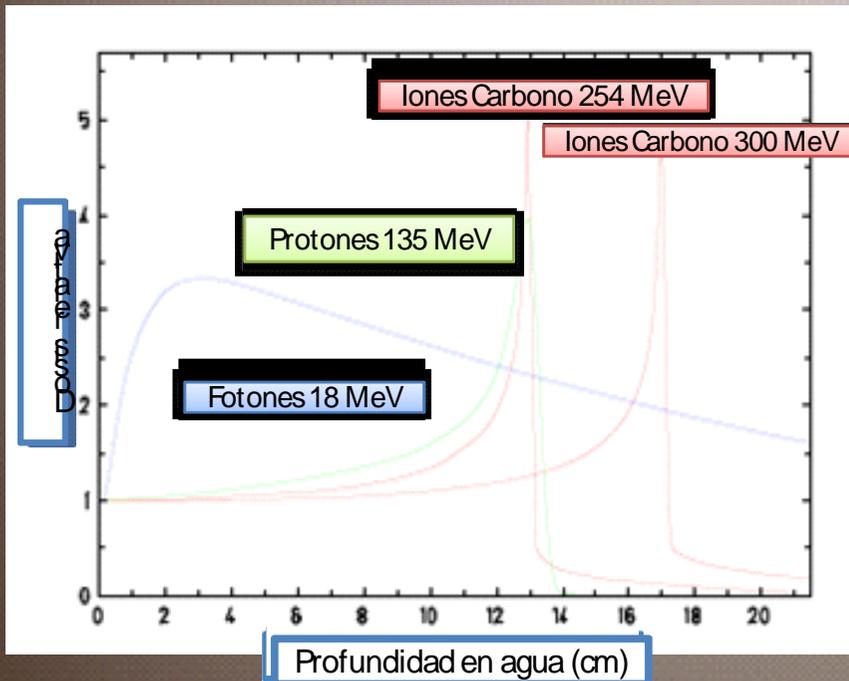
Máxima pérdida de energía al final del recorrido de la partícula \longrightarrow Máxima ionización del tejido \longrightarrow **PICO de BRAGG**



$$\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = -4 \pi N_A r_e^2 m_e c^2 z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2 m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I^2} T^{\max} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right]$$



Curva de distribución Dosis-Profundidad:



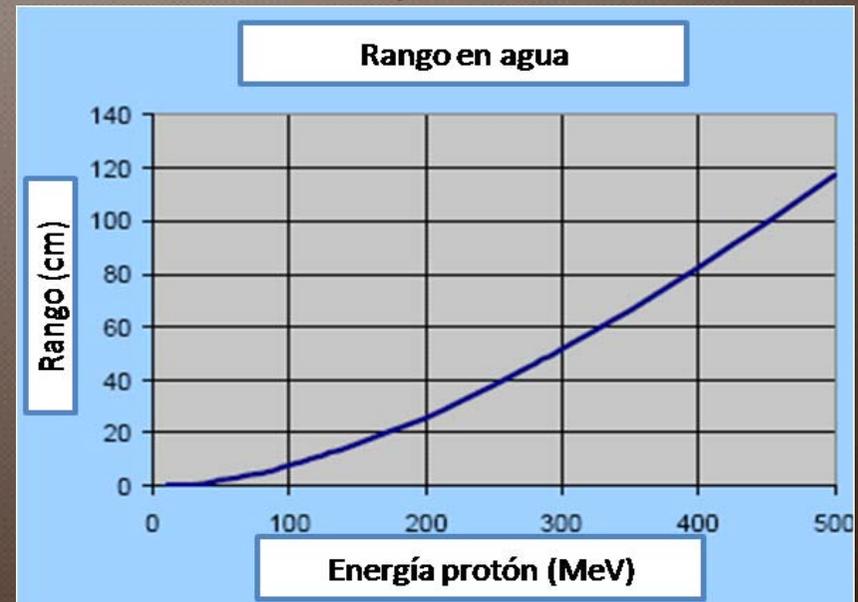
- La **dosis** depositada a la entrada es menor comparada con la dosis en la región al final del recorrido

- La deposición de energía disminuye bruscamente justo después del pico de Bragg

- La **profundidad** del pico de Bragg depende de la energía inicial de los protones y de los tejidos que atraviesan.

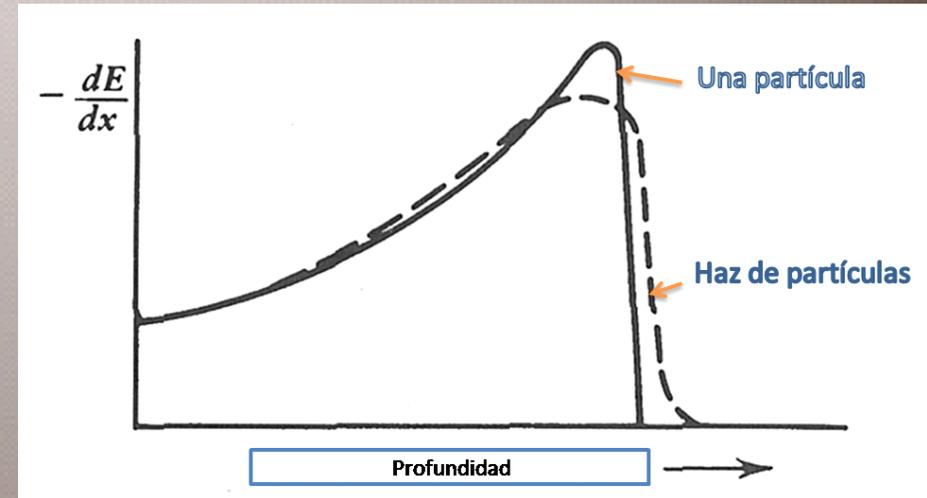
Rango definido

$$R = R_{\text{fot}} + \frac{R_{\text{prot}}}{\rho} \cdot \rho^{-1}$$



■ Straggling

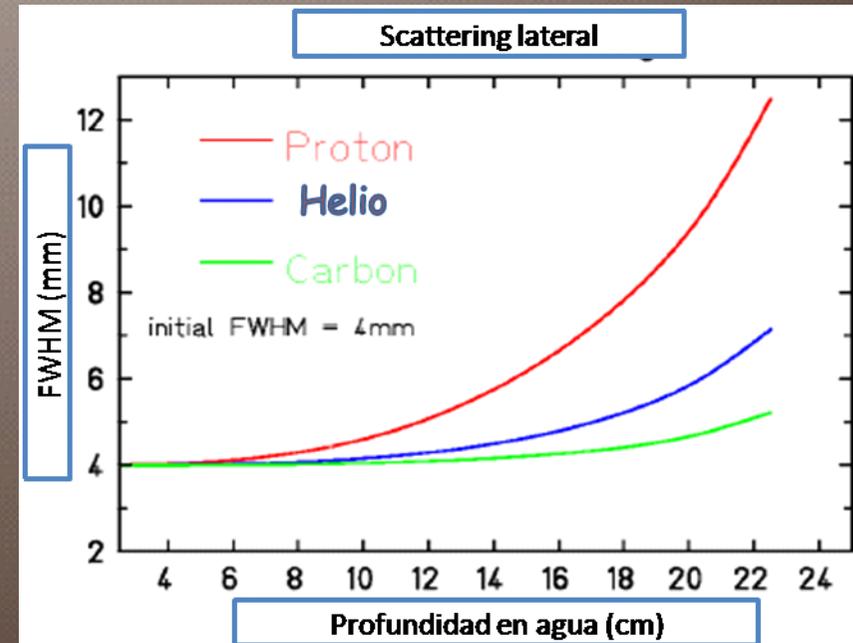
- fluctuaciones estadísticas
- distribución de la pérdida de energía gaussiana



■ Scattering lateral

- dispersiones elásticas coulombianas debido a los núcleos
- Sección eficaz de Rutherford

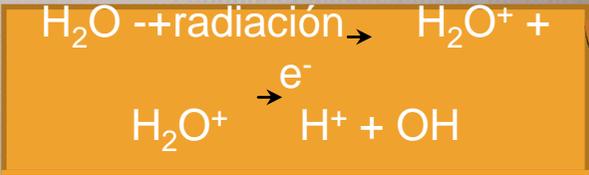
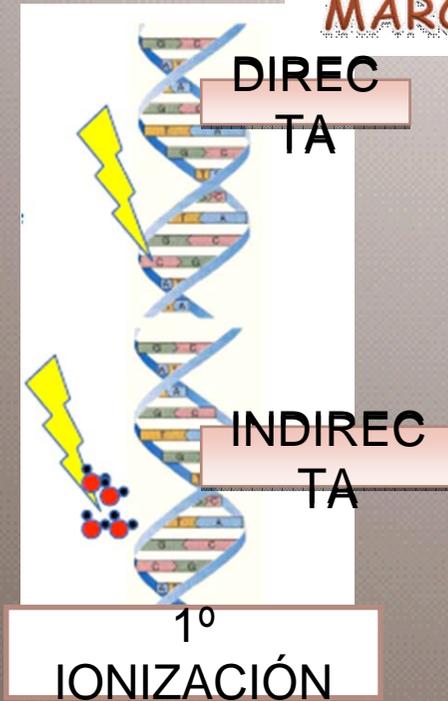
$$\frac{\sigma}{\sigma_0} = \frac{Z_1 Z_2 Z^2}{4T} \frac{1}{\beta^4}$$



IONES MÁS PESADOS SUFREN MENOS DISPERSIÓN LONGITUDINAL Y LATERAL

MARCO BIOLÓGICO

RADIACIÓN →



Moléculas dañadas aparecen como **radicales libres**. Este radical es muy reactivo, así que provoca modificaciones químicas.

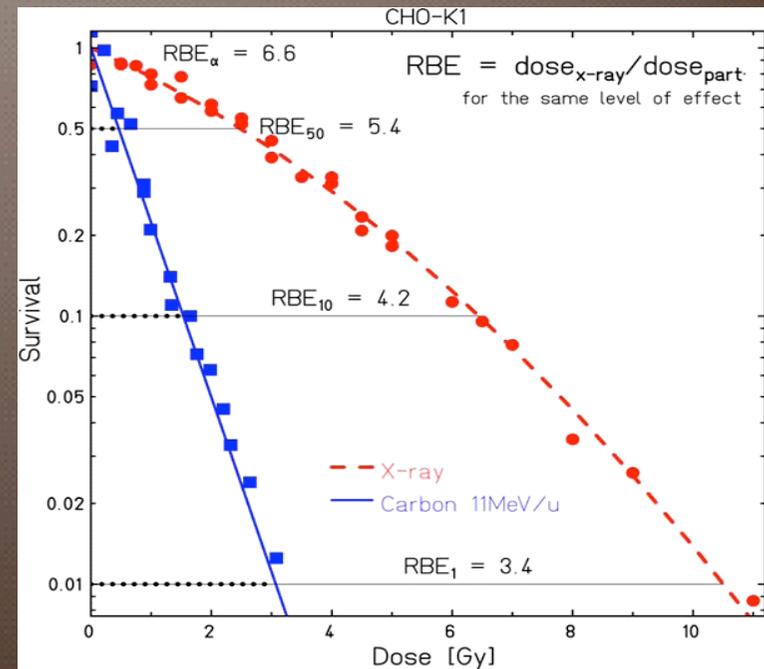
DAÑO SOBRE EL ADN

2º FORMACIÓN RADICALES LIBRES

PARÁMETROS

■ CURVA DE SUPERVIVENCIA.

- Representa la fracción de células que siguen siendo activas en función de la dosis recibida
- Rayos X: $S = S_0 (1 - \alpha D + \beta D^2)$
- Iones: $S = S_0 e^{-\alpha D}$



Efectividad Biológica Relativa (RBE)

Factor complejo que mide la eficacia de cada radiación sobre los tejidos

Definición: $RBE = \frac{Dose\ de\ radiación\ estándar\ para\ producir\ un\ efecto\ específico}{Dose\ de\ radiación\ alternativa\ para\ producir\ el\ mismo\ efecto\ específico}$ - 60

Factores físicos del proyectil

- Densidad de ionización

La densidad de ionización \uparrow si:

Número atómico \uparrow

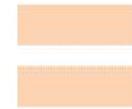
Energía \downarrow



Factores biológicos

- Tipo de célula: capacidad de reparación

- Patrón de distribución temporal

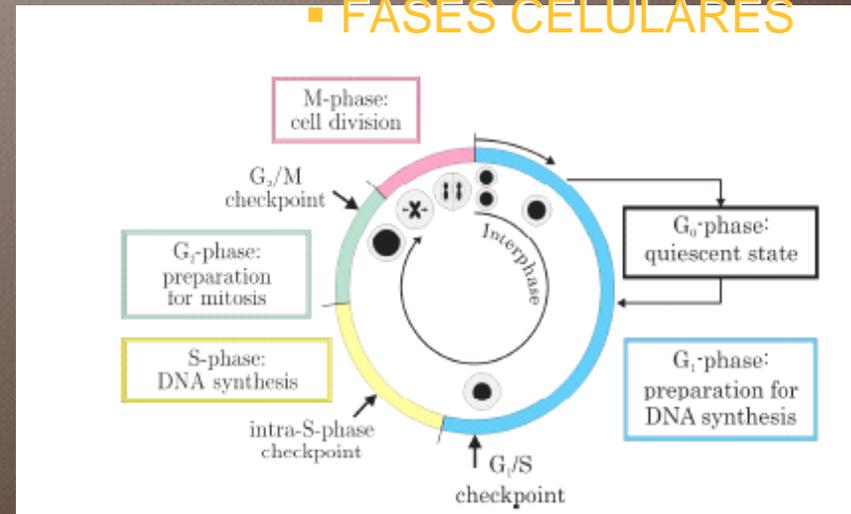


NIVEL DE OXÍGENO

- Uno de los grandes limitadores de radioterapia
- La hipoxia ocurre en tumores
- Mayor nivel de oxígeno de las células \square mayor efecto biológico

RBE	Radiation	OER
V alto	X-ray	
	proton	
	Helium	
	pion	
	Carbon	
	neutron	
		V bajo

FASES CELULARES



- Diferente radio-sensibilidad según la fase

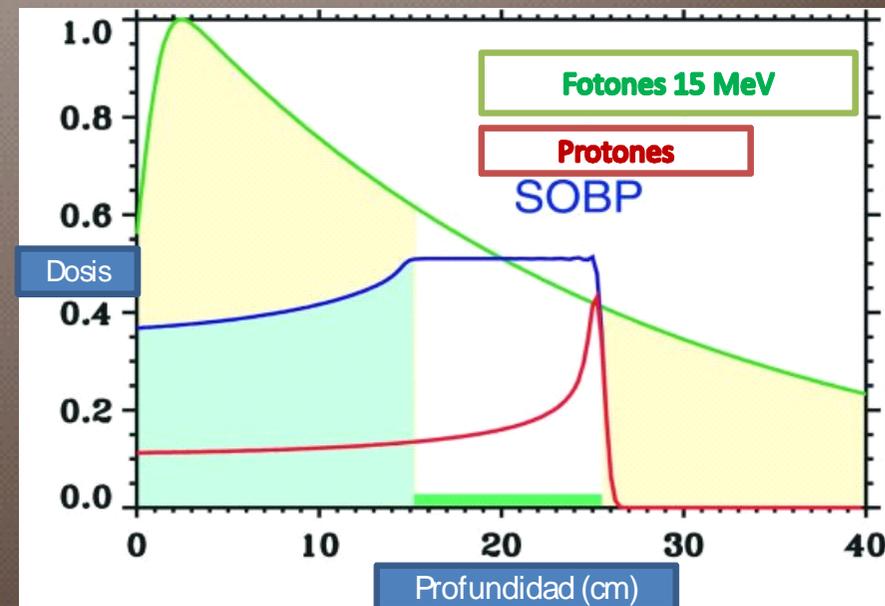
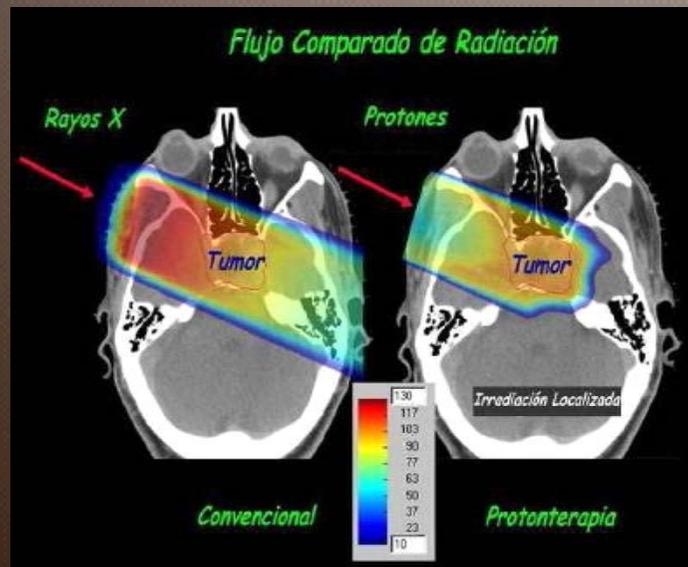
FOTONES VS PROTONES

▪ FOTONES

- Dosis depositada en la superficie elevada
- Efecto no localizado → se irradian tejidos sanos
- Efecto biológico constante
- Alta dispersión lateral
- ✓ Disponibilidad comercial → coste asequible

▪ PROTONES

- ✓ Perfil dosis-profundidad. Dosis depositada en la superficie baja
- ✓ Pico de Bragg. Dosis depositada en el tumor alta.
- ✓ Preserva los tejidos sanos
- ✓ Poca dispersión lateral
- Coste elevado. Necesidad de tecnología específica.

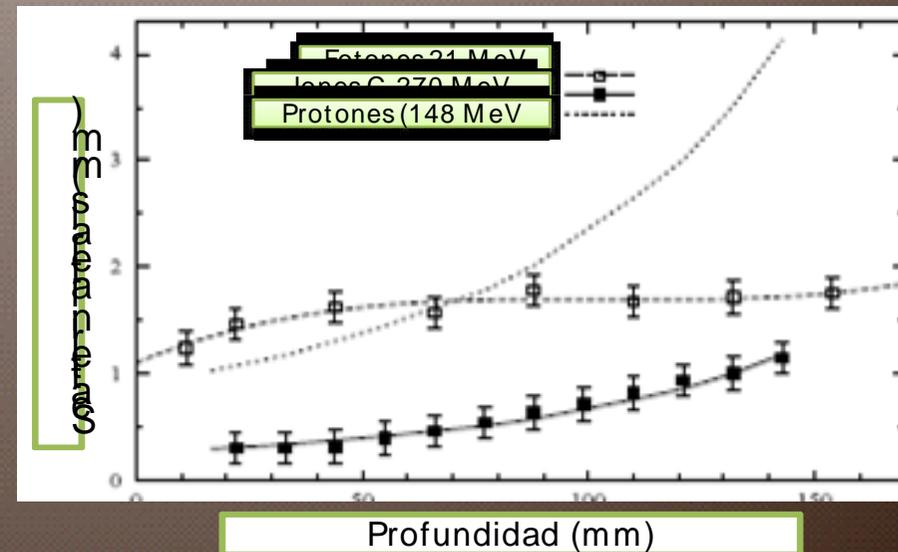
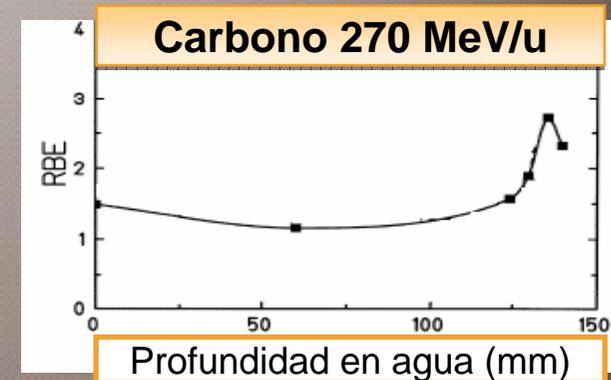
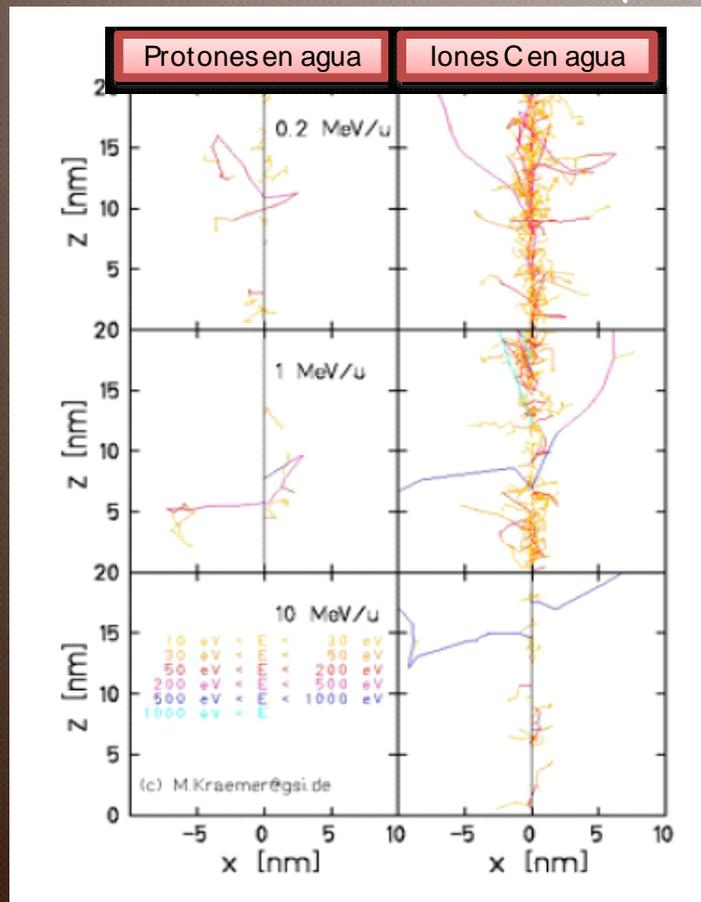


→ PRODUCEN EL MISMO EFECTO BIOLÓGICO PERO LOS PROTONES TIENEN UNA DISTRIBUCIÓN DE DOSIS MÁS ADECUADA.

PROTONES vs IONES MÁS PESADOS

Ventajas carbono...

- ✓ Pico de Bragg
- ✓ Presentan bajo scattering lateral y straggling → MENOR que los protones
- ✓ Alto RBE principal ventaja frente a los protones
- ✓ Alta LET los iones de carbono son partículas altamente ionizantes los protones tienen bajo LET

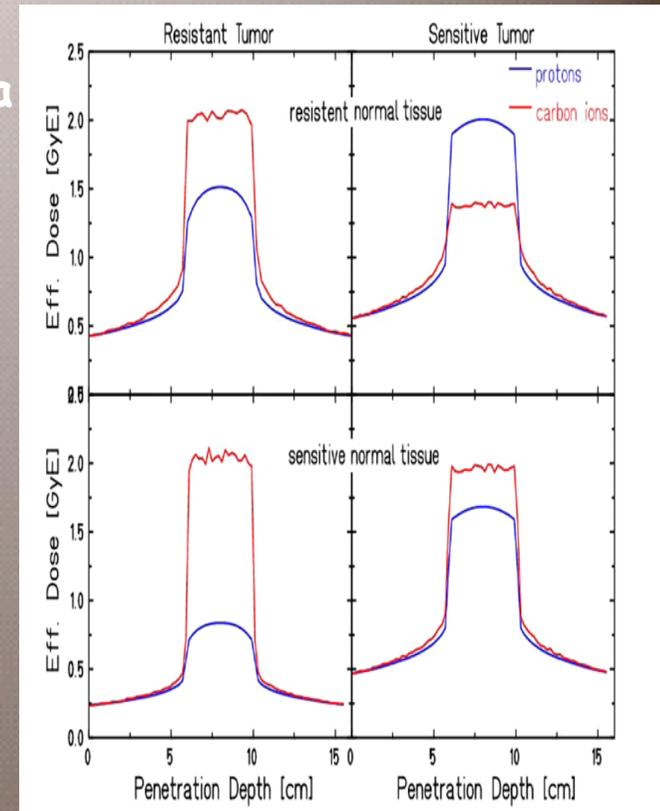


Debido a todas las propiedades → mejor dosis efectiva

Tiene en cuenta RBE

¿ y partículas más pesadas que el carbono?

Partícula cargada	E (MeV/u) Rango=	LET (KeV/μm)				
1H+1	200.0	0.3	0.5	0.8	1.0	1.8
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



- 20 KeV/μm = 100-200eV /nm = 4-5 ion.
- zona LET > 20 KeV/μm se extiende a tejidos sanos en iones más pesados que el carbono



MISMA DISTRIBUCIÓN DE DOSIS PERO EFECTO BIOLÓGICO DEL CARBONO MÁS FAVORABLE

Queda demostrado que la terapia con partículas es clínicamente superior a la terapia convencional...

¿Por qué no está disponible en todos los centros médicos?



LIMITACIONES TÉCNICAS

- **Tecnología:** haces fijos horizontales. No se contaba con un sistema de rotación para la radiación. → Movimientos del paciente y desplazamiento de órganos y estructuras. → Irradiación del tejido sano.
- Necesidad de transportar pacientes a los centros donde se encontraban los aceleradores.
- Costes: Uso de aceleradores no especializados resulta muy costoso → Hay que incorporar elementos adicionales para correcciones.

SOPORTE TÉCNICO

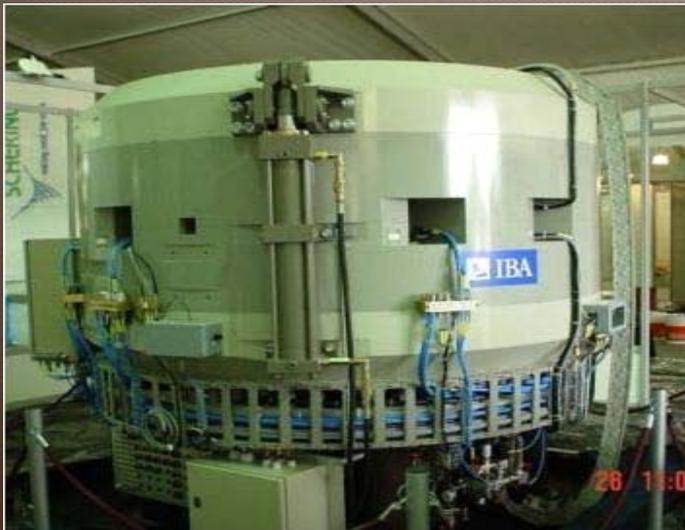
- Acelerador
 - Ciclotrón
 - Sincrotrón
- Gantry
 - Isocéntrico
 - Excéntrico
- Métodos de distribución de haces
 - Pasivo
 - Activo
- Posicionamiento del paciente
- Seguridad y sistema de control

ACELERADORES

CICLOTRONES:

- ✓ producen haces de intensidad DC muy estable
- No permiten variar la energía

PROTONES



SINCROTRONES

- ✓ Amplia gama de haces de energía, intensidad
- Haces de menor estabilidad



IONES CARBONO

Posible mejora

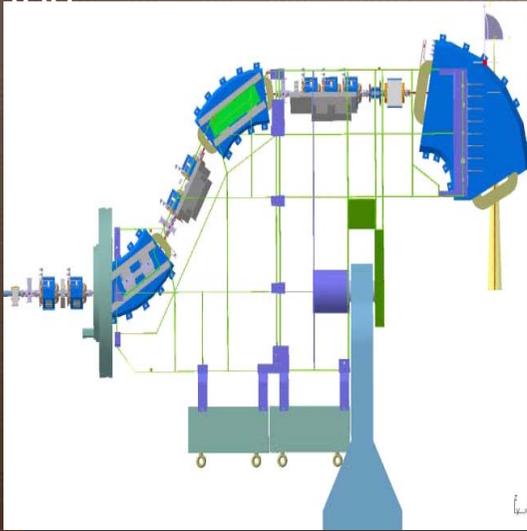


Accleradores
superconductores

Gantry

CARACTERÍSTICAS

- Diámetro: 7-10 m
- Peso: 100-150 ton



Centro	Hyogo (Japón)	Chiba (Japón)	Tsukuba (Japón)	Shizuoka (Japón)	Munich (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

TIPOS

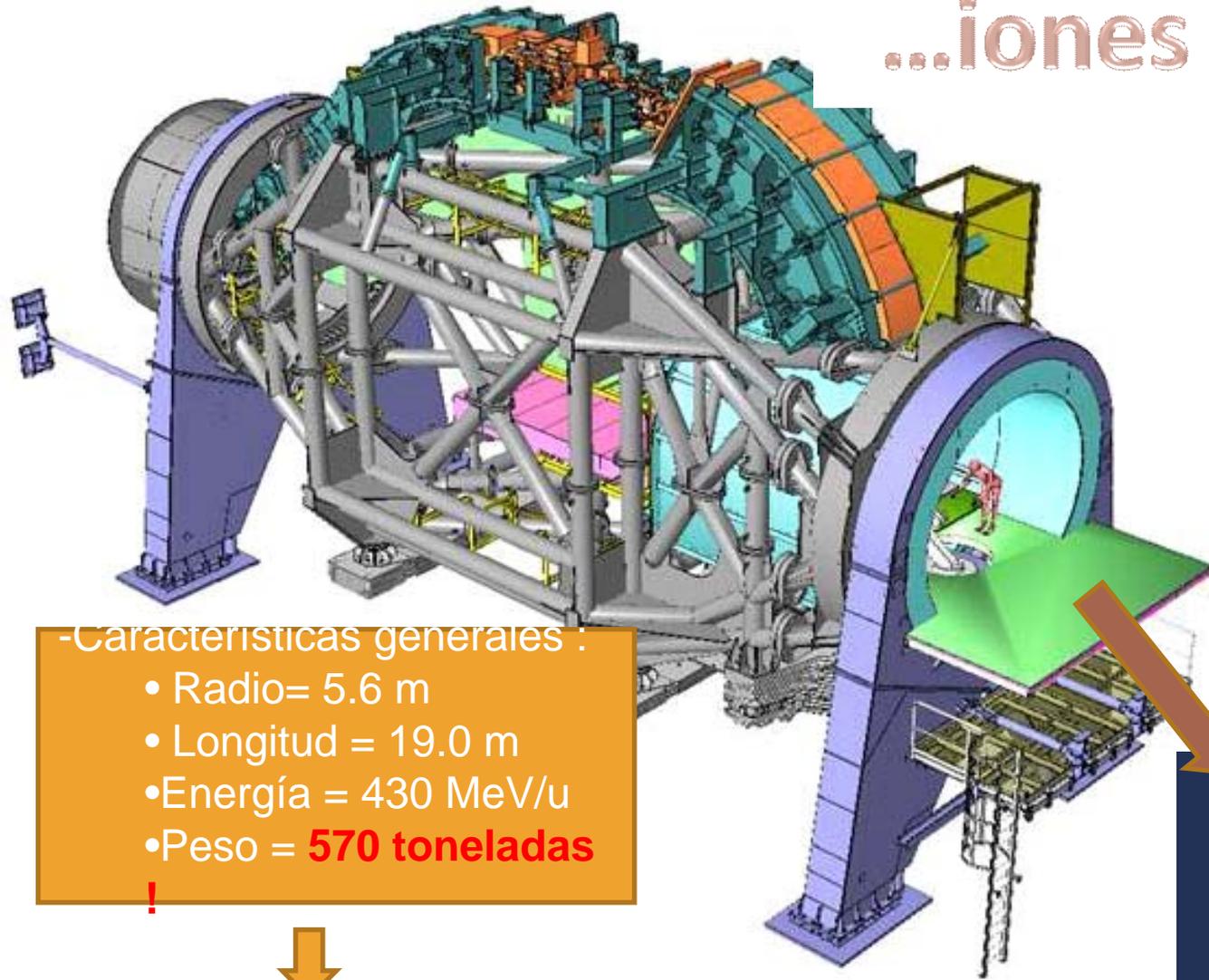


Gantry para protones ISOCÉNTRICO (Mitsubishi)



Gantry 1 EXOCÉNTRICO en PSI

...iones de carbono



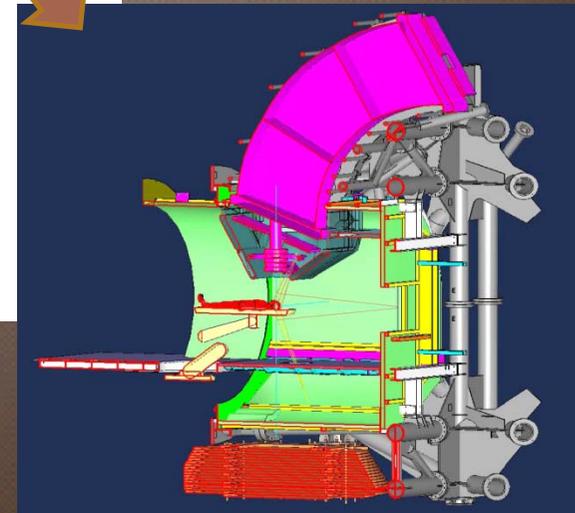
- Primer gantry para iones de carbono: HIT
- Problema: Elevada rigidez magnética.

-Características generales :

- Radio= 5.6 m
- Longitud = 19.0 m
- Energía = 430 MeV/u
- Peso = **570 toneladas**

Coste muy elevado

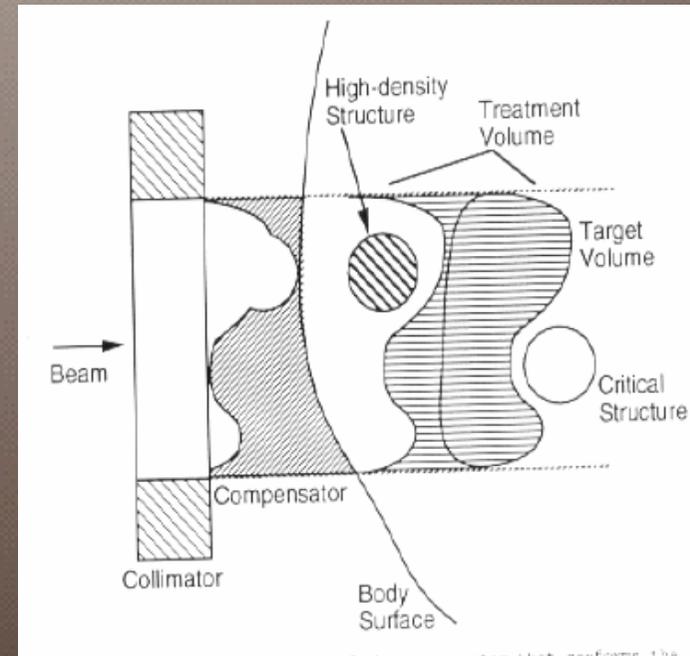
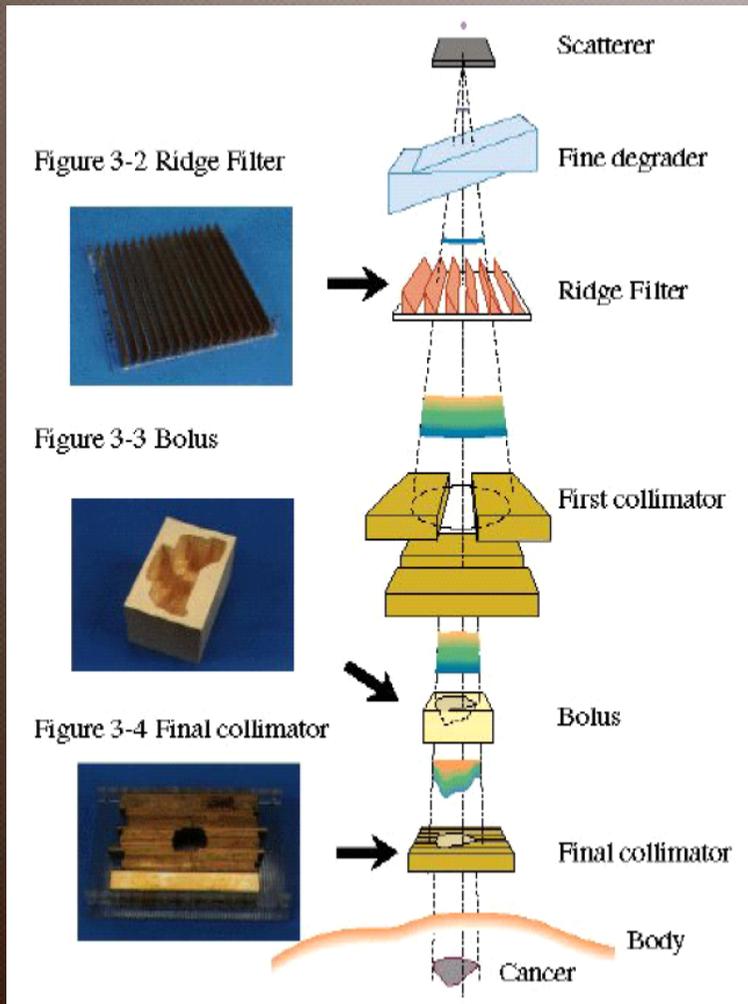
Imanes superconductores



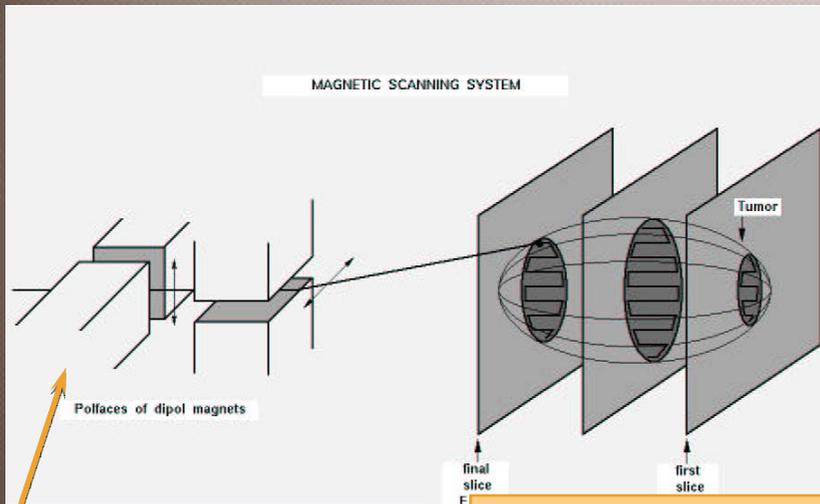
SISTEMAS DE DISTRIBUCIÓN DE HACES

■ Sistema estándar PASIVO

- Modulación longitudinal → degradadores, filtros...
- Modulación transversal → scatterer



■ Sistema ACTIVO. Filosofía Inversa

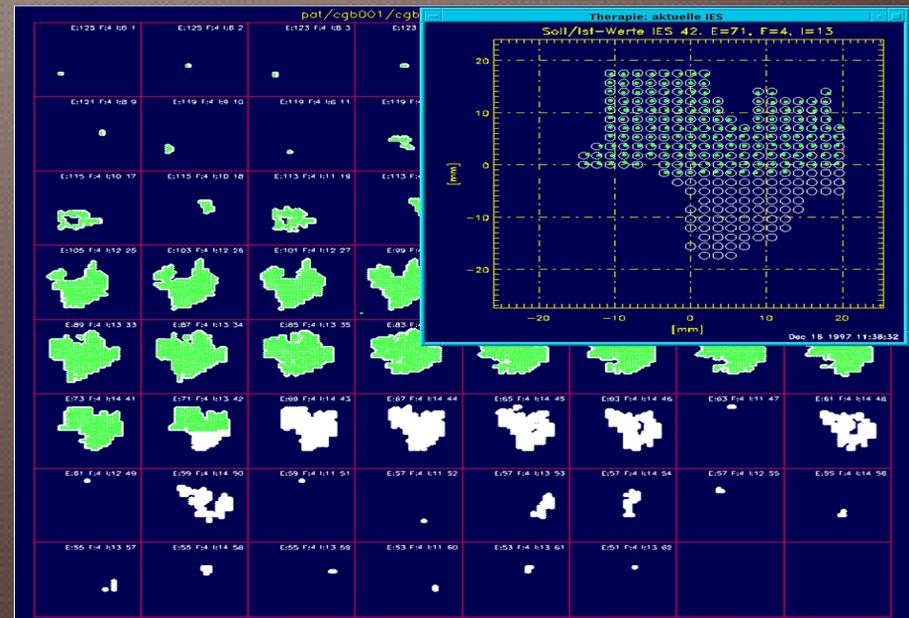
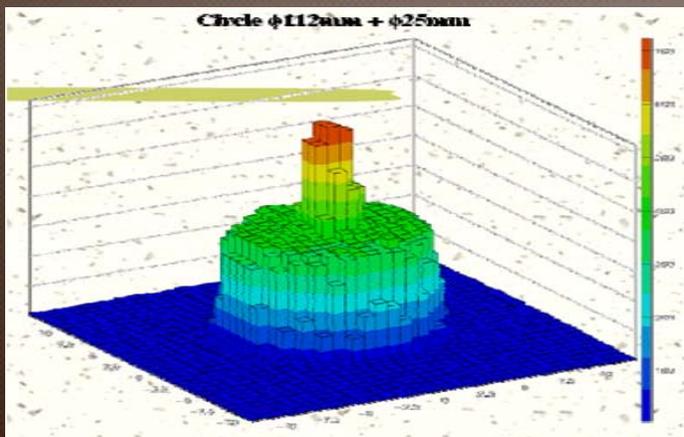


- Se disecciona el volumen en capas de la misma energía
- Cada capa se divide en miles de voxels
- Teniendo en cuenta las características físicas y biológicas, se calcula el número de partículas necesarias que tienen que incidir en cada voxel para conseguir la dosis deseada.

• El haz de partículas se focaliza con dipolos magnéticos rápidos.

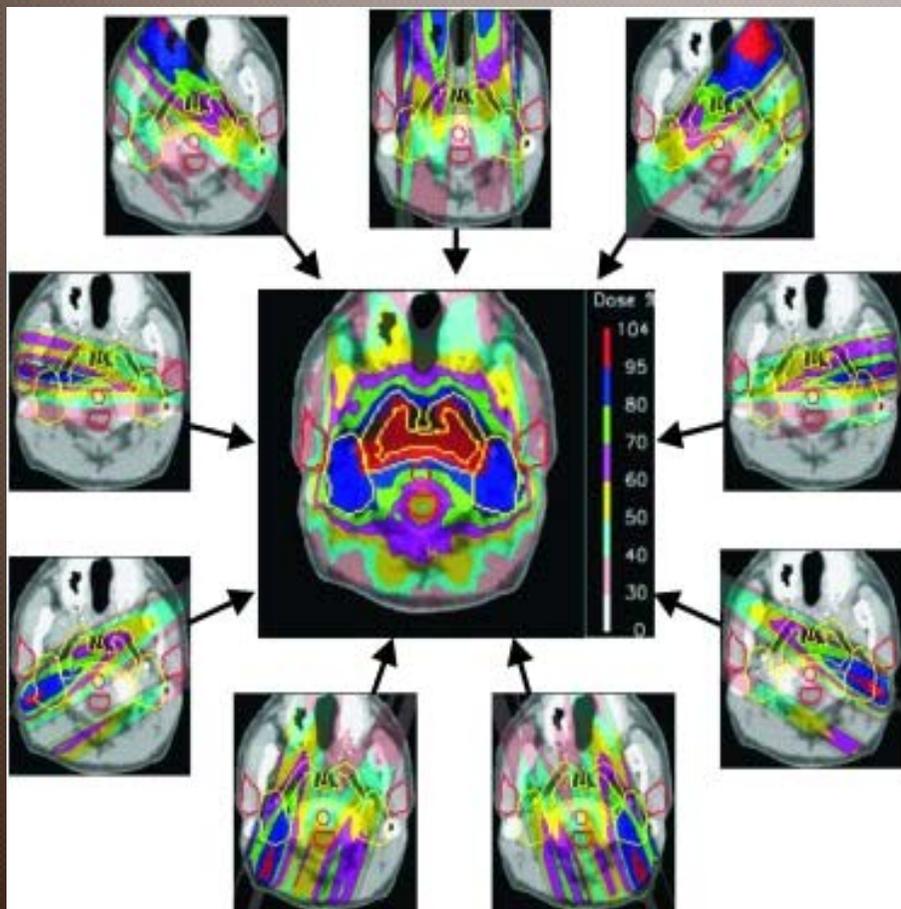
• Variación activa de la Energía e Intensidad por el acelerador y líneas de transporte.

INTENSIDAD MODULADA

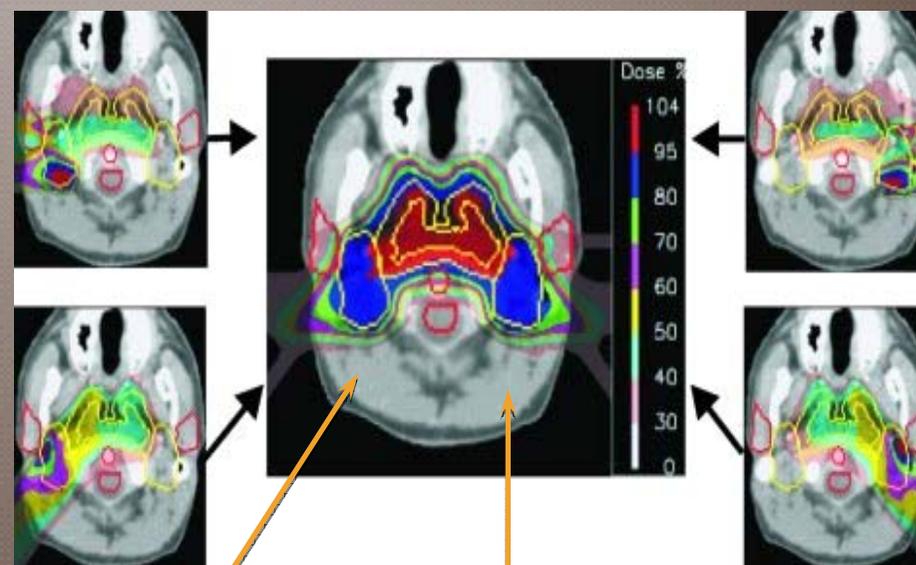


■ HADRONTERAPIA vs TERAPIA CONVENCIONAL

IMRT. 9 CAMPOS



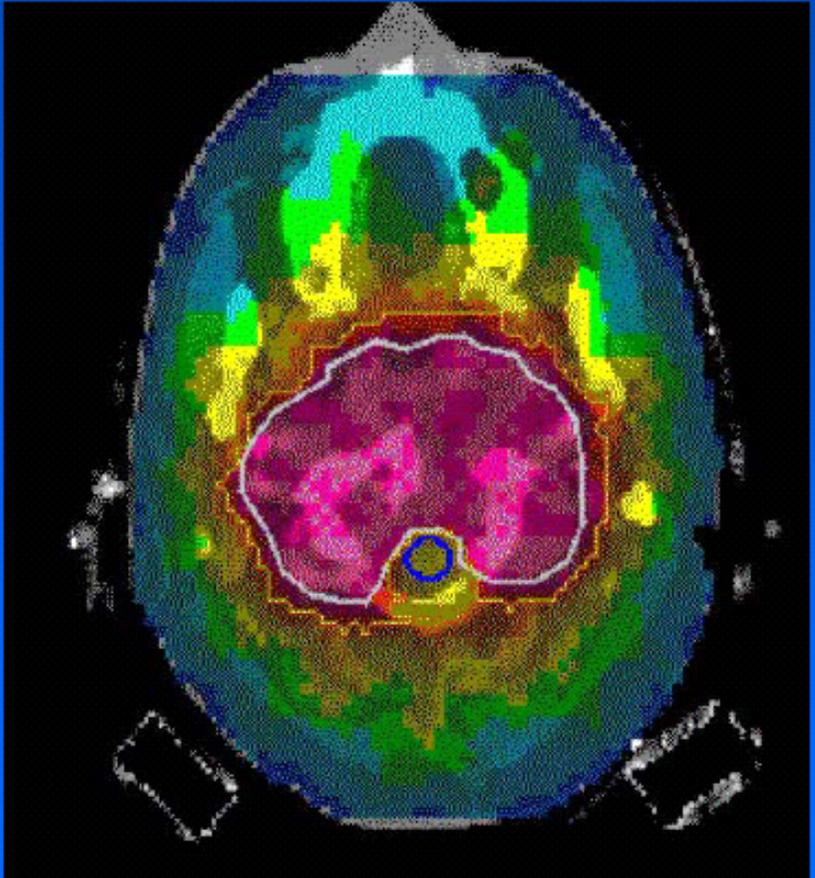
IMPT. 4 CAMPOS



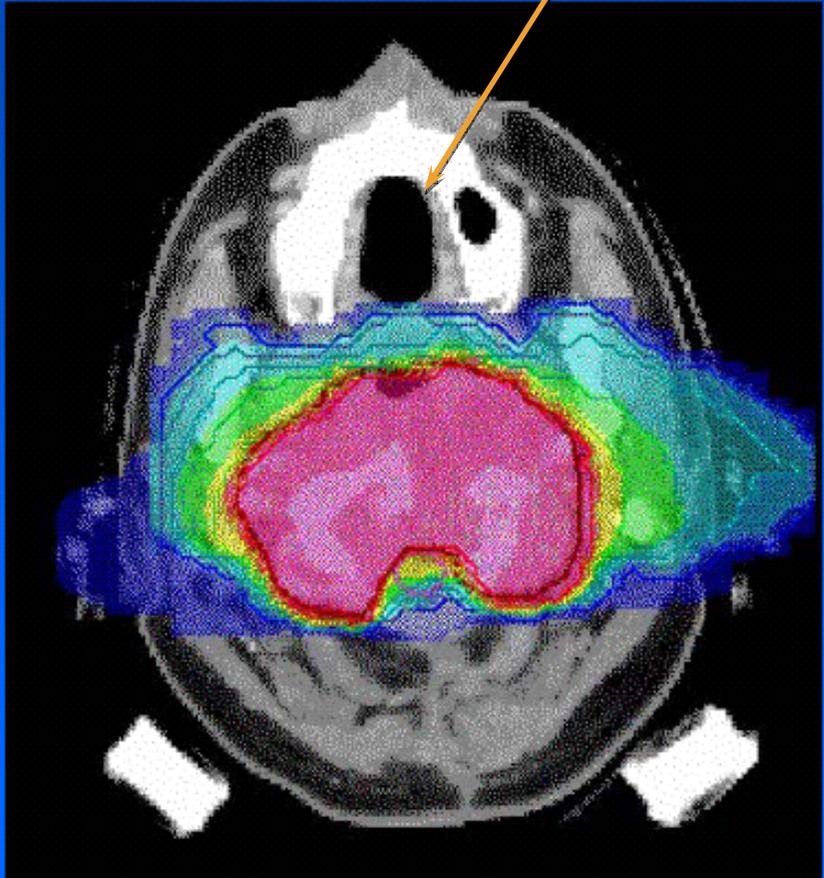
Se radia menos
tejido sano

Base del cerebro: órgano crítico

IMRT 9 CAMPOS



IMPT 2 CAMPOS



CENTROS MÉDICOS

Instalaciones en Japón y USA

USA 2001

LOMA LINDA
UNIVERSITY
CENTRE
Los Ángeles
Protones (≈ 250 MeV)
Sincrotrón
3 gantries + 2 haces
fijos

NPTC Hospital
Boston
Protones (≈ 235
MeV)
Ciclotrón (IBA)
2 gantries y 2 haces
fijos

Japan 2001

WAKASA BAY PROJECT
Fukui 2002
Protones (≈ 200 MeV)
Sincrotrón
1 H + 1 V + 1 gantry

HYOGO MED CENTRE
Hyogo 2002
Protones (≈ 235 MeV), iones
(≈ 300 MeV/u)
2 gantries + 2 H

TSUKUBA
Ibaraki (2001)
sincrotrón

KASHIBA CENTER
Chiba 1998
Protones (≈ 235 MeV)
2 gantries + 1 H

ACELERADOR IONES
PESADOS
HIMAC Nirs
He y C (≈ 400 MeV/u)

SHIZUOKA FACILITY
2002
Protones (≈ 235 MeV)

Orsay, March 16 2001

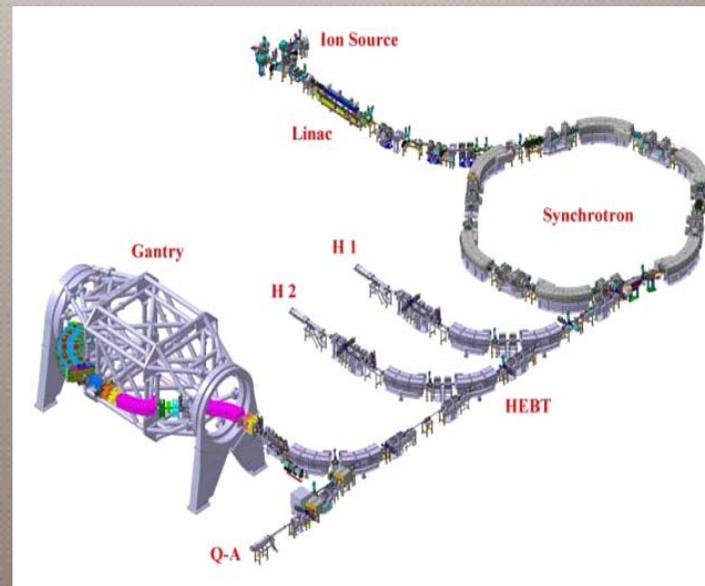
5

2007:

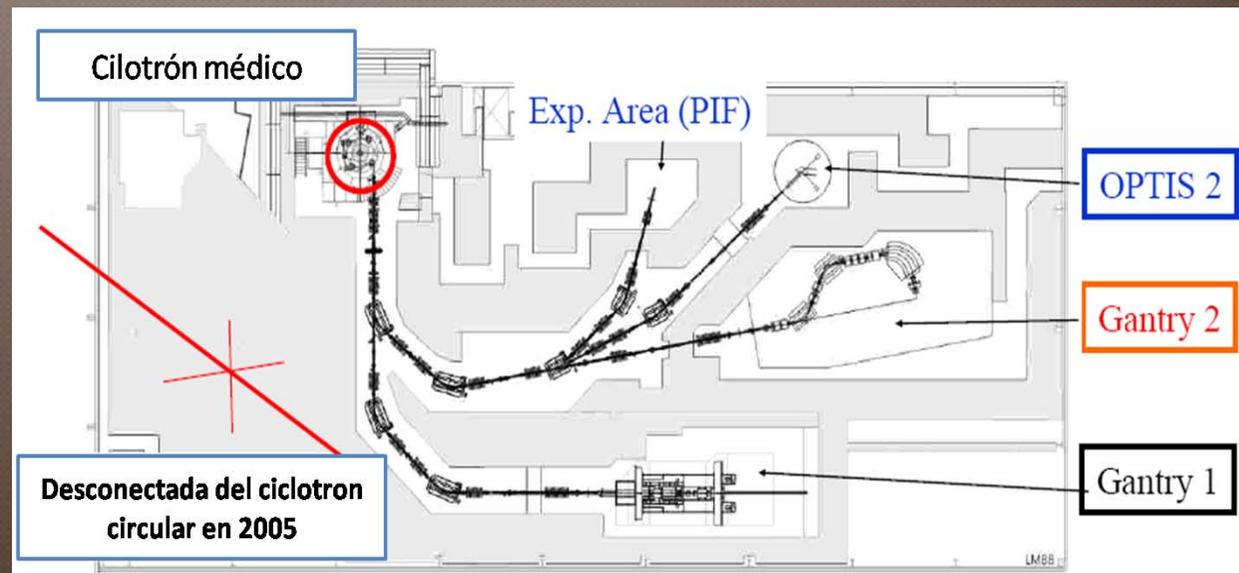
- 50.000 pacientes tratados aproximadamente en todo el mundo.
- Japón: 2 instalaciones iones Carbón y 4 de protones.
- USA: 2 instalaciones de protones en funcionamiento

INSTALACIONES EN EUROPA

HIT. Heidelberg, Alemania



PSI. Villigen, Suiza



INSTALACIONES EN ESPAÑA

Instituto de Física Médica (IFIMED):

Investigación en Imagen y Aceleradores aplicada a la Medicina

- La Gran Instalación de Investigación en Física Médica consistirá en un Instituto para desarrollar aplicaciones de la Física de Partículas al diagnóstico y terapia de enfermedades oncológicas y neuro-degenerativas.

El IFIMED dispondrá de un acelerador de protones tipo ciclotrón de 230 MeV para

- ? Un centro de protonterapia.
- ? Aplicaciones científico-tecnológicas.
- ? I+D en aceleradores orientados a la medicina.

Más proyectos en Europa.

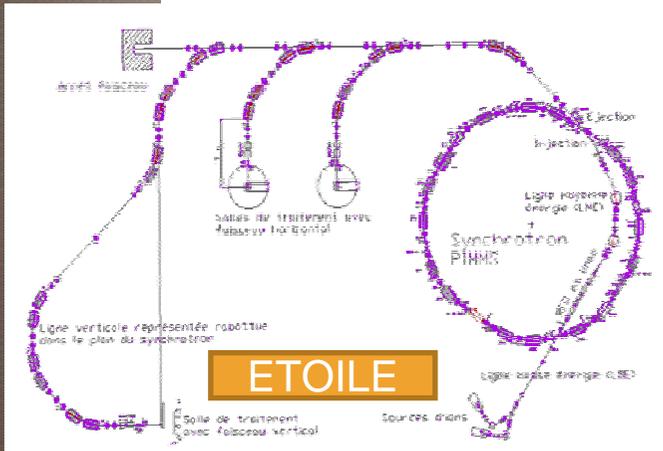
■ Protones

- Alemania: Rinecker (RPTC), Essen
- Francia: Orsay (CPO), Niza
- Suecia: Upsala
- Rusia : St. Petesburgo (PNPI)

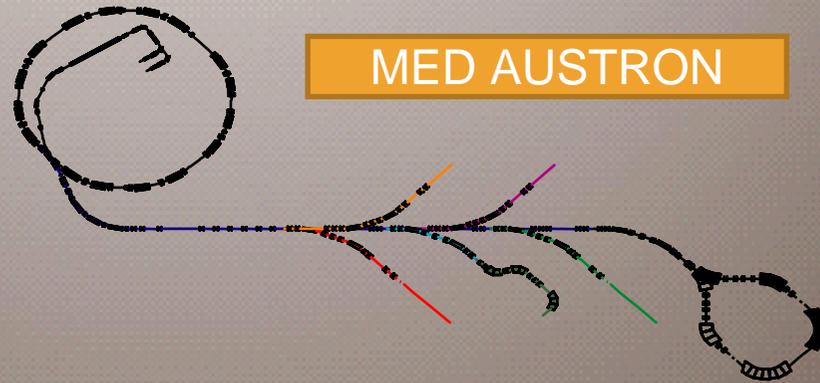
■ Iones

- Italia: Pavia (CNAO)
- Francia: Lyon (ETOILE)
- Austria: MEDAUSTRON
- Bélgica: BHTC

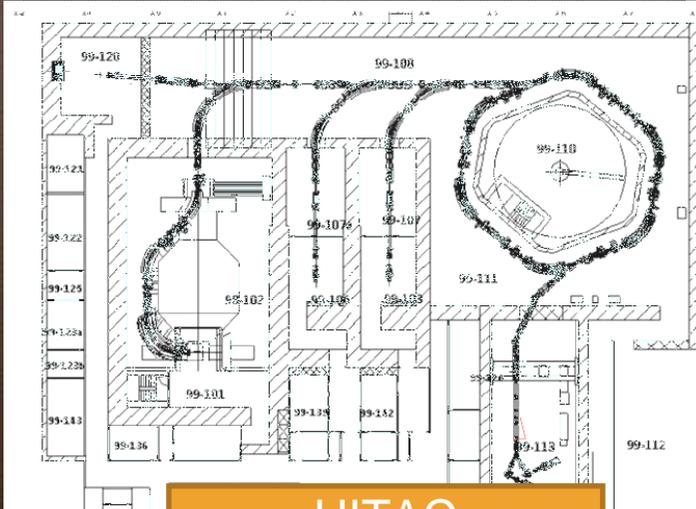
Instalaciones. ENLIGHT



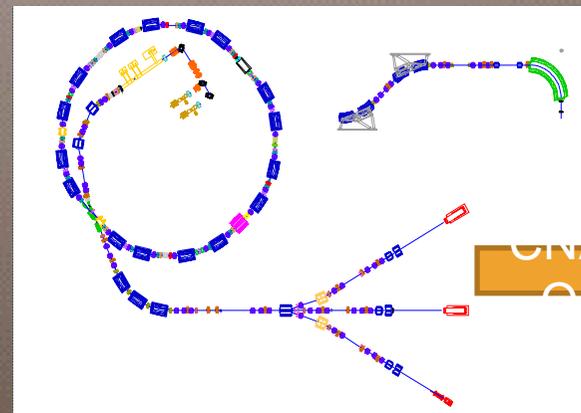
ETOILE



MED AUSTRON



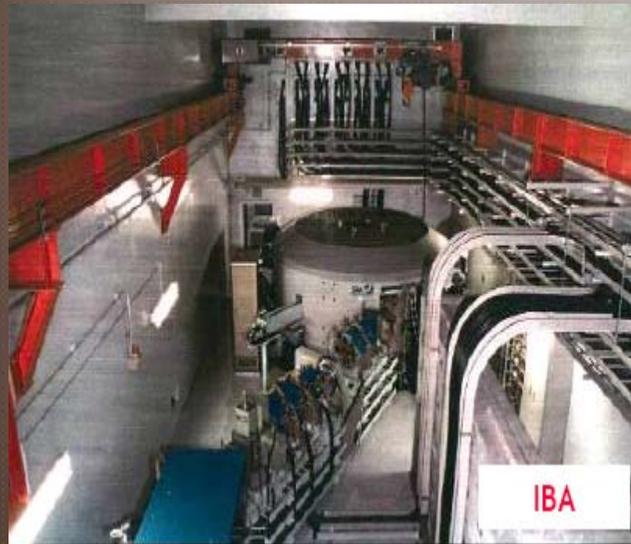
HITAC



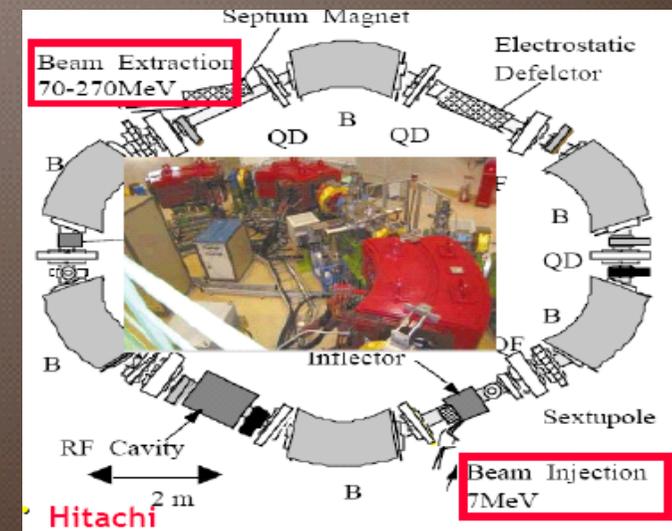
CNA

HADRONTERAPIA: Un nuevo mercado

a) Ciclotrones: IBA, Accel...



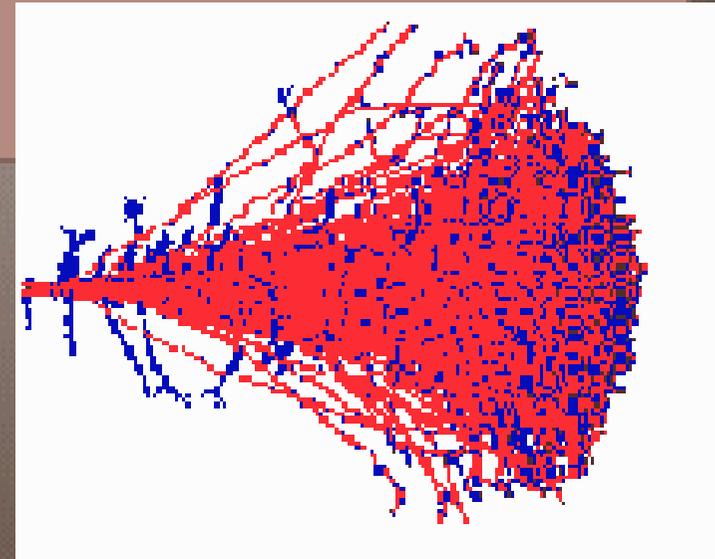
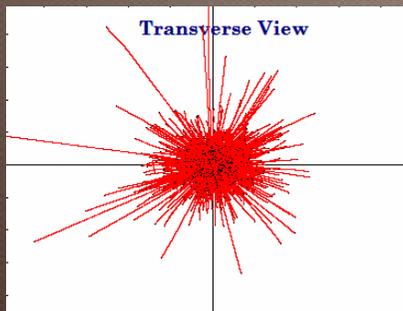
b) Sincrotrones:
Mitsubishi, Hitachi,
Optivus, Siemens...



SRIM

'Stopping and Range of Ions in Matter'

- Conjunto de programas que permiten calcular el punto de parada y rango de iones en la materia
- TRIM. 'Transport of Ions in Matter' . Descripción completa de las colisiones
- Estudio ion a ion y en promedio
- Precisión. Aumenta con el número de iones.
- Permite usar compuestos.



- Medio de estudio: Agua
- Datos empleados: Ionización.

Físicamente: fenómeno predominante

Biológicamente: interacción que forma radicales libres.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

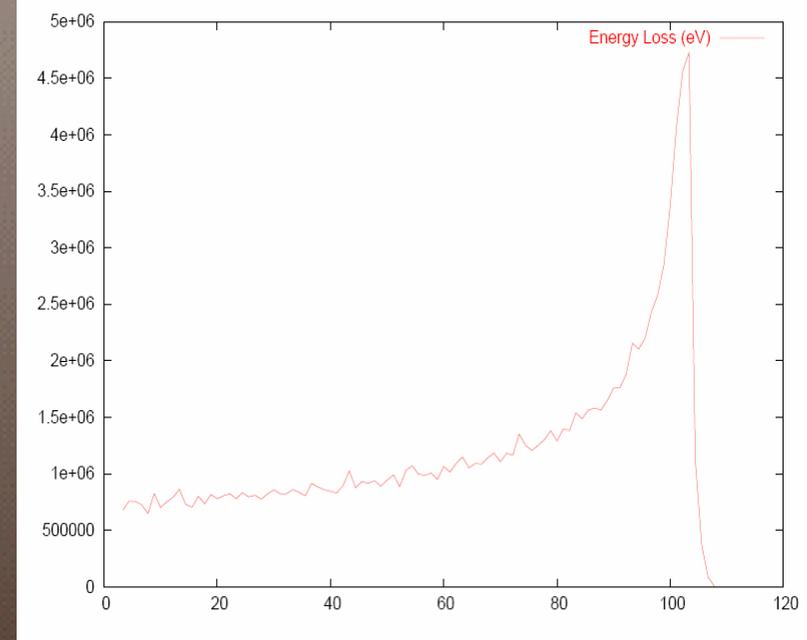
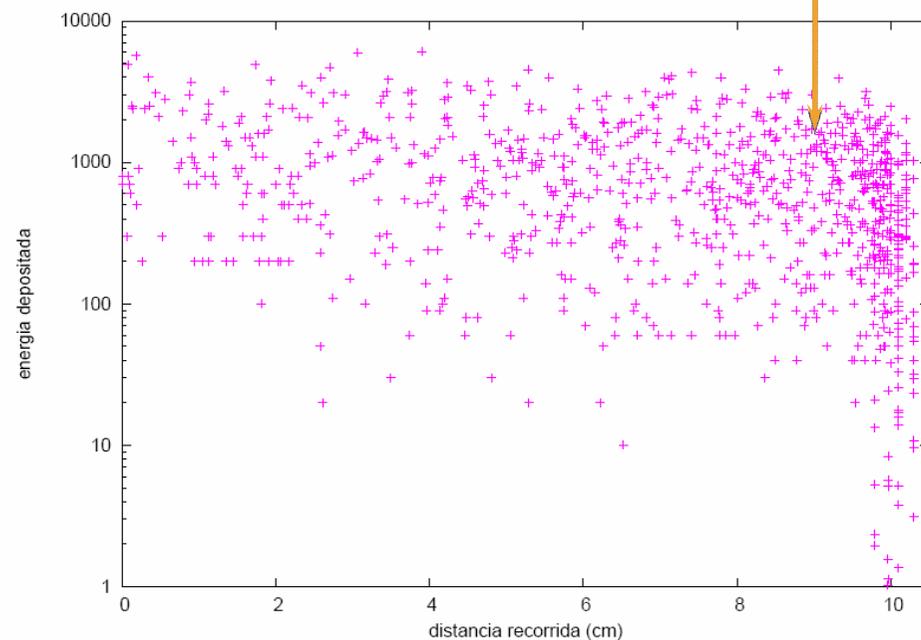
A) ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE 1000 IONES

Posiciones a lo largo del haz de las interacciones y la energía depositada en cada interacción → Se cumple el perfil dosis - profundidad inverso.

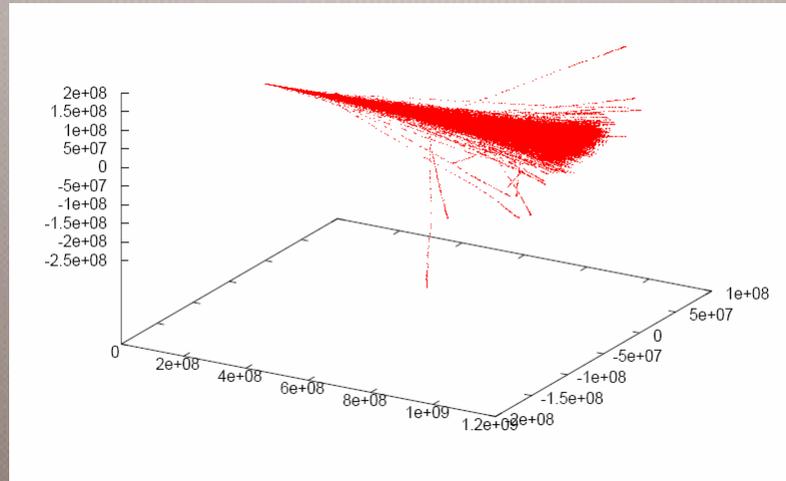
Pico de Bragg: La energía es mayor no porque las colisiones sean más energéticas, sino porque se producen más colisiones. Mayor probabilidad de colisión a menor velocidad.

Conforme se acerca el pico de Bragg, el espacio entre colisiones es más pequeño

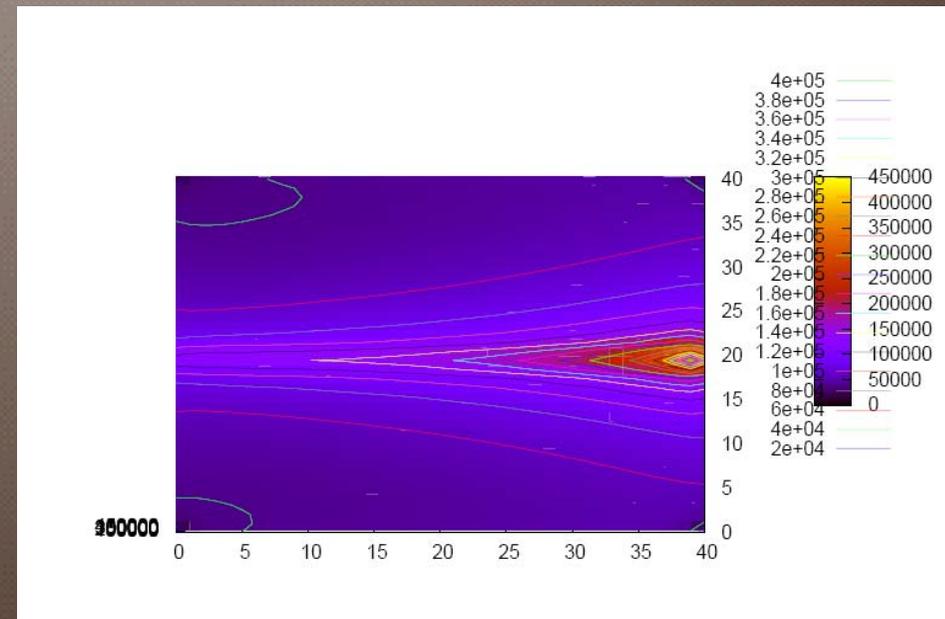
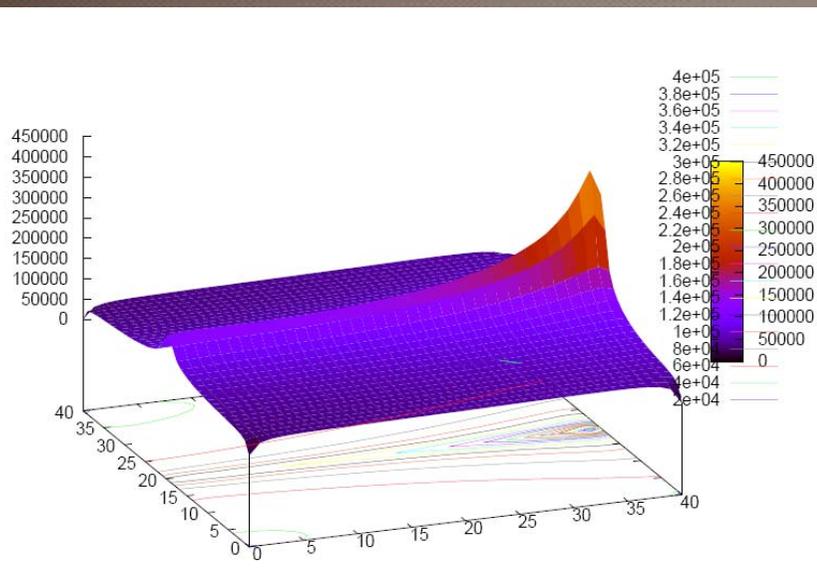
→ MAS ENERGÍA



- Trayectoria de los protones del haz

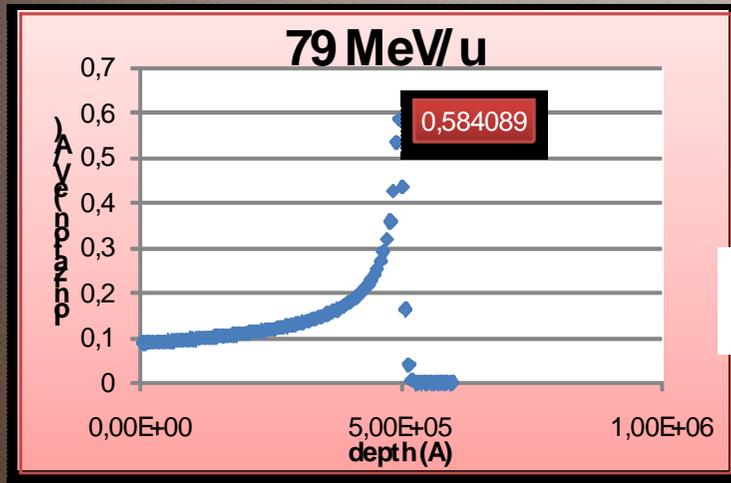


- Energía depositada por el promedio de los 1000 iones a lo largo del recorrido del haz



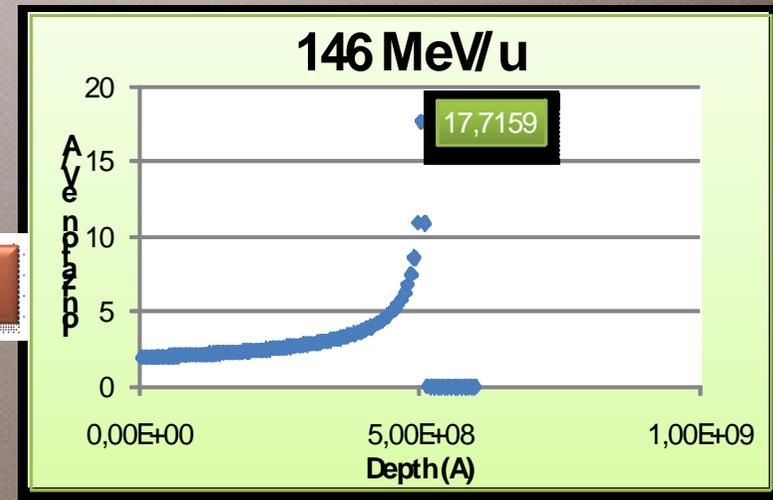
B) Estudio del perfil dosis-profundidad. Comparación entre especies

PROTONES

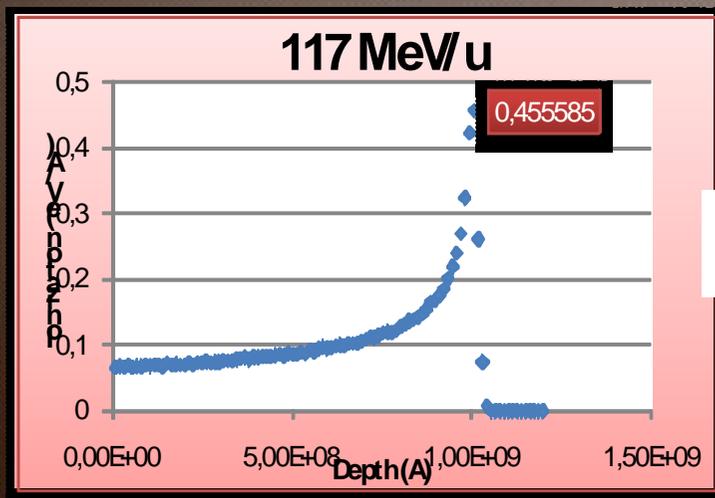


Rango 5 cm

IONES CARBONO

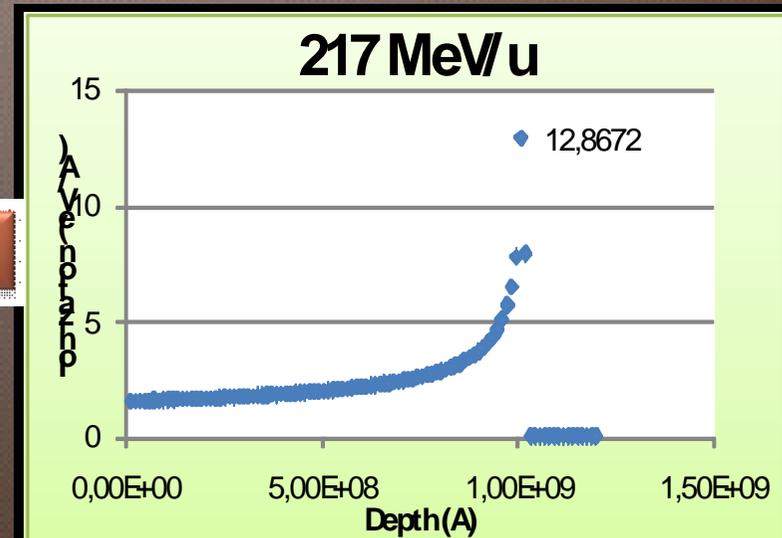


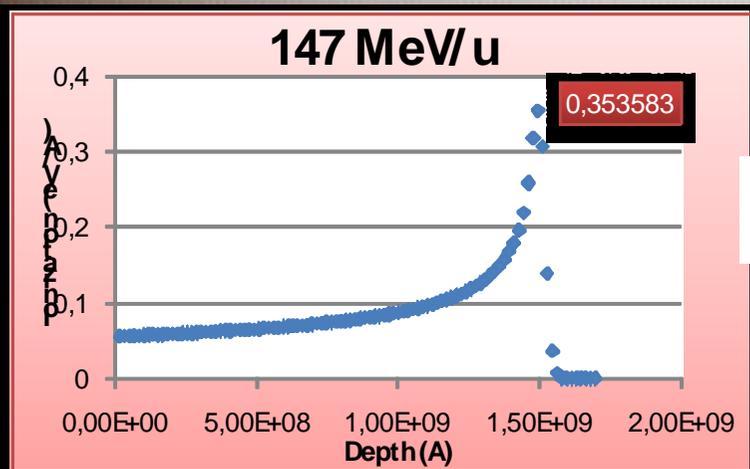
117 MeV/u



Rango 10
cm

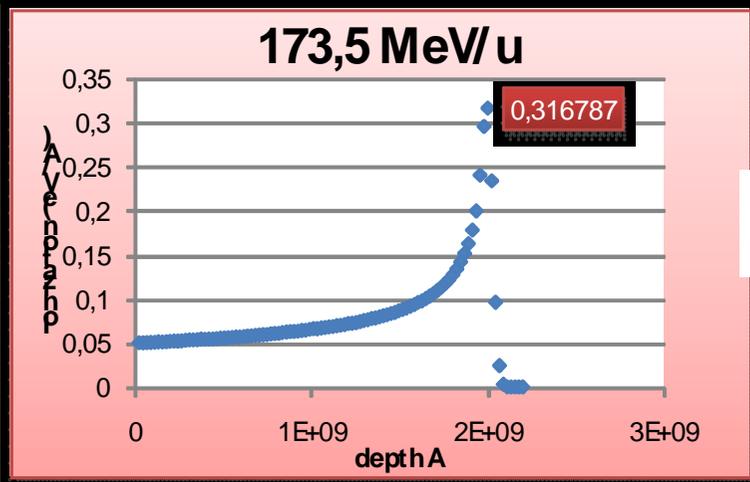
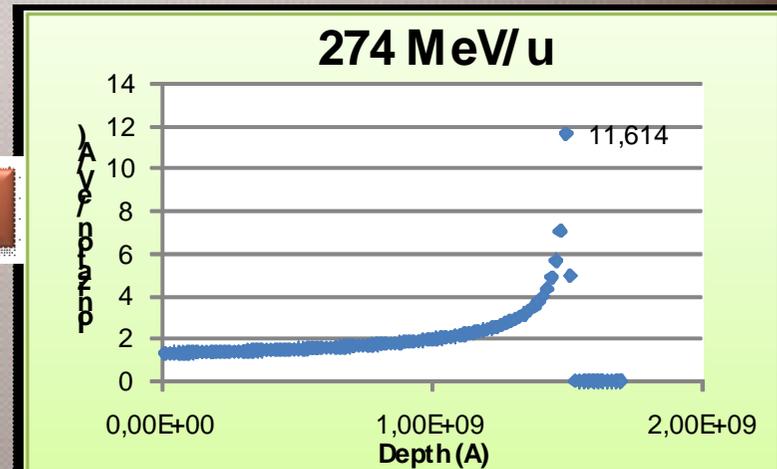
217 MeV/u





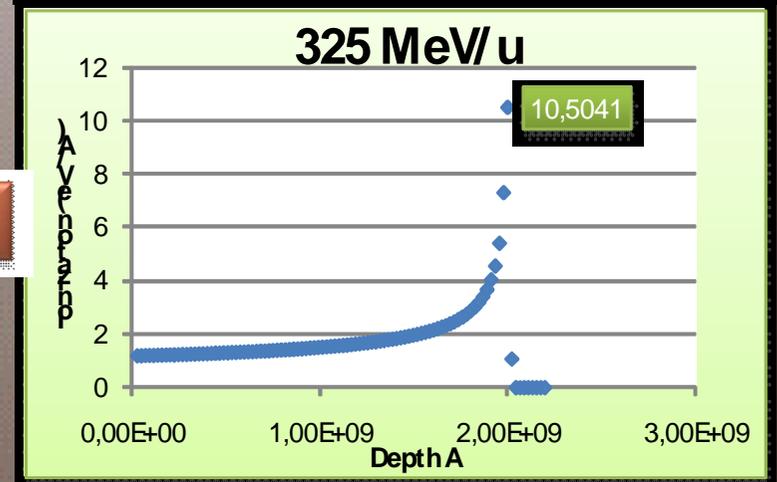
Rango 15

cm



Rango 20

cm

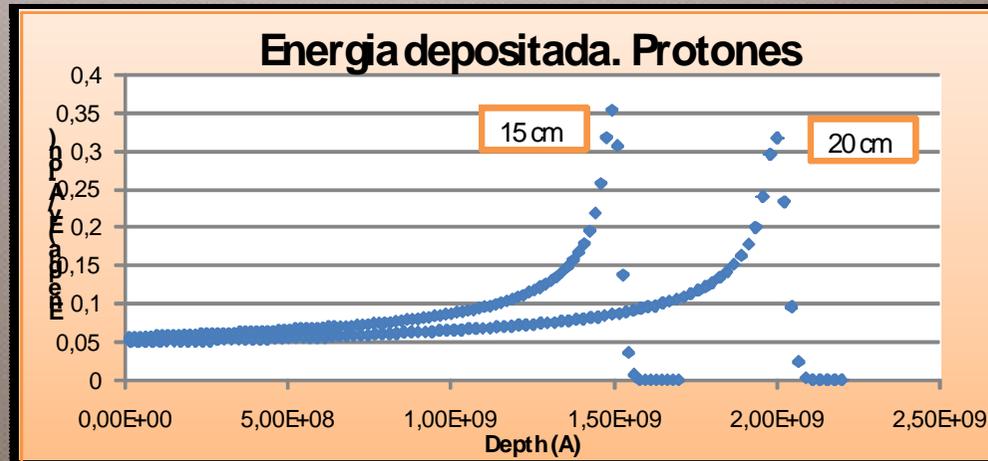


✓ Curvas ionización promedio POR ION. Cada partícula individual no presenta este perfil. Proceso estadístico.

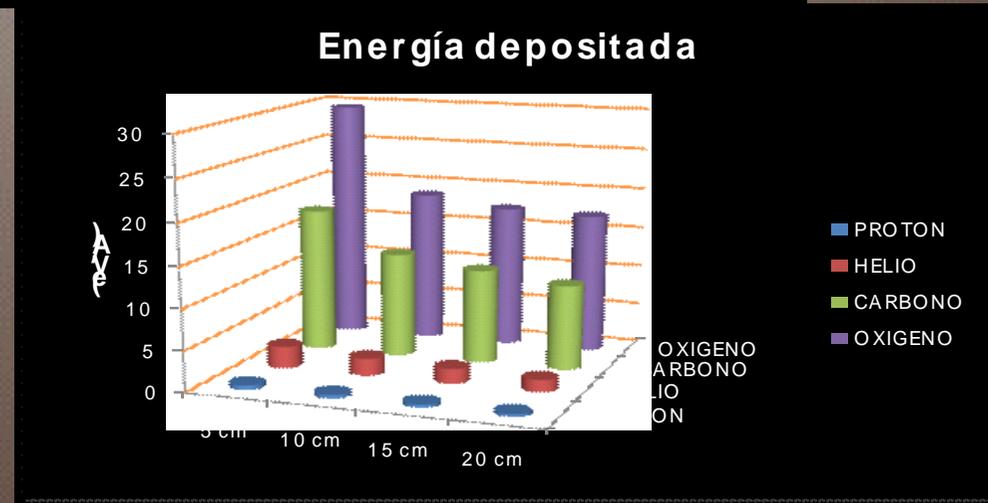
✓ Energía máxima promedio por ion → Permitirá evaluar qué partícula es más eficaz

Más observaciones...

✓ Energía máxima depositada para una misma especie disminuye con el rango
Partículas más energéticas recorren más espacio y aumenta la probabilidad de colisión antes del pico de bragg

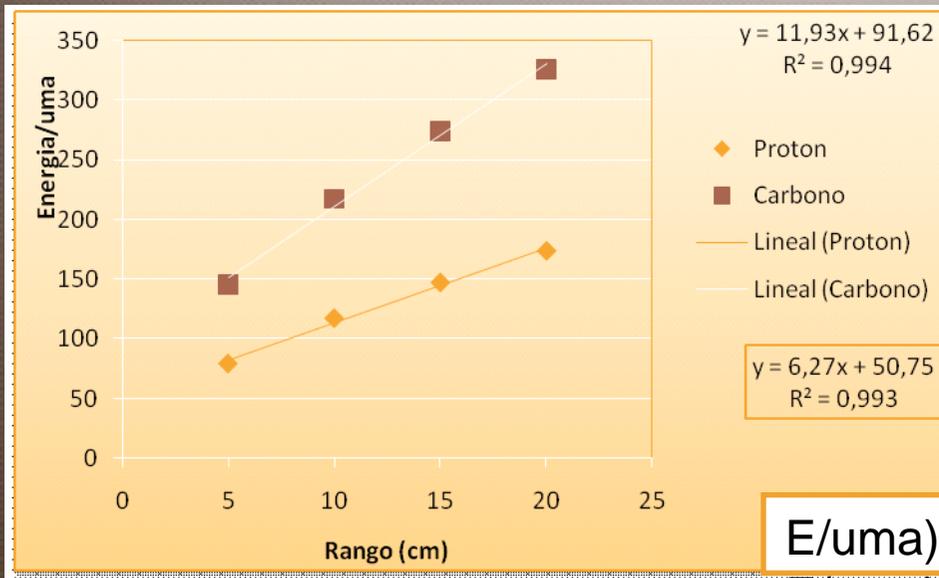


✓ La energía depositada aumenta con $Z \rightarrow$ iones de carbono son mas ionizantes que los protones



✓ Para obtener un rango determinado la Energía/uma varía

SRIM



TEORÍA

$$R = \int \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \propto \int \frac{dE}{z^2/\beta^2}$$

$$E/uma)_{\text{carbono}} = 1,75 E/uma)_{\text{protón}}$$

$$\frac{E/uma)_{\text{carbono}}}{E/uma)_{\text{protón}}} = 1,9$$

ã

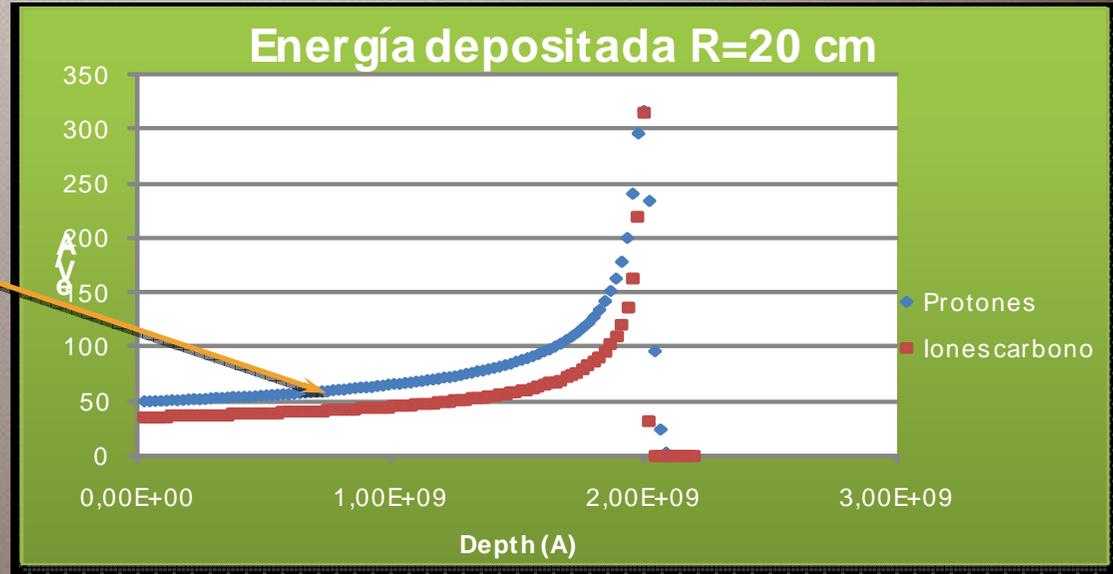
C) NÚMERO DE PARTICULAS EQUIVALENTES

Si ↑ Z la capacidad de ionización pero
¿CUÁNTO?

Equivalentes		1 ion		1 ion	
		1 protón	1 ion helio	carbono	oxigeno
Equivalentes	protones	1	4,79	31,135	47,19
	helio		1	6,5	9,88
	carbono			1	1,56
	oxigeno				1

A partir de la energía máxima promedio por ion se determina que son necesarios 31 protones para depositar la misma energía que un ion de carbono en el tumor

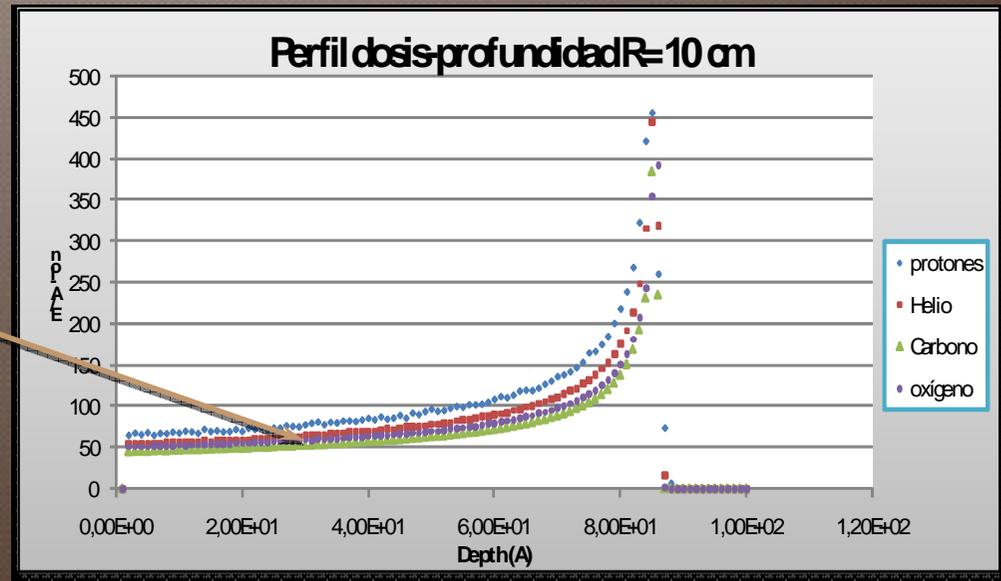
Ventaja iones carbono!!
Se minimiza la energía depositada en tejidos sanos.



• Generalizando para más partículas:

CARBONO: optimiza la dosis que se deposita en el cuerpo
+ DOSIS SOBRE EL TUMOR
- DOSIS SOBRE TEJIDOS SANOS

Objetivo de la radioterapia



LOS IONES DE CARBONO SON SUPERIORES CLÍNICAMENTE:

- PARTICULAS ALTAMENTE IONIZANTES. MAYOR EFECTIVIDAD BIOLÓGICA
- RELACIÓN ENERGÍA ZONA PLANA - PICO DE BRAGG SUPERIOR
- MENOR SCATTERING LATERAL Y STRAGGLING

En resumen, por su menor desviación se focalizan mejor y aumenta la conformidad de dosis. Además, se reduce la energía depositada en los tejidos sanos, que es el mayor limitante en la radioterapia, y aumentan la efectividad sobre las células cancerígenas.