

**UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID**

ESCUELA DE ARQUITECTURA, INGENIERÍA Y DISEÑO

DEPARTAMENTO DE CIENCIA, COMPUTACIÓN Y TECNOLOGÍA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**FÍSICA NUCLEAR EN LA RADIOTERAPIA**

Grado en Física

**ESTHER BELLIDO GONZÁLEZ <sup>1</sup>**

Dirigido por  
Rafael Escalera

**CURSO 2022 - 2023**

---

<sup>1</sup>estherblido@gmail.com

**TÍTULO:** FÍSICA NUCLEAR EN LA RADIOTERAPIA

**AUTOR:** ESTHER BELLIDO GONZÁLEZ

**TITULACIÓN:** GRADO EN FÍSICA

**DIRECTOR/ES DEL PROYECTO:** Rafael Escalera

**FECHA:** Mayo de 2023

*“Nada en este mundo debe ser temido...solo entendido.  
Ahora es el momento de comprender más,  
para que podamos temer menos”*

- Marie Curie

## 1. RESUMEN

El cáncer es uno de los principales campos de investigación dentro de la medicina desde hace muchos años, tanto en el ámbito del diagnóstico como en el de tratamiento. Este trabajo refleja el papel que ha tenido y continúa teniendo la física médica en dicha investigación, centrándose en la importancia que tiene la física nuclear en uno de los métodos de tratamiento de cáncer que ha supuesto un gran avance, la radioterapia.

Para ello, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica que recoge toda aquella información de relevancia en donde se reflejan los grandes avances que ha ido experimentando esta disciplina, profundizando en aquellas bases con las que cuentan los distintos tipos de técnicas radioterapéuticas, mostrando la importancia de lo que conocemos hoy en día como radiaciones ionizantes y los métodos que se utilizan a día de hoy para establecer la dosis óptima que se debe aplicar sobre el paciente con el que tratemos.

Además, se lleva a cabo una comparativa entre las distintas técnicas de forma que se pueda concluir en qué casos conviene más aplicar una técnica frente a otra y se destaca como según las características que muestra cada una, se están llevando a cabo grandes investigaciones que proporcionarán importantes aportaciones en un futuro cercano.

## 2. ABSTRACT

One of the leading medical research fields that has had great importance over the years is cancer. This final degree project reflects Medical Physics's role in the Radiotherapy treatment process, focusing on Nuclear Physics, which is the basis that has marked a milestone in the different radiotherapeutic techniques.

This project is a bibliographic review which recollects all relevant information that reflects the evolution that Radiotherapy has experimented with over the years, examining the important role that ionizing radiations have and the primary methods that are used to establish the optimum doses that are necessary to apply to the patient. Moreover, the project counts with a comparison between the different techniques. Hence, it is possible to conclude which of the main radio-therapeutic techniques, such as proton therapy, photon therapy, electron therapy or brachytherapy, are better depending on the clinical case presented. Finally, some of the new research projects developed are noted because they are expected to make significant contributions soon.



### 3. TABLA RESUMEN

	<b>DATOS</b>
<b>Nombre y apellidos:</b>	Esther Bellido González
<b>Título del proyecto:</b>	Física Nuclear en la Radioterapia
<b>Directores del proyecto:</b>	Rafael Escalera
<b>El proyecto se ha realizado en colaboración de una empresa o a petición de una empresa:</b>	NO
<b>El proyecto ha consistido en el desarrollo de una investigación o innovación:</b>	SI
<b>Objetivo general del proyecto:</b>	Realizar una revisión bibliográfica en la que se refleja la importancia de la física nuclear en el ámbito de la medicina, centrándose en su aplicación en la radioterapia

## 4. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi familia, quienes me han apoyado a lo largo de estos cuatro años de carrera y me han animado siempre a enfrentarme a todas las dificultades que se me iban presentado, mostrando siempre absoluta confianza en mis capacidades, algo que les agradeceré siempre.

Por otra parte quiero agradecer a mi tutor, Rafael, no sólo por haberme orientado con este proyecto, sino por mostrarse siempre interesado en todas aquellas ideas que se me iban ocurriendo conforme avanzaba con el trabajo y por haberme asesorado, siempre teniendo en cuenta la visión que yo tenía para el proyecto. También me gustaría agradecer al resto de profesores que me han ayudado a lo largo de la carrera, pues muchos de ellos depositaron en mi aquella confianza que antes no tenía.

Por último, agradecer a mis amigos por haber hecho de estos cuatro años una experiencia inolvidable, no sólo por su compañerismo, sino también por poder contar con ellos a lo largo de la carrera, me han enseñado muchísimo.

# Índice

<b>1. RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>2. ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>3. TABLA RESUMEN</b>	<b>4</b>
<b>4. AGRADECIMIENTOS</b>	<b>5</b>
<b>5. Capítulo 1: RESUMEN DEL TRABAJO FIN DE GRADO</b>	<b>9</b>
5.1. Contexto y justificación . . . . .	9
5.2. Planteamiento del problema . . . . .	9
5.3. Resultados obtenidos . . . . .	9
5.4. Estructura de la memoria . . . . .	9
<b>6. Capítulo 2: OBJETIVOS</b>	<b>10</b>
6.1. Objetivos generales . . . . .	10
6.2. Objetivos específicos . . . . .	10
6.3. Beneficios del proyecto . . . . .	10
<b>7. Capítulo 3: INTRODUCCIÓN A LA FÍSICA MÉDICA: EL PAPEL DE LA FÍSICA NUCLEAR EN LA MEDICINA</b>	<b>11</b>
<b>8. Capítulo 4: RADIACIONES IONIZANTES Y SUS APLICACIONES EN LA RADIOTERAPIA</b>	<b>13</b>
8.1. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes . . . . .	17
8.2. Objetivos y etapas de la Radioterapia . . . . .	18
8.3. Métodos de Monte Carlo para el cálculo de la dosis absorbida . . . . .	19
<b>9. Capítulo 5: TÉCNICAS EN LA RADIOTERAPIA</b>	<b>23</b>
9.1. Radioterapia externa o Teleterapia . . . . .	23
9.1.1. Radioterapia a partir de un haz de fotones . . . . .	24
9.1.2. Radioterapia a partir de un haz de protones . . . . .	28
9.1.3. Radioterapia a partir de un haz de electrones . . . . .	34
9.2. Radioterapia interna o Braquiterapia . . . . .	38
<b>10. Capítulo 6: COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS</b>	<b>41</b>
<b>11. Capítulo 7: FUTURAS INVESTIGACIONES</b>	<b>44</b>
11.1. Flash Therapy Radiation . . . . .	44
11.2. Radiocirugía Estereotáctica (SRS/SBRT) . . . . .	46
<b>12. Capítulo 8: CONCLUSIONES</b>	<b>47</b>
<b>13. Capítulo 9: REFERENCIAS</b>	<b>48</b>

## Índice de Figuras

1. **Figura 1** : Primera radiografía realizada por Wilhem Röntgen de la mano de su mujer donde se puede apreciar su anillo en el dedo anular
2. **Figura 2** : Radiografía digital en la actualidad
3. **Figura 3** : Imagen esquemática del espectro electromagnético, donde nos encontramos con aquellas radiaciones que son utilizadas con fines médicos
4. **Figura 4** : Imagen de un equipo de MRI en el American College of Radiology
5. **Figura 5** : Imagen tomada a partir de la técnica MRI
6. **Figura 6** : Imagen tomada en una grabación donde se lleva a cabo una RFA para tratar casos de dolor, en esta caso en la espalda del paciente
7. **Figura 7** : Imagen tomada durante el tratamiento de un tumor mediante hipertermia terapéutica en el centro de tratamiento IOZK en Alemania
8. **Figura 8** : Imagen de un recién nacido expuesto a las “Bili Lights”, cuya exposición suele durar entre 1 y 2 días
9. **Figura 9** : Representación de la comparación entre los métodos determinísticos frente a los métodos de Monte Carlo
10. **Figura 10** : Representación del ascenso del número de publicaciones relacionadas con el Método de Monte Carlo en la medicina, en una de las grandes revistas científicas de física médica “Physics in Medicine and Biology”
11. **Figura 11** : Imagen de un niño de dos años que padecía retinoblastoma, el primer paciente en someterse a un tratamiento radioterapéutico a partir del uso del LINAC
12. **Figura 12** : Representación esquemática de los componentes internos que forman un acelerador lineal LINAC
13. **Figura 13** : Representación esquemática de los componentes externos que forman un acelerador lineal LINAC
14. **Figura 14** : a) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal. b) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal que se encuentra en el exterior. c) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal en su exterior y un “fixed gantry”
15. **Figura 15** : Imagen del primer paciente sometido a un tratamiento de protonterapia, en el Lawrence Berkley Laboratory en el año 1954
16. **Figura 16** : Imagen esquemática de la terapia a partir de un haz de protones haciendo uso de un ciclotrón compacto, para tratar cánceres en la parte superior del paciente
17. **Figura 17** : Representación esquemática de un equipo de protonterapia
18. **Figura 18** : Representación esquemática del funcionamiento de un sistema pasivo de dispersión

- 19. Figura 19** : Representación esquemática del funcionamiento de un sistema activo de dispersión
- 20. Figura 20** : Representación esquemática del motnaje utilizado en la terapia a partir de un haz de electrones, el cual provoca que su trayectoria sea helicoidal
- 21. Figura 21** : Imagen de un paciente con micosis fungoide siendo sometido a un tratamiento de TSEBT. Las posiciones de a, b y c son aquellas del primer día del ciclo del tratamiento, y las posiciones d, e y f son aquellas del segundo día del ciclo del tratamiento
- 22. Figura 22** : Imagen esquemática del proceso de intervención a partir de braquiterapia de radiación intracavitaria
- 23. Figura 23** : Imagen de una intervención de braquiterapia de radiación intersticial, en donde se utiliza una aguja para insertar la semilla radiactiva, dando uso de una guía de ultrasonidos para posicionarla en la localización más óptica para aplicar el tratamiento
- 24. Figura 24** : Imágenes de los tres diseños posibles de implantes permanentes: a) Imagen de un implante de  $^{125}\text{I}$ . b) Imagen de un implante de  $^{103}\text{Pd}$ . c) Imagen de un implante más innovador de una semilla de  $^{103}\text{Pd}$
- 25. Figura 25** : Gráfica de las distintas curvas de porcentaje de dosis para los distintos haces de partículas utilizados en radioterapia externa. Diferenciando entre fotones (azul), protones (rojo) y electrones (verde)
- 26. Figura 26** : Imágenes clínicas de la distribución de dosis desde distintos puntos de referencia, tomadas durante el tratamiento de un carcinoma nasofaríngeo. A la izquierda tenemos tanto en la parte superior como inferior, dos imágenes tomadas tras un tratamiento de radioterapia externa a partir de un haz de fotones. A la derecha, la imagen superior e inferior corresponden a un tratamiento a partir de protonterapia
- 27. Figura 27** : Imagen del primer equipo de proton Flash Therapy instalado en un centro hospitalario, siendo el lugar la University of Cincinnati Medical Proton Therapy Center o también llamado Cincinnati Children's
- 28. Figura 28** : Representación esquemática de un sistema de Flash Therapy Radiation

## **5. Capítulo 1: RESUMEN DEL TRABAJO FIN DE GRADO**

### **5.1. Contexto y justificación**

Desde un principio me vi decidida a llevar a cabo un trabajo de fin de grado centrado en la física aplicada a la medicina, pues es a lo que me gustaría dedicarme en un futuro. Considero que la radioterapia es una disciplina que está experimentando grandes avances a lo largo de estos últimos años gracias a lo que se conoce como física nuclear, por ello, este trabajo consiste en una revisión bibliográfica basada en el papel que tiene la física nuclear durante un tratamiento radioterapéutico.

### **5.2. Planteamiento del problema**

En la actualidad, disponemos de distintos tipos de tratamiento para el cáncer, los cuales han ido evolucionando debido a la aparición de nuevas tecnologías. Dentro de este desarrollo destaca una terapia cuyos tratamientos están dando resultados extraordinarios, conocida como radioterapia.

En esta revisión bibliográfica se tratan aquellas técnicas radioterapéuticas de mayor importancia a día de hoy, tanto externas, basadas en el uso de distintos haces de radiación de partículas para irradiar el tumor del paciente, como internas, en donde se inyecta directamente una fuente radiactiva. De forma que uno de los objetivos principales será llegar a una mayor comprensión del papel que cumplen los distintos agentes que intervienen en su funcionamiento a la hora de aplicar dichas técnicas y así realizar una comparativa entre todas ellas.

### **5.3. Resultados obtenidos**

Tras esta revisión bibliográfica se ha podido concluir que, gracias a la física nuclear, se han podido desarrollar técnicas radioterapéuticas que han marcado un antes y un después en la lucha contra el cáncer.

Entre estas técnicas, nos encontramos con la braquiterapia, la terapia de fotones, de electrones y de protones, siendo esta última la más avanzada debido a su capacidad de irradiar el tumor sin provocar daños en el resto de tejidos sanos del paciente, lo cual ha supuesto un gran avance pues era algo que la terapia a partir de un haz de fotones o Rayos X, que es la más utilizada en los últimos años, no podía ofrecer.

Se ha podido observar la importancia que tienen los Métodos de Monte Carlo en el proceso previo al tratamiento y cómo son capaces de simular lo que pasará en el momento en que se aplique el tratamiento sobre el paciente. Al final de este trabajo se exponen, de manera detallada, todas aquellas conclusiones a las que se ha podido llegar, tanto de cara a la propia radioterapia como a las técnicas con las que esta cuenta.

### **5.4. Estructura de la memoria**

El trabajo está estructurado de forma que, se comienza con un resumen para introducir al lector al contexto histórico de la física médica, reflejando la importancia que ha ido teniendo la física nuclear con el paso de los años. Tras esto, comienzan a verse en profundidad las bases de la radioterapia, tratando las radiaciones ionizantes, sin embargo, también se hace hincapié en aquellas técnicas radioterapéuticas en donde también se hace uso de las radiaciones no ionizantes.

Tras una breve explicación de las distintas etapas que existen en el proceso llevado a cabo en radioterapia, se continúa introduciendo los Métodos de Monte Carlo, los cuales se tratan de los principales métodos utilizados para llevar a cabo el cálculo de la distribución de la dosis absorbida por el paciente. Una vez indagado en ello, comienza el capítulo de mayor importancia dentro de este trabajo, dedicado a las principales técnicas radioterapéuticas, viendo en profundidad cuáles son las bases de su funcionamiento y la importancia que tiene cada una en el ámbito médico.

Para un mayor afianzamiento de conceptos se lleva a cabo una comparativa entre las distintas técnicas que se hayan tratado, de modo que se vea con claridad las ventajas e inconvenientes con los que cuentan cada una de ellas.

Por último, se muestra un capítulo dedicado a las futuras investigaciones que se están llevando a cabo, de forma que cierre y finalice este trabajo de fin de grado.

## **6. Capítulo 2: OBJETIVOS**

Antes de comenzar a profundizar en el tema de este trabajo de fin de grado, cabe remarcar los distintos objetivos que se plantearon al comienzo del trabajo y aquellos que han ido surgiendo a medida que se iba avanzando. Para ello, se ha dividido los objetivos en dos tipos: objetivos generales y los objetivos específicos.

### **6.1. Objetivos generales**

Los objetivos globales son, en primer lugar, llevar a cabo una revisión bibliográfica que refleje la importancia que tiene la física nuclear en la rama de la física médica. Por otra parte, llegar a una comprensión de los fundamentos que abarcan las distintas técnicas que existen en esta disciplina, debido a que están dotadas de una gran complejidad, siendo capaces de entender el funcionamiento de cada uno de los equipos, el procedimiento que se lleva a cabo para poder concluir cuál es el tratamiento más recomendado y efectivo para el paciente; y estudiar todos aquellos agentes que actúan a la hora de aplicarlo.

### **6.2. Objetivos específicos**

Respecto a los objetivos concretos del trabajo, estos son, por una parte, indagar brevemente en la medicina nuclear de forma que se pueda llegar a hacer una comparación entre las técnicas terapéuticas metabólicas y la técnicas radioterapéuticas. Por otra parte, llevar a cabo un estudio del efecto de las radiaciones ionizantes, estudiando tanto la dosimetría externa como la interna. Dentro de este campo, llegar a comprender los métodos que son utilizados a la hora de calcular la dosis absorbida de radiación, donde se profundizará en la simulación de Monte Carlo, el método más importante a la hora de determinar la distribución dosimétrica debido a su exactitud.

### **6.3. Beneficios del proyecto**

Por último, cabe mencionar los beneficios que trae consigo este proyecto. En primer lugar, este trabajo de fin de grado no sólo aporta la información necesaria para la comprensión de los principios de funcionamiento de las distintas técnicas utilizadas en radioterapia, sino que también presenta los fundamentos de la base de la que parten estas técnicas, los cuales son las radiaciones ionizantes, realizando un estudio de los distintos métodos que son aplicados en la radioterapia hoy en día para determinar las distintas dosis que deben aplicarse al paciente.

Otro factor importante de este proyecto es el hecho de que refleja la importancia que ha tenido y continua teniendo la física nuclear en la medicina, demostrando que es una disciplina imprescindible en el ámbito médico y ha supuesto un antes y un después en la investigación centrada en el tratamiento y en la cura contra el cáncer.

## **7. Capítulo 3: INTRODUCCIÓN A LA FÍSICA MÉDICA: EL PAPEL DE LA FÍSICA NUCLEAR EN LA MEDICINA**

Para comenzar este trabajo es necesario que, antes de profundizar en el concepto de radiaciones ionizantes y en las principales técnicas radioterapéuticas utilizadas para tratar distintos tipos de cáncer, se lleve a cabo una introducción a la física médica, adentrándonos en sus orígenes y observando como ha ido evolucionando a lo largo de los años.

Fue a partir del siglo XVI cuando comienza a surgir un fuerte vínculo entre la medicina y la física, dos disciplinas que experimentaban una importante evolución debido a las nuevas aportaciones que se daban en el ámbito científico [Wells, 2001]. Sin embargo, a finales del siglo XIX es cuando se produce la efervescencia de la llamada medicina prerradiológica donde, a partir de la electrofísica y los distintos instrumentos que se iban diseñando como eran el laringoscopio o el termómetro clínico, se logró tratar varias enfermedades y realizar estudios de las distintas alteraciones producidas en el organismo [Del Castillo Belmonte et al, 2008].

Es en Reino Unido donde se encuentran los iniciales antecedentes de la llamada Física Médica, siendo el escocés Neil Arnott considerado el primer físico médico debido a la publicación de su libro “Elementos de la Física”, en el año 1829 [Arnott, 1829]. Este libro supuso un impacto no sólo en el desarrollo de la física, sino que también fue una pieza clave en la evolución de esta ciencia en el ámbito de la medicina [Lenihan, 1994].

Respecto a la aplicación de las distintas radiaciones, las cuales constan la base de la aplicación de la física nuclear en el ámbito médico, cabe comenzar nombrando el que supuso uno de los grandes avances en la física médica; este fue el descubrimiento de los Rayos X por Wilhelm Röntgen, en el año 1895, por el que recibió el premio Nobel de física en el año 1901 [Del Castillo Belmonte et al, 2008]. Este importante descubrimiento vino seguido de otros, siendo en 1896 cuando el físico Henri Becquerel descubre la radioactividad, sin embargo, debido a la baja actividad del Uranio, fue más tarde con el matrimonio Curie y su descubrimiento del Radio en el año 1898 cuando comenzó a estudiarse en mayor profundidad dicha rama [Dutreix et al, 1995]. Esto supuso un paso fundamental en el ámbito de la medicina debido a que el doctor Henri-Alexandre Danlos realizó la que sería la primera aplicación de radioterapia a partir de una fuente de Radio proporcionada por Pierre Curie, por ello se le denominó con dicho nombre a este tipo de terapia, sin embargo, a día de hoy se le otorga este nombre debido al uso de las llamadas radiaciones ionizantes [Mould, 1998].

Fue tal la importancia de dicho descubrimiento que, en 1909, es fundado gracias a la colaboración entre la Universidad de París y el Instituto Pasteur, el Instituto de Radio de París o Instituto Curie, una institución cuyo objetivo era consolidar una unión entre la física y la medicina. La parte centrada en la investigación, tanto física como química, venía dirigida por Marie Curie, mientras que por otra parte, la investigación médica y biológica de los efectos de la radiactividad era dirigida por Claudus Regard, un histólogo especializado en espermatogénesis [Del Castillo Belmonte et al, 2008]. Este tipo de institución comenzaría pocos años después a aparecer en otros países y en muchas de ellas se continúa ejerciendo la enseñanza



en la actualidad.

Entre los años 1910 y 1950, en ciudades como París o Londres, se comienzan a desarrollar los primeros dispositivos de telerradioterapia en los institutos de Radio que se iban fundando y en distintos hospitales, sin embargo, su uso era exclusivamente experimental. Fue en el año 1937 con el desarrollo de los aceleradores de Van der Graaf, cuando se comienza a ver un potencial comercial para este tipo de equipos [Del Castillo Belmonte et al, 2008]. De forma que, a partir de 1928, comienzan a desarrollarse los dispositivos de medida de radiación y se establece durante la celebración del Congreso Internacional de Radiología en la ciudad de Estocolmo, el primer Comité Internacional de Protección Radiológica.

Tras el final de la Segunda Guerra Mundial, alrededor del año 1952, se comienzan a introducir de una forma masiva distintas tecnologías en el ámbito médico. Debido a la introducción de los equipos de Cobalto centrados en la denominada telecobalterapia, los cuales aportaban una mayor fiabilidad que los dispositivos de telerradioterapia a la hora de aplicarlos para realizar tratamientos contra el cáncer, comienza a darse la incorporación de los físicos en los hospitales. En tan sólo diez años se consiguió la venta de más de mil dispositivos de telecobalterapia, lo que supuso un avance fundamental ya que debido a su desarrollo y popularidad comenzó a ser necesario disponer de un sistema de medida adecuado [Harding, 1997]. En este momento comenzaron a adquirir un papel importante las radiaciones ionizantes y su respectiva dosimetría debido a los efectos perjudiciales que traía consigo la penetración de radiación en el tejido humano.

Además de la gran evolución que experimentaba la radioterapia, también hubo un avance de vital importancia en la Medicina Nuclear debido al descubrimiento de la radiactividad artificial, llevado a cabo por la hija del matrimonio Curie, Irène, junto a su marido Jean Frédéric en el año 1933 [Saen-Ger et al, 1999]. Esto supuso un antes y un después en esta disciplina, pues vino seguido del descubrimiento de los radioisótopos a partir del desarrollo del ciclotrón, llevado a cabo por Ernest Lawrence en el año 1931. Dentro de las distintas aplicaciones que tuvieron los ciclotrones, aquel que tuvo una mayor repercusión a la hora de aplicar técnicas terapéuticas fue el Cobalto-60, siendo en Canadá el país donde se instaló el primer equipo y cuya aplicación se desarrolló en 1946 [Comarck et al, 1999].

Fue durante la segunda mitad del siglo XX cuando, debido a los numerosos avances científicos, comienza a haber una rápida evolución en el ámbito médico [GRAY et al, 2000]. A partir de 1973, con el uso de los ordenadores, se comienza a desarrollar la llamada tomografía computarizada (CT), presentada por el ingeniero Godfrey Newbold Hounsfield y poco más tarde, la resonancia nuclear magnética (RMN), seguida de otros dispositivos como la tomografía por emisión de positrones (PET) que se convertiría en un instrumento clave en la Medicina Nuclear [Kereiakes, 1987]. Los principios de funcionamiento de la tomografía computarizada son los mismos desde su invención. Mientras que por otro lado, todas aquellas técnicas aplicadas en la radioterapia, como son los tubos de rayos X, han experimentado grandes mejoras respecto a su tiempo de adquisición, la calidad y la resolución de sus imágenes, siendo el factor más importante la dosis administrada al paciente [Rodríguez, 2013].

Para finalizar este capítulo, se muestra a continuación dos radiografías médicas, siendo la imagen del lado izquierdo la primera radiografía realizada por Wilhen Röntgen en 1895 de la mano de su esposa y en el lado derecho se muestra una radiografía digital realizada en la actualidad, donde se puede apreciar una mayor resolución [Rodríguez, 2013].



Figura 1: Primera radiografía realizada por Wilhem Röntgen de la mano de su mujer donde se puede apreciar su anillo en el dedo anular [Rodríguez, 2013]



Figura 2: Radiografía digital en la actualidad [Rodríguez, 2013]

Con esto, podemos observar la gran evolución que ha experimentado la física médica a pesar de ser una disciplina que se comenzó a desarrollar hace relativamente poco y que continúa desarrollándose e innovándose en la actualidad.

Hoy en día, los principales centros de investigación a nivel mundial, como son el CERN (Organización Europea para la Investigación Nuclear) en Suiza, el SLAC (Laboratorio Nacional de Aceleradores) en California o el KEK (Organización para la Investigación en Física de Altas Energías con Aceleradores) en Japón, son lugares en donde la investigación está centrada principalmente en aceleradores de partículas y están jugando un papel fundamental para el diagnóstico llevado a cabo por la Medicina Nuclear y sus respectivas técnicas de terapia tanto en la última disciplina nombrada como para la radioterapia [Rodríguez, 2013].

## 8. Capítulo 4: RADIACIONES IONIZANTES Y SUS APLICACIONES EN LA RADIOTERAPIA

Una vez visto el contexto histórico y la importancia de la Física Médica, avanzamos con el trabajo tratando en profundidad un concepto base para la comprensión de la radioterapia y sus respectivas aplicaciones, conocido a día de hoy como radiación ionizante.

Una radiación es definida como ionizante cuando en el proceso de interacción con la materia genera partículas cargadas eléctricamente, es decir, se produce una ionización de dicha materia. Este tipo de radiaciones se originan tanto en el núcleo atómico como en sus respectivos orbitales y puede tener dos naturalezas distintas: de naturaleza corpúscular, donde nos encontraríamos con las partículas subatómicas las cuales se desplazan a una velocidad cercana a la de la luz, y de naturaleza electromagnética, donde se encuentran los rayos gamma, rayos

X, etc [INSST, 2020].

A continuación, nos centraremos en aquellas radiaciones de naturaleza electromagnética, ya que son de gran interés debido a que poseen varias similitudes al resto de radiaciones respecto a su naturaleza física, sin embargo, cuentan con que la energía de sus fotones es tan elevada que son capaces de ionizar los átomos. Esto se debe a que poseen una longitud de onda más pequeña, y a su vez, cuentan con una alta frecuencia.

La imagen en la parte inferior representa el conocido espectro electromagnético, donde veremos la aplicación de las distintas radiaciones en el ámbito médico.

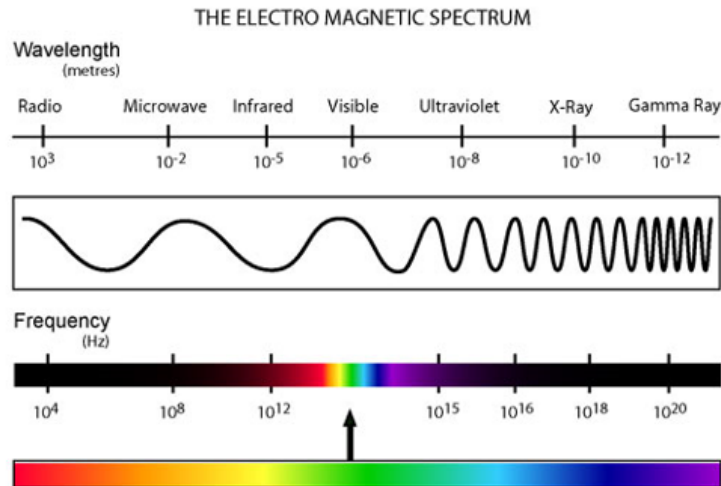


Figura 3: Imagen esquemática del espectro electromagnético, donde nos encontramos con aquellas radiaciones que son utilizadas con fines médicos [Grover et al]

En esta imagen se pueden observar los distintos tipos de radiación que existen en la naturaleza, las cuales se dividen en radiaciones ionizantes y las no ionizantes. Este proyecto está centrado en aquellas técnicas que utilizan las radiaciones ionizantes, sin embargo, es necesario comentar aquellas aplicaciones médicas que tienen las radiaciones no ionizantes debido a que son de gran importancia en la medicina, en donde nos encontramos las “Radio Waves”, “Microwaves”, “Infra - Red”, la luz visible y por último, algunos tipos de radiaciones UV.

En primer lugar, tenemos las “**Radio Waves**”. Fue Heinrich Hertz quien en 1887 generó las primeras ondas de Radio en su laboratorio. Las frecuencias de este tipo de ondas se encuentran en un rango comprendido entre 3kHz y 300GHz. En la medicina nos encontramos con el concepto de radiofrecuencia, que suele ser utilizada en técnicas como “Magnetic Resonance Imaging” (MRI) o “Radiofrequency Ablation” (RFA) [Grover et al.]. En la primera técnica mencionada, denominada **MRI**, se utiliza la radiofrecuencia para generar una imagen de tejidos blandos, grasa, fluidos e incluso del propio hueso, siendo una herramienta para poder llegar a identificar un tumor. Su funcionamiento se basa en producir un mapa que depende de la densidad de hidrógeno que hay en el interior del organismo, utilizando un imán superconductor que crea un campo magnético de hasta 40.000 veces mayor que el de la propia tierra. Cuando al paciente se le tumba en la mesa del equipo, esta comienza a moverse a través de un gran tubo que actúa como el imán mencionado. El campo magnético generado provoca que los átomos de hidrógeno que hay en su organismo se alineen. A partir de la aplicación de un pulso de radiofrecuencia, estos átomos son estimulados y van a comenzar a girar fuera

de equilibrio, oponiéndose a la fuerza magnética. Cuando se deja de aplicar dicha radiofrecuencia, los sensores del MRI son capaces de ir detectando la energía liberada mientras los átomos vuelven a alinearse con el campo magnético. A partir de estos sensores se envía una señal al ordenador, el cual convierte a partir de una fórmula matemática, la señal recibida en una imagen de manera que cuanto más rápido se alineen los átomos más brillante será dicha imagen.



Figura 4: Imagen de un equipo de MRI en el American College of Radiology [SimonMed, 2022]

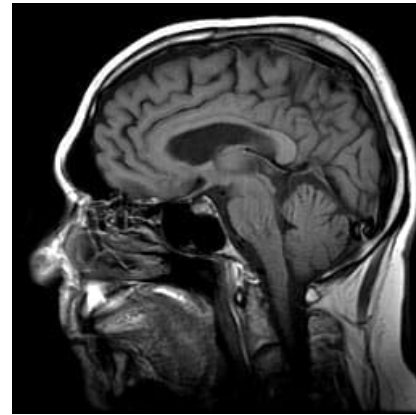


Figura 5: Imagen tomada a partir de la técnica MRI [Jon A. Jacobson, MD]

Por otra parte, la **RFA** es una técnica que utiliza calor para eliminar las células cancerígenas. Su funcionamiento se basa en el uso de un electrodo con el que se aplica una corriente eléctrica al tumor, produciendo el calentamiento de dichas células, lo que provoca su ablación. De forma que las células cancerígenas mueren y el tejido que ha sido afectado se va cicatrizando. La gran desventaja de esta técnica es que no suele funcionar a la primera, sino que comienza a tener efecto tras varios intentos, lo que puede llegar a ser peligroso por los efectos que tiene sobre el tejido humano.

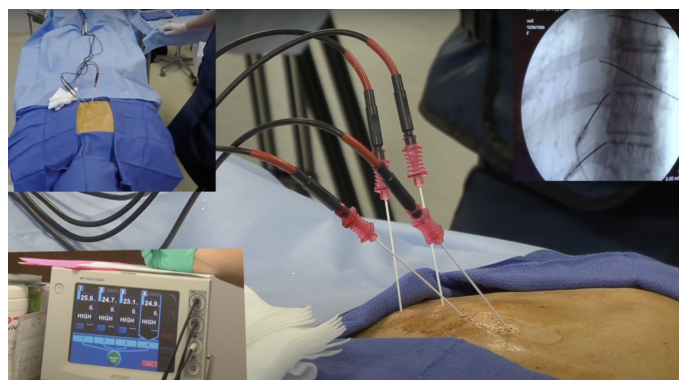


Figura 6: Imagen tomada en una grabación donde se lleva a cabo una RFA para tratar casos de dolor, en esta caso en la espalda del paciente [Boost, 2022]

En esta imagen se puede observar distintas agujas introducidas en la espalda del paciente, las agujas más importantes cumplen la función de suministrar la anestesia y tras haber colocado correctamente las agujas, se introduce el electrodo en la parte central. En la parte superior

derecha nos encontramos con una imagen tomada a partir de una fluoroscopia, con la que se guía este procedimiento.

Por otra parte, tenemos las “**Microwaves**” o **Microondas**. En este caso, las frecuencias de este tipo de radiaciones están comprendidas en un rango de 300MHz hasta los 300GHz. Son aplicadas para la llamada “Microwave Heat Therapy”, también conocida como terapia de hipertermia. En este tratamiento se expone el tejido a una temperatura ligeramente elevada con la finalidad de eliminar las células cancerígenas o bien dañarlas y provocar que sean más sensibles a los efectos de la radiación o radiofármacos.



Figura 7: Imagen tomada durante el tratamiento de un tumor mediante hipertermia terapéutica en el centro de tratamiento IOZK en Alemania [Calor contra el cáncer: Hipertermia terapéutica, 2021]

El siguiente tipo de radiación que tenemos en el espectro electromagnético es el “**Infra - Red**” o **Infrarrojo**. Nos encontramos con frecuencias en un rango comprendido entre los 430THz hasta los 300GHz. Este tipo de radiación tiene varias aplicaciones en el campo de la medicina, como es la espectrometría de infrarrojo cercana (NIRS), donde se utiliza la longitud de onda producida por los distintos grupos funcionales que encontramos en los tejidos de esta radiación, la cual está comprendida entre los 7000 y los 1000 nanómetros.

La siguiente radiación que encontramos en el espectro es la propia **Luz Visible**, donde nos encontramos con longitudes de onda comprendidas entre los 400 y 700 nanómetros. Las aplicaciones de este tipo de emisión en el ámbito médico las encontramos en las endoscopias, las cuales nos permiten observar el interior del organismo del paciente, siendo utilizadas principalmente para el diagnóstico de enfermedades en el intestino, esófago y estómago; incluyendo tanto úlceras como tumores. Otra aplicación que es interesante comentar es la llamada “Blue Light Jaundice Treatment”, un tratamiento diseñado para la ictericia de un recién nacido que se manifiesta cuando este sufre una decoloración amarilla en sus ojos y en su piel debido a que su sangre tiene un exceso de bilirrubina, tratándose de un pigmento de color amarillo que se encuentra en los glóbulos rojos. A partir de un haz azul de luz, llamado “Bili Lights”, se elimina el exceso de bilirrubina que se expulsa en forma de orina.



Figura 8: Imagen de un recién nacido expuesto a las “Bili Lights”, cuya exposición suele durar entre 1 y 2 días [Albert, 2022]

Por último, dentro de las radiaciones no ionizantes tenemos algunos tipos de **Radiación Ultravioleta (UV)**, tratándose de la principal fuente de energía solar cuyas longitudes de onda varían entre los 10 y los 400 nanómetros. Su aplicación más conocida en la medicina y que muchos nos hemos sometido a ella, es en el dentista, debido a que las ondas de la luz ultravioleta generan radicales libres que activan la catálisis y aceleran el proceso de polimerización de la resina dental. Tienen más aplicaciones como es el tratamiento de la psoriasis, donde las células de la piel crecen más rápido de lo normal, y mediante la emisión de luz UV se produce un retardo en el crecimiento de las células.

Una vez reflejadas las posibles aplicaciones que tienen también las radiaciones no ionizantes en la medicina, nos centraremos a partir de ahora en las ionizantes, profundizando en los tipos que existen, los efectos biológicos que estas pueden llegar a tener y las bases de los Métodos de Monte Carlo que se utilizan para calcular la distribución de la dosis de radiación ionizante que es absorbida por el paciente.

### 8.1. Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes

Si nos centramos en lo que sucede cuando estas radiaciones ionizantes penetran a través de una célula viva, estas depositarán tal energía que se comenzará a generar la formación de iones y radicales libres que no sólo rompen los enlaces químicos, sino que además, dicha célula sufrirá daños debido a que experimentará variaciones moleculares [INSST, 2020]. Cuando una célula es expuesta a radiaciones ionizantes, el principal punto biológico de lesión de mayor importancia es el ADN, debido a que es aquel que se encarga de las principales funciones celulares tales como controlar el metabolismo de dicha célula y almacenar toda la información genética, de forma que, cuando las moléculas que forman el ADN no son reparadas, el daño que haya causado la radiación ionizante se manifestará en forma de mutaciones, produciéndose una modificación estructural o numérica de los cromosomas que forman dicha célula, cuyos efectos pueden aparecer de forma inmediata, como consecuencia de la interacción entre la radiación y la macromolécula, o bien con el paso del tiempo, debido a la interacción entre la radiación y moléculas intermedias. Principalmente depende de la dosis recibida por el individuo [Puerta-Ortiz & Morales-Aramburo, 2020].

## 8.2. Objetivos y etapas de la Radioterapia

Tras esta breve introducción a las radiaciones ionizantes continuaremos centrándonos en el concepto principal que abarca el tema de este trabajo, la radioterapia, también expresada con las siglas RT.

La radioterapia (RT) consiste en ionizar los átomos localizados en el ADN y en otras zonas determinadas del organismo donde encontramos células creando lo que se denomina “Reactive Oxygen Species” (ROS) y otros radicales libres altamente radiactivos, los cuales se encargan de dañar la célula cancerígena que se pretende eliminar debido a su gran toxicidad.

En esta disciplina diferenciamos dos modalidades distintas, en las cuales se indagará en mayor profundidad a lo largo del capítulo 8 de este trabajo:

- **La radioterapia interna** o también denominada braquiterapia, donde se coloca la fuente de radiación en contacto con el propio paciente o bien en el interior de su organismo, de forma que la distancia entre la fuente y el tumor sea mínima. En este tipo de radioterapia, esta fuente de radiación es un radionúclido [Herranz Muelas, 2018].
- **La radioterapia externa** o también denominada teleterapia, en este caso se coloca la fuente de radiación a una determinada distancia del paciente de forma que, a partir de un haz de radiación externo que es generado y emitido por un acelerador lineal, se irradia el tumor. La significativa ventaja de este tipo de terapia es su gran precisión [Herranz Muelas, 2018].

En primer lugar, cabe remarcar que los tratamientos radioterápicos consisten en llegar a obtener una distribución uniforme de la dosis absorbida en el volumen que pretendemos tratar, es decir, en el tumor; y la menor dosis posible en los tejidos sanos que hay alrededor de dicho tumor.

Respecto los distintos tipos de tratamiento en el que se hace uso de esta disciplina, nos encontramos con los siguientes [sefm, 2018]:

- Tratamientos para enfermedades malignas, donde el objetivo principal es eliminar el mayor número de células tumorales posible, de forma que llegue a conseguirse el control del tumor local de forma permanente.
- Tratamientos para los cuidados paliativos de enfermedades malignas, cuyo objetivo es llegar a disminuir los síntomas que experimenta el paciente debido a la enfermedad.
- Tratamientos para enfermedades no malignas, donde se pueden tratar todos los tejidos afectados por la enfermedad.

A continuación, se expondrán las distintas etapas en las que se divide el proceso radioterápico, en donde el paciente es atendido por distintos profesionales, estando implicados en todas ellas un médico oncólogo radioterapeuta, un técnico de radioterapia y un radiofísico hospitalario, de forma que habrá una mayor claridad a la hora de comprender las distintas técnicas que se utilizan en RT:

En primer lugar, se lleva a cabo una “Definición Clínica Completa”, en donde se establecen todos los datos necesarios sobre el tumor, como son su localización, su morfología o su extensión [sefm, 2018]. Tras esta primera etapa se decide, a partir de dicha definición clínica, el tipo de técnica a la que se someterá el paciente, llevando a cabo la prescripción del tratamiento y valorando cuál será la más indicada para eliminar el tumor. Una vez pasadas las etapas

anteriores, se procede a la planificación del tratamiento a través de una simulación. Para ello, se debe seguir los siguientes pasos:

1. Se comienza definiendo el lugar donde debe colocarse el paciente, de forma que esté completamente inmovilizado para así poder aplicarle posteriormente la dosis de radiación. Para conseguirlo se crea un sistema de coordenadas para el paciente y se fijan las marcas de referencia.
2. Los datos del paciente obtenidos a partir de un sistema de imagen, como pueden ser la tomografía computarizada o la resonancia magnética, son introducidos en el sistema de planificación.
3. A partir de las imágenes tomadas y de la simulación, se registran de forma geométrica todos los datos obtenidos, lo que permitirá ir definiendo los distintos contornos llegando a generar así la representación del volumen del tumor en tres dimensiones.
4. Lo siguiente será realizar una prescripción en donde se refleje la dosis absorbida por el paciente y establecer cuáles son los límites de dicha dosis para aquellos órganos de riesgo.
5. El siguiente paso es fundamental ya que se define el tipo de técnica que se empleará para tratar al paciente. Para ello, se determinará la posición de la fuente de radiación, y después se lleva a cabo la "Beams's Eye View"(BEV), donde se estudia el punto de vista del haz. Tras esto, se lleva a cabo un diseño a partir de bloques o filtros de la forma de los campos.
6. Una de las etapas más importantes es calcular la dosis absorbida. Para conseguirlo, deberá elegirse el método y el algoritmo que se vaya a utilizar para posteriormente calcular la cantidad de dosis absorbida por el paciente. Debido a la importancia de este punto, en el siguiente apartado de este capítulo, profundizaremos en los métodos más utilizados a la hora de calcular la distribución de dosis absorbida, también conocidos como los Métodos de Monte Carlo.
7. Por último, se realiza una evaluación e implementación del plan diseñado para el paciente, donde tras revisar toda la planificación será necesario llevar a cabo una verificación de las condiciones de radiación previstas.

### **8.3. Métodos de Monte Carlo para el cálculo de la dosis absorbida**

En la radioterapia, antes de comenzar a aplicar el tratamiento correspondiente al paciente, es estrictamente necesario llevar a cabo la optimización de la dosis absorbida en su organismo para así poder valorar su validez y los efectos que este puede llegar a tener al producirse la interacción entre el haz de radiación y el tumor que queremos eliminar.

Como se ha señalado previamente, existen varios métodos para calcular la distribución de la dosis absorbida, diferenciando aquellos con un enfoque determinístico, donde a partir de un sistema acoplado de ecuaciones lineales conocidas como Leyes de Boltzman se describe el transporte de la partícula en el organismo del paciente, sin embargo, en este trabajo nos centraremos en los métodos más utilizados en la práctica debido a su exactitud, tanto para el cálculo de dosis absorbida como para la reproducción de fenómenos de geometría compleja, siendo conocidos además por ser los mejores en reproducir la retrodispersión en aquellos materiales que cuentan con un número atómico alto, como pueden ser los huesos, los cuales son denominados Métodos de Monte Carlo (MC).



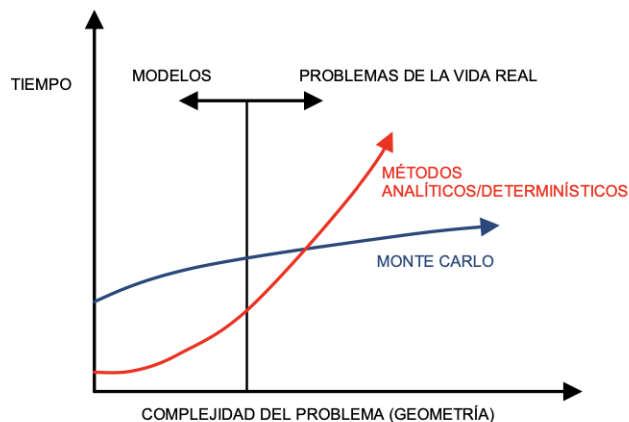


Figura 9: Representación de la comparación entre los métodos determinísticos frente a los métodos de Monte Carlo [Jenne Juste, 2011]

En esta figura podemos ver con una gran claridad que, a medida que aumentamos la complejidad del problema a tratar, como podría ser en el caso de la radioterapia, aumentando el número de las variables que están involucradas, si utilizamos los métodos de Monte Carlo obtenemos unos resultados mucho más favorables respecto al tiempo de cálculo que con los métodos determinísticos.

Fue en el año 1940 cuando John Von Neumann, junto con Stanislaw Ulam, inventan los conocidos Métodos o Simulaciones de Monte Carlo, cuyo nombre hace referencia a la capital del azar, el Casino de Monte Carlo en Mónaco. Estos dos matemáticos aplicaron este método de simulación aleatoria al ámbito experimental de armas nucleares, pues en aquellos años se encontraban en los inicios de la Segunda Guerra Mundial.

La primera vez que se aplicó el método de Monte Carlo en la radioterapia fue en el año 1954 por Spencer [Spencer, 1954], quien realizó un estudio de los efectos de la polarización múltiple. Siendo el primer artículo en donde se comienza a dar importancia al uso de estos métodos en la radioterapia publicado en el año 1968, en la revista científica “Physics in Medicine and Biology”, escrita por R.E Bentley, J.C Jones y S.C Lillicrap, quienes aplicaron los métodos de Monte Carlo para estudiar la respuesta de un detector de NaI que fue utilizado para medir el espectro de un haz de fotones, denominada dicha radiación como “bremsstrahlung”, o radiación de frenado [Bentley et al., 1967]. Entre el año 1968 y los 2000, se produjo un notable aumento de las publicaciones en donde se trataba el uso de este método con fines médicos. Esto se debió a la rápida presencia que comenzaron a tener los ordenadores durante los últimos años, lo que trajo consigo un gran número de softwares que ofrecían distintas herramientas.

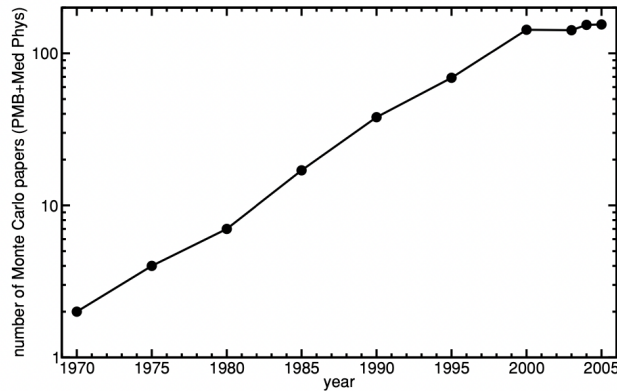


Figura 10: Representación del ascenso del número de publicaciones relacionadas con el Método de Monte Carlo en la medicina en una de las grandes revistas científicas de física médica “Physics in Medicine and Biology” [Andreo, 1991]

Los Métodos de Monte Carlo se tratan de unos métodos de simulación estadística, esto quiere decir que pueden ser aplicados en todos aquellos problemas cuya naturaleza sea probabilística, como puede ser el transporte de radiación o bien para problemas en los que, a partir de un determinado análisis se llega a un problema probabilístico, como pueden ser algunos casos de ecuaciones diferenciales. Esto nos permite reducir considerablemente la incertidumbre probabilística de dicho problema.

Este tipo de métodos, a la hora de aplicarlos en la radioterapia para simular el transporte de la radiación, van a generar las distintas trayectorias de las partículas de forma individual, mediante números aleatorios obtenidos a partir de una distribución de probabilidad que se determina gracias al comportamiento de cada partícula, para así poder muestrear los procesos que se están produciendo. Todos los datos que se vayan obteniendo de estos procesos físicos quedan registrados en un código, lo que permite al usuario realizar una simulación de lo que ocurre en la realidad, de forma que nos aportan una información mucho más detallada de la dosis que recibe el paciente.

Estos métodos son mucho más extensos a la hora de compararlos con el resto de sistemas tradicionales utilizados en los hospitales para llevar a cabo el plan de tratamiento de cáncer, pues para realizar la simulación de lo que se denomina la “historia” de la partícula, es decir, su trayectoria, se deben tener en cuenta una serie de factores, los cuales son las características del medio en el que incide, el tipo de partícula con la que se trabaja, la posición y energía que posee dicha partícula desde el momento inicial, el ángulo con el que incide, y por último, como se ha comentado antes, una selección aleatoria de los distintos fenómenos físicos que la partícula puede experimentar en función de la distribución de probabilidad que se le asigne a cada uno de esos fenómenos.

Los llamados códigos de Monte Carlo fueron desarrollados en el ámbito de la radioterapia en el año 1960 para llevar a cabo una simulación del transporte de la radiación en distintos medios, siendo el usuario capaz de modificar las fuentes y las geometrías. Estos códigos son denominados códigos de Monte Carlo de propósito general, y se diferencian 4 tipos: “ETRAN”, “EGS”, “GEANT4” y “PENELOPE”, los cuales han tenido un papel importante tanto en el campo de la radioterapia como en la medicina nuclear, y cuya principal diferencia está en el procedimiento para estudiar el transporte electrónico y en cómo maneja las distintas interfaces existentes entre los materiales [sefm, 2018].

A continuación, se explicará brevemente en qué consiste cada uno de los códigos de forma que sea posible ver en qué se diferencian entre ellos:

- **“ETRAN” o ElectronTRANsport**, se trata del primer código de Monte Carlo de propósito general que se creó para llevar a cabo la simulación del transporte de fotones y electrones a través de geometrías sencillas [Seltzer, 1991]. Su grado de validez, es decir, el grado de confianza que podemos depositar en que la simulación corresponde a la realidad, se encuentra en un rango de 1 keV y 100 GeV [Herranz Muelas, 2018].
- **“EGS” o Electron Gamma Shower**, cuyo rango de validez se encuentra entre los 1 keV y 10 GeV, consiste en una simulación del transporte de fotones, electrones y positrones en donde sólo se tienen en cuenta las interacciones electromagnéticas [Herranz Muelas, 2018].
- **“GEANT4” o Geometry ANd Tracking**, se trata de un código con la capacidad de llevar a cabo una simulación del transporte de cualquier tipo de partículas. Una de sus características de mayor importancia es que es capaz de reproducir geometrías complejas, y además de en física médica, también tiene aplicaciones en el otro campo de la física de altas energías. Es interesante comentar que es un código accesible a todo el público, y para el que es necesario el uso del lenguaje C++. Su rango de validez en energía en este caso se encuentra entre los 250 eV y 10 TeV [Agostinelli et al, 2002].
- **“PENELOPE” o PENetration and EnergyLoss of Positrons and Electrons**, consiste en un código capaz de simular el transporte de fotones, electrones y positrones, cuyo rango de validez es realmente elevado, encontrándose entre 50 eV y 1 GeV, por ello, tiene un importante papel en la física médica [Herranz Muelas, 2018].

Por lo que la llamada simulación de Monte Carlo se trata una técnica capaz de reproducir las trayectorias de cada una de las partículas a partir de las leyes de la física, conociendo parámetros como las secciones eficaces de absorción y dispersión, las energías o los ángulos de dispersión. Combina conceptos estadísticos como es el muestreo aleatorio, con la generación de los números pseudo-aleatorios y con la automatización de los distintos cálculos [Jeanne Juste, 2011]. De forma que esta simulación se puede aplicar a cualquier ámbito científico en donde se nos presente un problema de comportamiento aleatorio o estocástico, es decir, impredecible.

Respecto a los números aleatorios que hemos comentado previamente, estos se obtienen a partir de la distribución de probabilidad que nos describe el comportamiento que tiene cada una de las partículas. Como se ha señalado, la simulación consiste en realizar un gran número de historias de la partícula, es decir, distintas trayectorias que esta puede tomar, con esto conseguiremos que la precisión del valor promedio sea mucho más alta [Jeanne Juste, 2011].

Para finalizar este apartado y entenderlo con una mayor claridad, concluimos que, cuando trabajamos con una determinada partícula, esta tiene numerosas formas de interactuar con la materia, por lo que pueden existir distintos resultados. De forma que si asociamos una determinada probabilidad a cada uno de los posibles casos que podemos llegar a tener, a partir del uso de un número aleatorio, como puede ser el resultado que obtenemos tras tirar en una ruleta en el casino; y por último, estableciendo una relación entre el conjunto de números que tengamos con todos los casos posibles que se pueden dar lugar, podremos llegar a la conclusión que la interacción que se va a dar en la realidad es una concreta. De esta forma, se van a recurrir a todos los números aleatorios que sean necesarios y se seguirá la trayectoria de dicha partícula y aquellas partículas secundarias que se hayan ido generando debido a las

distintas interacciones que hayan tenido lugar, hasta que se produzca su absorción o bien se salga fuera del volumen que nos interesa estudiar en la simulación [Jeanne Juste, 2011]. Por lo que, cuantas más veces repitamos el proceso que simule la historia de la partícula, nos aproximaremos mucho más a lo que ocurrirá en la realidad, cuando se aplique una dosis determinada al paciente. Sabremos que hemos alcanzado un valor estable cuando tanto la media aritmética como la varianza de los valores que vayamos obteniendo en la simulación se estabilicen [José Miguel Castillo, 2016].

En el siguiente apartado, veremos cómo se lleva a cabo la simulación para los distintos tipos de partículas con el que se trabaja.

## 9. Capítulo 5: TÉCNICAS EN LA RADIOTERAPIA

En este capítulo nos centraremos en uno de los objetivos principales de este trabajo de fin de grado, llegar a comprender las bases del funcionamiento de las distintas técnicas de mayor importancia en el ámbito de la radioterapia. En primer lugar, se profundizará en las llamadas técnicas externas que, como se señaló en el apartado 7.2 en donde tratábamos los objetivos y las etapas de la radioterapia, la fuente de radiación se encuentra a una determinada distancia del paciente. En segundo lugar, se continuará profundizando en la radioterapia interna, donde dicha fuente se encuentra en contacto con él. Antes de comenzar a profundizar en ellas cabe señalar que la terapia a partir del uso de radiación, a la hora de tratar un cáncer, es uno de los tres grandes métodos utilizados en la lucha contra esta enfermedad, siendo un porcentaje comprendido entre el 65 % y el 75 % de pacientes que necesitan ser sometidos a este tipo de terapia [High-Brightness Electron Beam-Based Accurate Radiation Therapy Method and System, 2019].

### 9.1. Radioterapia externa o Teleterapia

La radioterapia externa o teleterapia es el tipo de radioterapia más utilizado a la hora de llevar a cabo un tratamiento contra el cáncer, siendo un 60 % de los pacientes que lo padecen sometidos a esta terapia, ya que a partir de su tecnología nos permite aplicar la radiación en el tumor del paciente de una forma muy precisa, siendo capaz de enfocar el haz de radiación en el lugar exacto que se pretende tratar, limitando los efectos dañinos que puede llegar a tener sobre el resto de tejidos sanos que se encuentran a su alrededor [Agostinelli et al., 2003].

Durante el tratamiento el paciente no se queda hospitalizado, sino que suele someterse a la radiación externa de lunes a viernes desde unas 5 hasta las 8 semanas, debido a que la dosis total a la que se somete suele ser dividida en dosis más pequeñas a las que se les denomina fracciones, dejando el margen del fin de semana para que las células sanas que se hayan visto afectadas puedan recuperarse. No obstante, cabe remarcar que la cantidad de dosis total que se vaya a aplicar y el número de sesiones del tratamiento siempre dependerán de los siguientes factores:

- El tipo de cáncer que vayamos a tratar.
- El tamaño y la localización del tumor.
- El estado de salud del paciente, ya que se deben tener en cuenta todas patologías que este pueda tener, y si además está sometido a otro tipo de tratamiento.

En la radioterapia con rayo externo nos encontramos con tres tipos de técnicas: la radioterapia a partir de un haz de fotones, la radioterapia a partir de un haz de partículas, donde

diferenciamos entre la protonterapia y terapia a partir de la captura de neutrones por Boro (BNCT), siendo esta última una técnica muy poco desarrollada por lo que no se tratará en este trabajo, y por último, la radioterapia a partir de un haz de electrones (TSEBT).

### 9.1.1. Radioterapia a partir de un haz de fotones

Se trata de una técnica radioterapéutica en donde un haz de Rayos X o bien Rayos Gamma es emitido por un acelerador lineal, también denominado LINAC, en forma de onda de energía, siendo los rayos de fotones introducidos en el paciente hasta llegar a alcanzar el tumor, sin embargo, su principal desventaja es el hecho de que dañan los tejidos que se encuentran alrededor de él.

El primer acelerador lineal clínico o LINAC fue instalado en junio del año 1952 en la unidad radioterapéutica “Medical Research Council” (MRC) del Hospital Hammersmith, en la ciudad de Londres [Thwaites & Tuohy, 2006]. Tras varios ensayos, el 7 de septiembre de 1953 se utilizó por primera vez un acelerador lineal fabricado en Standford para el tratamiento contra el cáncer, siendo el primer paciente un niño de dos años, el cual padecía de un retinoblastoma y quien sobrevivió con la visión totalmente intacta durante el resto de su vida.

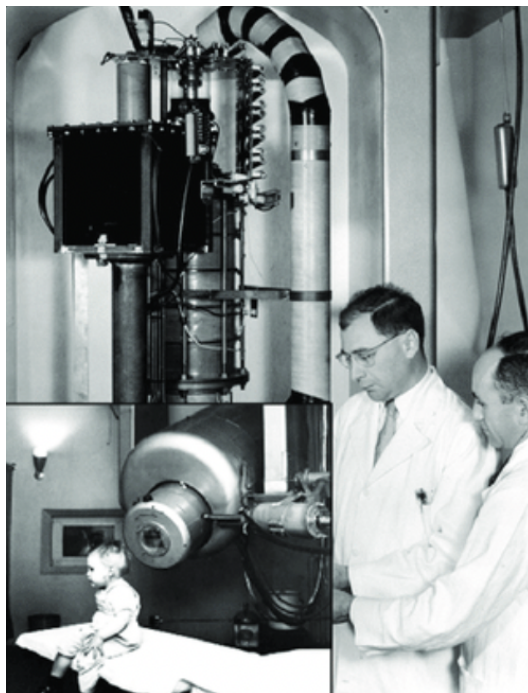


Figura 11: Imagen de un niño de dos años que padecía retinoblastoma, el primer paciente en someterse a un tratamiento radioterapéutico a partir del uso del LINAC [Huh & Kim, 2020]

El funcionamiento de un acelerador lineal se basa en una tecnología a partir de microondas, utilizada para acelerar los electrones que se encuentran en una cierta región del acelerador a la que se le denomina guía de ondas, permitiendo que estos electrones choquen con una superficie de metal a la que se llama objetivo, lo que provocará la formación de haces de partículas de alta energía, a los que conocemos como fotones o Rayos X. A medida que los rayos van saliendo del dispositivo son moldeados para adquirir la forma del tumor que se pretende eliminar y la corriente es dirigida hacia dicho tumor tras salir por una parte del sistema denominado “gantry” [Sawkey et al., 2020].

La base de esta técnica es un sistema generador de Rayos X formado por un “gantry” o pórtico, como se acaba de mencionar, el cual está formado por un tubo de Rayos X, varios colimadores y detectores, con una gran apertura en donde se posiciona al paciente que tiene la capacidad de rotar de forma que el usuario pueda controlarlo. Su respectivo eje de rotación está configurado de tal manera que pueda desplazarse a lo largo del paciente durante el tiempo de exposición a la radiación fotónica. La dosis de dicha radiación de Rayos X a la que suelen ser sometidos se encuentra en un rango comprendido desde los 40 Gy/s hasta los 1000 Gy/s, dentro de lo que se denomina ventana de entrega del tratamiento.

En la actualidad, un acelerador lineal moderno está compuesto por la siguiente serie de componentes, los cuales diferenciamos entre componentes internos y componentes externos:

En los componentes internos nos encontramos con [Oncology Medical Physics LLC, 2021]:

- Una guía de microondas y su respectivo acelerador que, como se ha comentado previamente, nos permite acelerar la corriente de electrones a energías más altas. La guía se trata de un canal formado por un gas aislante, el cual suele ser el hexafluoruro de azufre ( $\text{SF}_6$ ), para evitar el arco eléctrico, que se trata de una descarga eléctrica generada entre dos electrodos que están sometidos a una diferencia de potencial y se encuentran en una atmósfera gaseosa. Esta guía de microondas se encarga de dirigir las ondas desde el magnetrón o klistrón hasta su acelerador.
- Un circulador, el cual se trata de un dispositivo que se encuentra en el interior de la guía de ondas que se utiliza para evitar que la energía de la onda vuelva hacia atrás al magnetrón o klystron.
- Un “bending magnet” o imán desviador, que se trata de una lente magnética cuya función es enfocar y dirigir la corriente hasta el objetivo. El ángulo de desviación tiende a variar, sin embargo, siempre tiende a ser de  $90^\circ$ ,  $112.5^\circ$  o bien de  $270^\circ$ .
- Un sistema de refrigeración, debido a que es esencial que se mantenga la temperatura durante su funcionamiento para que el proceso de producción de energía sea eficiente.
- Una pistola o cañón de electrones, donde se generan los electrones que posteriormente son acelerados por la guía de microondas. Este dispositivo consiste en un filamento calentado a una temperatura comprendida entre los  $800^\circ\text{C}$  y los  $1000^\circ\text{C}$ , que produce una nube de electrones.
- Interruptor o seleccionador de energía, el cual se encuentra en el interior del imán desviador y cuya función es reducir el rango de corriente permitido que incide en el objetivo.
- Un magnetrón o klistrón, que se trata de una válvula de vacío de electrones en donde se establece la velocidad inicial que estos adquieren.
- Un cabezal de tratamiento, que contiene los componentes necesarios para producir y configurar la corriente de electrones.

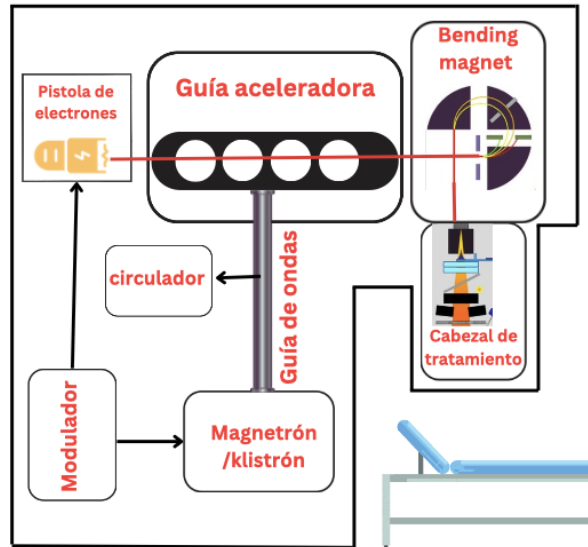


Figura 12: Representación esquemática de los componentes internos que forman un acelerador lineal LINAC [Diseño propio]

Por otra parte, los componentes internos que forman un acelerador lineal son [Oncology Medical Physics LLC, 2021]:

- Una mesa de tratamiento, lugar donde se posiciona al paciente durante el tratamiento, capaces de moverse a lo largo de los distintos ejes de coordenadas.
- Un “Electronic Portal Imaging Device” (EPID), cuya función es generar una imagen a partir de una corriente de megavoltaje.
- Un “gantry” o pórtico, en el cuál se ha mencionado previamente, se encuentra el linac o bien está conectado a él para aplicar el tratamiento desde distintos ángulos, pues es rotable.
- Un sistema de imagen de kilovoltaje, que se trata de sistema de generación de Rayos X además de ser un dispositivo capaz de realizar imágenes electrónicas.

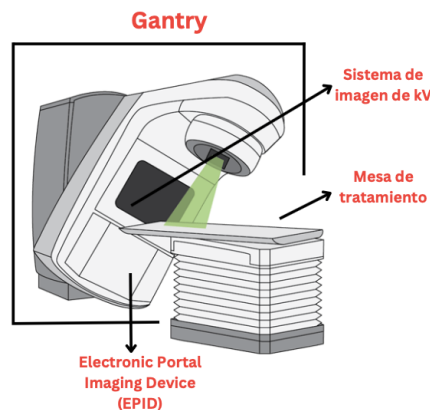


Figura 13: Representación esquemática de los componentes externos que forman un acelerador lineal LINAC [Adaptada de Cancer Canadian Society]

El principal reto al que se enfrentan las técnicas radioterapéuticas hoy en día es minimizar los efectos dañinos que el tratamiento pueda llegar a tener sobre el paciente, pues su organismo puede sufrir respuestas biológicas como la inflamación de los tejidos debido a la concentración de líquidos que conlleva a la generación de un edema, el “encogimiento” del tumor, reduciendo su tamaño hasta un 20 %, o incluso suele darse el caso de que algunas cavidades corporales se llenen de aire, acumulando un gran porcentaje de mucosa. En la actualidad se están llevando a cabo monitores que permiten detectar cualquier desviación del haz de radiación con una gran eficiencia, de forma que se pueda controlar con exactitud tanto la dosis que recibe el paciente como las variaciones de dosis que provocan cambios morfológicos o anatómicos de forma estática o dinámica [Ribeiro Da Fonte et al., 2010].

Una vez tratado el funcionamiento de un LINAC y mencionados sus respectivos componentes, podemos proseguir profundizando en los modelos de generación de Rayos X que nos podemos encontrar a lo hora de tratar a un paciente.

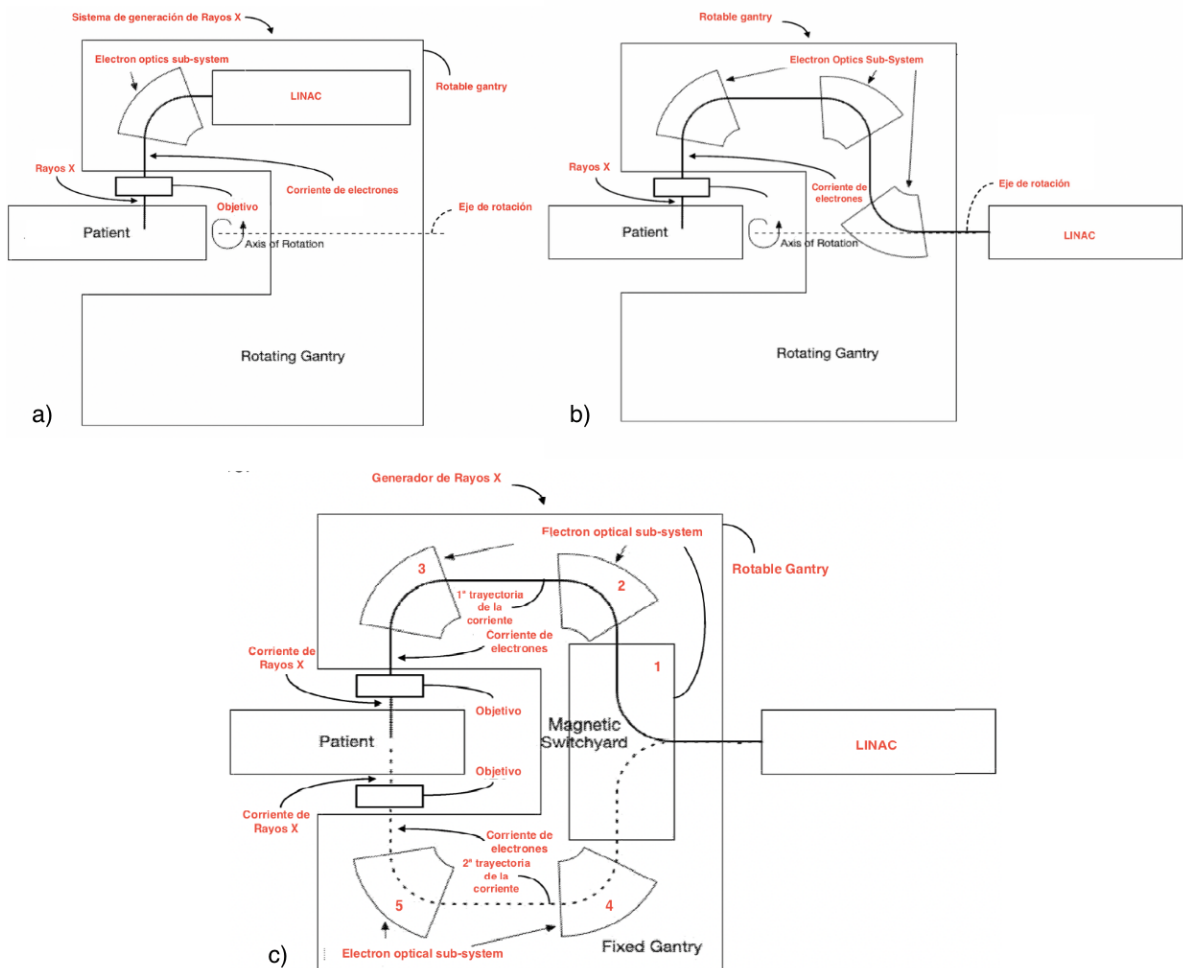


Figura 14: a) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal. b) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal que se encuentra en el exterior. c) Representación esquemática del sistema de generación de Rayos X formado por un acelerador linal en su exterior y un “fixed gantry” [Adaptada de Agostinelli et al., 2003]



En estas tres figuras podemos observar los distintos ejemplos ilustrativos del montaje de un sistema de generación de Rayos X. En la figura **a**, nos encontramos con el sistema más simple de generación de Rayos X compuesto por un acelerador lineal o LINAC cuya función es generar una corriente de electrones. Dicho sistema está formado por el denominado previamente “rotable gantry” o pórtico rotativo, con su respectivo eje de rotación. En el esquema se puede observar que el LINAC está posicionado sobre la parte del gantry que se puede rotar, donde también nos encontramos con un “electron optics sub-system”, que se trata de un sistema óptico formado por un imán cuya función es dirigir la corriente de electrones desde el acelerador lineal hasta el objetivo, que encontramos señalado en la propia figura.

Por otra parte, tenemos la figura **b**, donde nos encontramos con otro tipo de montaje posible, siendo una representación muy parecida al esquema de la figura a, sin embargo, se diferencian en que en esta última el acelerador lineal se encuentra fuera del “rotable gantry”, el sistema óptico electrónico está montado en la parte rotable del gantry, y por último, el acelerador lineal opera de forma conjunta con el sistema óptico electrónico gracias a un sistema rotatorio de vacío. En la figura podemos observar que el sistema óptico electrónico consta de tres focos o imanes, configurados de tal forma que puedan dirigir la corriente de electrones originada en el acelerador lineal, siendo el que se encuentra a la derecha del esquema el encargado de controlar la corriente que sale del LINAC, el imán en la parte central se encarga de desviar la corriente que pasa por el imán anterior, y por último, el imán de la izquierda está configurado para dirigir la corriente hasta el objetivo, para llegar después al paciente como fotones.

Por último, tenemos la figura **c**, la cual se trata de un montaje mucho más complejo. Se trata de un sistema de generación de Rayos X formado por un “fixed gantry”. Al igual que en la figura b, nos encontramos con que el acelerador lineal se encuentra en el exterior del gantry, y el sistema óptico electrónico formado por distintos focos o imanes que se encuentran en el interior o en contacto con el gantry. En este caso, el sistema de imanes configurado para dirigir la corriente electrónica desde el LINAC hasta el objetivo consta de varias direcciones secundarias, esto significa que, la corriente puede seguir más de un solo camino. A la hora de realizar el tratamiento, esto nos permite orientar la corriente a distintas posiciones alrededor del paciente.

### **9.1.2. Radioterapia a partir de un haz de protones**

La radioterapia a partir de un de protones o prototerapia se trata de una técnica que forma parte de la denominada hadronterapia, la cual se basa en el uso de protones o neutrones, que se tratan de partículas que forman el núcleo del átomo, para llevar a cabo un tratamiento.

Fue Robert Wilson, un físico de Estados Unidos, quien en el año 1946 introdujo el uso de protones para intervenir en la lucha contra el cáncer, ya que en todos aquellos años atrás, se habían utilizado únicamente para fines relacionados con la investigación. Fue en el año 1954, un año más tarde del comienzo del uso de los aceleradores lineales en los hospitales, cuando comenzaron a realizarse los primeros tratamientos de hadronterapia, en el Lawrence Berkley Laboratory, en el estado de California, y tres años más tarde, en 1957, en Suiza. Esta técnica continúa expandiéndose poco a poco debido a que el número de centros en donde se pueden encontrar es limitado.

A partir de la década de los 90, los centros dedicados a la investigación en distintas localizaciones mundiales, como CHIBA en Japón, Darmstadt en Alemania y distintos centros en EEUU, comenzaron a desarrollar la aplicación de nuevos tipos de aceleradores de partículas distintos a los LINAC con fines radioterapéuticos, conocidos como los ciclotrones o los sin-

crotones, lo que permitió no sólo aumentar el control sobre la dosis que se deposita en el tumor, sino también un factor de gran importancia que es el hacer accesible la protonterapia a un mayor número de pacientes.



Figura 15: Imagen del primer paciente sometido a un tratamiento de protonterapia, en el Lawrence Berkley Laboratory en el año 1954 [Morel, 2014]

En la actualidad, el desarrollo de esta técnica es cada vez mayor debido a las nuevas tecnologías y además, en el caso de España, el gobierno está proponiendo nuevos proyectos para llegar a construir nuevos equipos de protonterapia, un ejemplo de ello sería la noticia de que la Fundación Amancio Ortega donará 10 equipos de protonterapia a 8 provincias españolas, tras su donación de 280 millones de euros. Hoy en día, contamos con dos centros en España donde podemos encontrar equipos de protonterapia, uno en el Hospital de Quirón y otro en la Clínica de la Universidad de Navarra, ambos en la ciudad de Madrid.

La protonterapia es la técnica utilizada en el campo de la radioterapia más moderna a día de hoy. En este caso, los rayos de protones son unidades independientes de energía que son emitidos por un acelerador de partículas, como pueden ser el ciclotrón o el sincrotrón, emitiendo la radiación como un flujo de partículas de alta energía. Su principal diferencia respecto al resto de técnicas es su capacidad de entregar al tumor una gran dosis de radiación produciendo el mínimo daño a los tejidos que se encuentran a su alrededor [Radioterapia con rayo externo]. Esto se debe a un fenómeno denominado “Bragg peak” o pico de Bragg, en el que una considerable parte de la energía del protón se va liberando a medida que este se detiene, de forma que en esta técnica se selecciona la energía inicial con la que parte el haz de protones, por lo que estos se puedan dirigir de forma que se detengan en el isocentro del objetivo, de manera que al incidir sobre el tejido la dosis que deposita es muy baja, mientras que cede gran parte de su energía a las células que se encuentren en el objetivo mencionado, siendo este el tumor del paciente.

Debido a ello, suele aplicarse esta técnica en aquellos pacientes que llevan mucho tiempo luchando contra el cáncer, pues sus tejidos se encuentran mucho más delicados y en especial, en el ámbito pediátrico, pues evitan en la mayor medida posible que el niño o niña pueda llegar a desarrollar otro cáncer o efectos dañinos a causa del tratamiento.

El uso de la protonterapia se justifica en los siguientes casos médicos:

- Tumores que se encuentren en zonas próximas al cráneo, añadiendo los cordomas y los condrosarcomas, que se tratan de dos tipos de cáncer de huesos, estando el primero

presente en la columna vertebral o bien en el cráneo, y el segundo mencionado, en el tejido blando próximo a los huesos.

- Tumores oculares, añadiendo los melanomas oculares, que se tratan de un tipo de cáncer que se presenta en las células que generan la melanina en el ojo.
- Tumores primarios o metásticos en la columna vertebral, en donde las células cancerígenas se disipan generando otros tumores en otras partes del cuerpo.
- Tumores en el ámbito pediátrico, principalmente aquellos que se encuentran en el Sistema Nervioso Central, o aquellos cercanos a órganos de riesgo, como pueden ser el corazón o los pulmones.
- En casos donde el paciente muestre un síndrome genético con un alto riesgo de toxicidad.

Antes de profundizar en el funcionamiento de la terapia a partir de un haz de protones, cabe llevar a cabo una breve explicación sobre los aceleradores de partículas utilizados en este tipo de técnica y sus principios de funcionamiento.

Como se ha señalado previamente, la base de la protonterapia está en el uso de un acelerador de partículas, siendo este la mayoría de la veces un ciclotrón o un sincrotrón.

El ciclotrón se trata de un tipo de acelerador de partículas en donde dichas partículas cargadas son aceleradas a lo largo de un camino en forma de espiral mediante el uso de fuerzas eléctricas y campos magnéticos. Estos dispositivos han sido desarrollados a lo largo de muchos años, siendo el primer ciclotrón construido por Ernest O. Lawrence, un químico nuclear, entre los años 1929 y 1930 en la Universidad de Berkeley, en California, con el que se le otorgó años más tarde el Premio Nobel de Física en 1939.

El funcionamiento de este sistema se basa en una corriente de partículas cargadas es acelerada a partir del uso de un potencial de altas frecuencias entre dos electrodos de metal dispuestos en una cámara de vacío. Esta corriente de partículas sigue una trayectoria en forma de espiral debida a la presencia de un campo magnético, pues actúa sobre ella la famosa fuerza de Lorentz, orientada perpendicularmente a su dirección de movimiento. Además, a medida que se va modificando la polaridad de los electrodos, las partículas cargadas son aceleradas aumentando el radio de la espiral que forma su trayectoria, de forma que cuando llegan al borde de la cámara de vacío, un pequeño voltaje del metal provoca la desviación del haz de partículas, incidiendo en el objetivo situado en el punto de salida de dicha cámara [Suthanthiran et al., 2021]. En la terapia a partir de un haz de protones, nos encontramos con el ciclotrón de protones, que utilizan energías comprendidas en un rango desde 70 MeV hasta los 150 MeV.

A continuación, nos encontramos con una representación esquemática de un ciclotrón compacto utilizado en protonterapia para tratar tumores malignos localizados en el cuello, cabeza, cráneo y ojos, siendo este último el caso que se presenta en la imagen.

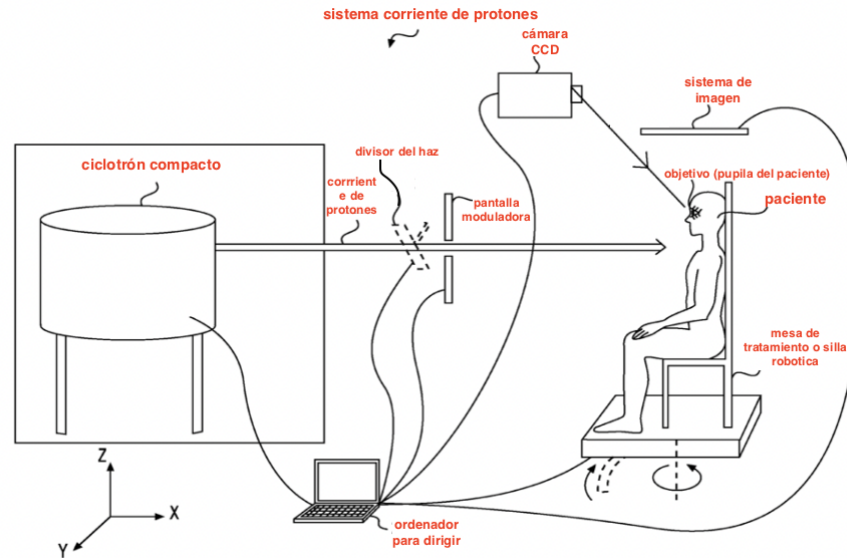


Figura 16: Imagen esquemática de la terapia a partir de un haz de protones haciendo uso de un ciclotrón compacto, para tratar cánceres en la parte superior del paciente [Adaptada de Suthanthiran et al., 2021]

Podemos observar que el sistema de generación de protones está compuesto por un ciclotrón compacto, desde el que sale una corriente de protones que es dirigida a un divisor de haz, el cual es capaz, como su nombre indica, de separar el haz en varios haces, estando el haz de protones principal situado delante de una pantalla que nos permite modular su intensidad en el momento previo de irradiar el tumor del paciente, el cual está situado sobre, en este caso una silla robótica, sin embargo, también puede colocarse sobre una mesa de tratamiento similar a la utilizada en la técnica a partir de un haz de fotones. También se puede observar, que dentro del sistema nos encontramos con un ordenador el cual tiene la función de controlar la intensidad del haz, para que la entrega de protones sea lo más eficiente posible. De hecho, el ordenador recibe además imágenes de la determinada área que se pretende tratar, a partir de un sistema de imagen, el cual puede ser un sistema de resonancia magnética (“MRI Scanner”), un sistema de tomografía por emisión de positrones (PET), o bien por tomografía computarizada (“CT Scanner”) [Suthanthiran et al., 2021].

Respecto a la duración del tratamiento, esta depende del tipo de cáncer que se trate, sin embargo, en todos ellos el paciente está sometido a tratamientos periódicos, en los que se irradia de forma continuada el tumor desde distintos ángulos. A pesar de las grandes ventajas que trae consigo esta técnica respecto las demás, una de sus dificultades de mayor importancia es la posición del paciente respecto de la bombilla del haz de protones, ya que requiere de mucha precisión y en caso de que esto no se cumpla, se expone al peligro de que sus células sanas sean dañadas [Mark et al., 1999].

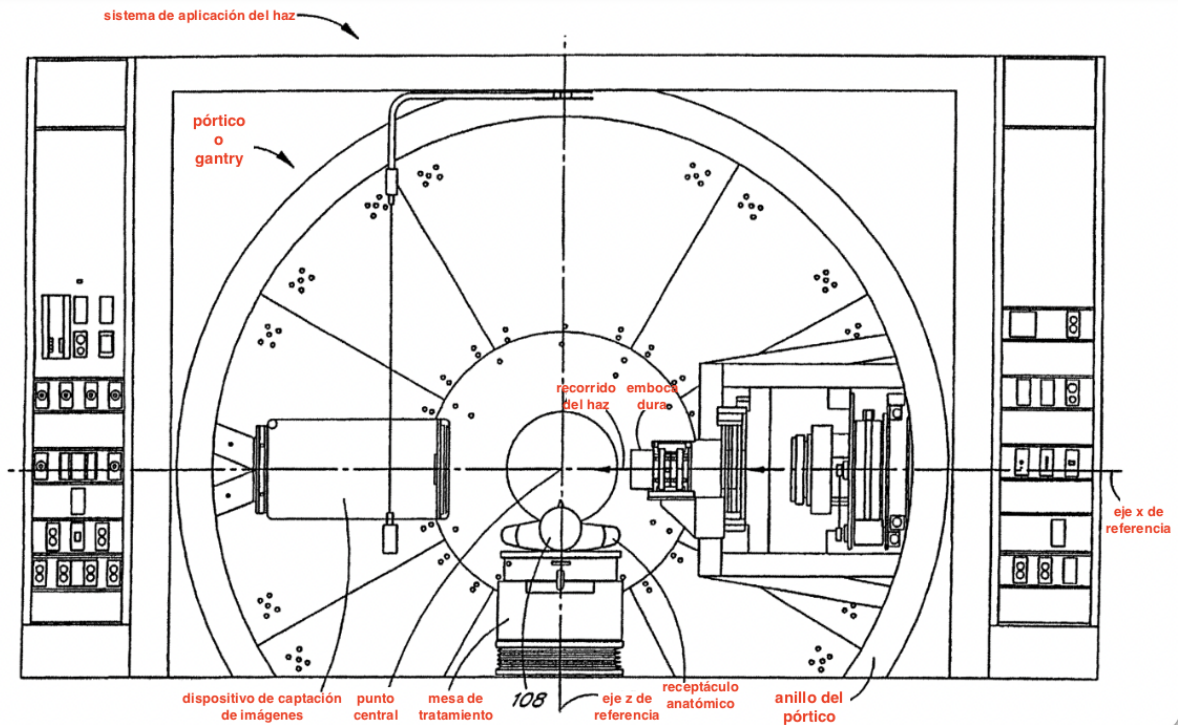


Figura 17: Representación esquemática de un equipo de protonterapia [Adaptada de Mark et al., 1999]

En esta figura podemos observar un sistema de protonterapia en donde encontramos incorporado un sistema de formación de imágenes. Este equipo está formado por un pórtico o gantry, como ocurría en la terapia a partir de un haz de fotones, que nos permite ir rotando alrededor de un punto central que se encuentra en la localización del paciente. Nos encontramos en la parte derecha del dicho paciente con una embocadura, por donde sale el haz de protones y en muchos casos suele presentarse montada sobre un anillo que permite ir girándola alrededor del mismo punto central señalado. El denominado dispositivo de captación de imágenes también se monta sobre dicho anillo de forma que, a medida que se van moviendo el anillo, el recorrido del haz siempre es una trayectoria recta desde la embocadura hasta dicho dispositivo, siempre pasando por el punto central. Por último, también nos encontramos en la parte inferior central de la imagen con el paciente situado en un receptáculo anatómico, que consiste en un dispositivo en el que se coloca al paciente [LAX, INGEMAR, 1997], y cuya función es actuar como soporte para poder orientarle en la posición deseada sobre una mesa del tratamiento, la cual se puede mover a lo largo del eje Z como ocurría con el tratamiento de Rayos X [Mark et al., 1999].

Los principales factores de esta técnica que están hoy en día en desarrollo son:

- Reducir los costes
- Desarrollar el gantry o pórtico isocéntrico, pues aporta grandes ventajas a la hora de someter a aplicar el tratamiento, pues permite una rotación de  $180^\circ$  o  $360^\circ$  manteniendo al paciente siempre en su posición, lo que proporciona un aumento en el número de puertas de entrada de los haces de protones de forma que la dosis que puedan recibir aquellos tejidos sanos disminuye considerablemente, consiguiendo un tratamiento con una mayor flexibilidad.

- Ajustar la intensidad por protones.
- Reducir lo máximo posible las incertidumbres en el momento en que incide el haz de protones en el organismo.

Una vez explicado el funcionamiento de esta técnica y los distintos componentes con los que cuenta, cabe profundizar en los dos tipos de sistemas que se utilizan para administrar la dosis, en donde diferenciamos entre los sistemas de dispersión pasiva y los sistemas de dispersión activa:

Los **sistemas de dispersión pasiva**, tienen la función permitir que el haz se distribuya sobre el volumen del tumor que se pretende tratar, de forma que están formados por colimadores, dispersores y compensadores. Debido a que es importante que en el ángulo necesario para llevar a cabo el tratamiento el flujo sea homogéneo, cumplen un papel importante los difusores, que consisten en unas placas metálicas y plásticas. Por otra parte, a partir de los moduladores se lleva a cabo la modulación de la profundidad que se requiere del haz de protones, produciéndose el ensanchamiento de “Bragg Peak”, previamente mencionado, donde se lleva a cabo la modulación energética. El papel de los colimadores es llevar a cabo la limitación del campo de irradiación en la dirección lateral y así de esta forma, se consigue irradiar únicamente la región en donde se encuentra el tumor [Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2021]. Por último, tenemos el compensador, el cual, a partir del uso de materiales absorbentes como plásticos o cera, se encarga de ir adaptando la profundidad con la que penetra cada uno de los rayos del haz de protones, consiguiendo maximizar la dosis depositada en el propio tumor.

A continuación, se muestra un esquema del mecanismo de este sistema:

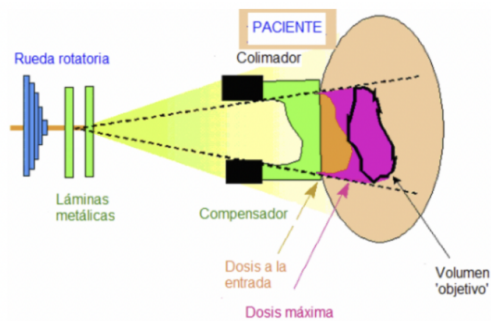


Figura 18: Representación esquemática del funcionamiento de un sistema pasivo de dispersión [Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2021]

Por otra parte, tenemos los **sistemas de dispersión activa**, en donde los protones cargados son dirigidos magnéticamente sobre la zona del tumor que se pretende tratar. En esta ocasión, el haz de protones es distribuido directamente sobre el propio paciente a partir del uso de campos magnéticos, generados por dipolos cuya función es desviar dicho haz, y cuadrupolos, cuya tarea es focalizarlo. Por otra parte, el rango del haz se va variando dinámicamente y una serie de imanes que escanean continua o intermitentemente el haz, desviándolo. De esta forma, se consigue que el tumor sea irradiado de una forma adecuada.

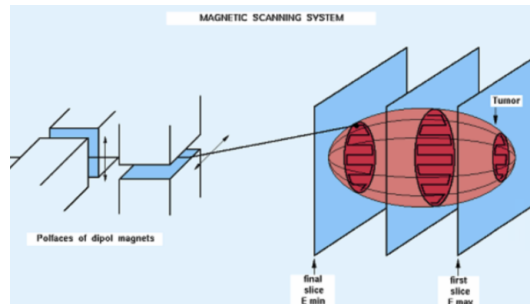


Figura 19: Representación esquemática del funcionamiento de un sistema activo de dispersión [Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2021]

En esta imagen podemos observar como el haz atraviesa una serie de imanes, siendo desviado y dirigido hacia el tumor. Se puede apreciar que dicho tumor está dividido en una serie de láminas cuya energía es constante, en cuyo interior están definidos unos pequeños volúmenes que reciben el nombre de voxeles, siendo cada uno irradiado por un haz de una intensidad previamente determinada y que cumplen un papel importante para que el escaneo se logre de manera positiva [Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2021].

En el siguiente capítulo se llevará a cabo una comparación de las distintas técnicas en las que se ha profundizado, señalando las ventajas y desventajas con las que se encuentran hoy en día en cada una, de forma que se podrá llegar a una mayor comprensión de la importancia y dificultades de este tipo de terapia.

### 9.1.3. Radioterapia a partir de un haz de electrones

Por último, tenemos la radioterapia a partir de un haz de electrones, una técnica capaz de actuar como las anteriores pues, por un lado, debido a que los rayos de electrones son unidades independientes de energía, son capaces de actuar como haces de partículas, sin embargo, también pueden llegar a convertirse en haces de fotones de manera que pueden ser emitidos tanto por un acelerador lineal como por un acelerador de partículas. Sin embargo, debido a que los electrones son partículas que no tienen un largo alcance, este tipo de técnica se aplica para aquellos cánceres en zonas más superficiales, como puede ser el cáncer de piel [Radioterapia con rayo externo].

La radioterapia a partir de la radiación por electrones consta de un funcionamiento basado en la introducción de un campo magnético transversal en la región del objetivo, es decir, del tumor que se pretende erradicar. La presencia de dicho campo magnético provoca que la trayectoria de los electrones adquiera la forma de una espiral en la región deseada y se genere el pico de la distribución de dosis profunda en el interior del tumor, lo que permite que la distribución de dosis del tratamiento sea mucho más eficiente y efectiva [Sistema para radioterapia por electrones, 2017].

Como se ha señalado al comienzo de este capítulo, los electrones son generados por el mismo tipo de acelerador utilizado en la radioterapia a partir de un haz de fotones, el cual denominamos acelerador lineal o LINAC. En la siguiente imagen contamos con una representación esquemática del montaje de un sistema de generación de electrones con trayectoria helicoidal.

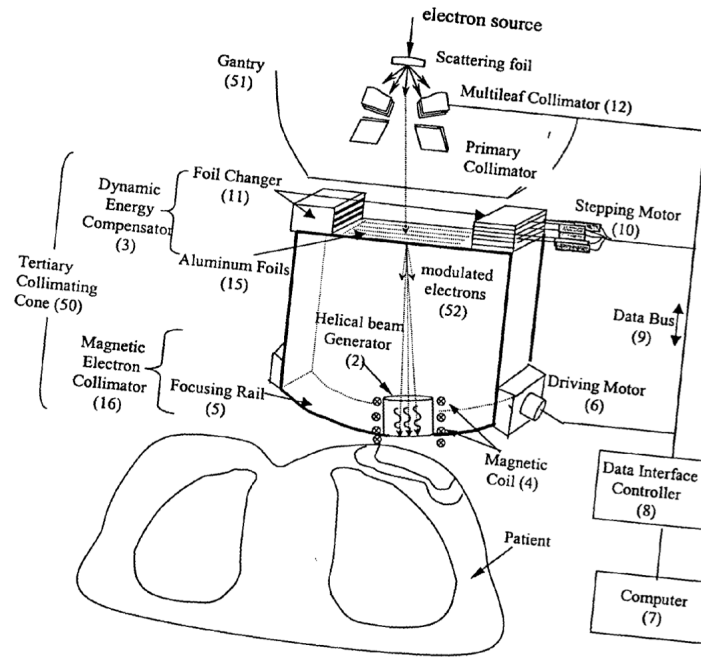


Figura 20: Representación esquemática del motnaje utilizado en la terapia a partir de un haz de electrones, el cual provoca que su trayectoria sea helicoidal [Ma & UNIV MARYLAND, 2004]

En esta figura podemos observar que el dispositivo cuenta con un cono colimador (50), el cual está formado a su vez por un colimador de electrones magnético (16) y por un compensador de energía (3) lo que nos permite controlar la corriente de electrones cuya trayectoria forma una espiral. El colimador de electrones magnético contiene un generador de corriente helicoidal (2) que utiliza una bobina electromagnética (4) para generar un campo magnético que estará siempre alineado en la misma dirección que la de la corriente de electrones con la que se irradiará al paciente. Como se ha comentado, una vez dicha corriente atraviesa el campo magnético, los electrones quedan confinados desplazándose en trayectorias helicoidales con un determinado radio de giro, el cual se calcula a partir de la siguiente fórmula matemática:

$$r_{giro} [cm] = \frac{M [MeV/c]}{3 \cdot 10^{-7} \cdot B [KG]} \quad (1)$$

Donde  $r_{giro}$  es el radio de giro, M es el momento perpendicular a las líneas del campo magnético y B es la fuerza del campo magnético.

Gracias a este proceso en donde los electrones quedan confinados, la corriente de electrones que fluye a través de la región en donde se encuentra el paciente aumenta, lo que permite mejorar considerablemente el tratamiento de distintos tipos de cáncer, como pueden ser el cáncer de pecho, melanomas o linfomas, entre muchos otros. Por ejemplo, para determinados cánceres de pecho, la corriente de electrones está comprendida entre los 10 MeV y los 20 MeV; y usan campos magnéticos dentro de un rango de 1 kG y los 100 kG. Por otra parte, en el caso de un melanoma, la corriente de electrones comprendida entre los 0.5 MeV hasta los 8 MeV, utilizan fuerzas magnéticas que se encuentran entre los 0.5 kG y los 100 kG.

Continuando con la explicación de la figura, puede apreciarse que el cono colimador (50) está



montado sobre un gantry o pórtico, característico de un acelerador lineal como hemos podido ver previamente en la técnica a partir de un haz de fotones. Este LINAC está formado por una fuente de electrones (53) desde la cual sale la corriente (54). Esta corriente de electrones pasa a través de dos colimadores donde diferenciamos entre el denominado colimador primario (56) y el colimador de multicapa (12), colocado al borde del gantry [Ma & UNIV MARYLAND, 2004] .

A su vez, como se ha comentado, el cono colimador (50) está formado por el compensador de energía dinámico (3) y por el colimador de electrones magnético (16). El primero (3), contiene dos “foil changers” que se tratan de láminas dispersoras, unas láminas de aluminio y un “stepping motor” (10). Las láminas de aluminio están almacenadas junto con las láminas dispersoras, cuya función consiste en bloquear el movimiento de la corriente de electrones (54) durante el tratamiento, de tal forma que se produzcan los denominados “modulated electrons” (52), lo que nos permite entregar una distribución de la dosis que se ajuste de la forma más eficiente a la superficie que se pretende tratar. Sin embargo, es necesario mencionar un problema con el que nos podemos encontrar a la hora de utilizar estas láminas; este se trata de que, al colisionar los electrones contra la lámina se pueden generar Rayos X. Esta producción de Rayos X se puede reducir lo máximo posible si las láminas están hechas de distintos tipos de metales o aleaciones, al igual que su grosor también puede ser un factor que influya.

Los denominados “modulated electrons” (52) cuentan con unas propiedades distintas a las de la corriente de electrones (54) con la que partíamos al comienzo del tratamiento. Esta última tiene una pérdida desde unos 100 keV hasta unos 800 keV en el momento después de atravesar una sola lámina. Sin embargo, a partir del compensador de energía dinámico (3), se produce de manera eficiente una corriente de “modulated electrons”, cuyo rango de energía se encuentra comprendido entre los 0.5 MeV y los 40 MeV [Ma & UNIV MARYLAND, 2004]. Observando el esquema podemos ver bajo este compensador dinámico el colimador de electrones magnético (16), el cual está compuesto por un generador de corriente helicoidal (2) que se trata de una bobina electromagnética (4), señalada anteriormente, cuya función es originar un campo magnético de unos 0.5 kG hasta los 200 kG, dependiendo del tipo de cáncer que se pretenda tratar, relativo a el camino que toma la corriente de los “modulated electrons”.

Para finalizar cabe señalar que en el cono colimador (50) nos encontramos además con un controlador de localización encargado de controlar el lugar en donde se encuentra el generador de corriente helicoidal, el cual está conectado con un “focusing rail” (5). Este se trata de un dispositivo que nos permite ir moviendo el generador y que se encuentra unido a un motor (6), que permite mover dicho raíl a la posición que nos interesa para conseguir enfocar la zona del paciente que se pretende irradiar de la forma más óptima. El uso de un ordenador (7) nos da la posibilidad de controlar el movimiento del motor y con ello, el movimiento de todo el generador de corriente. Esto se debe gracias al uso de un software que utiliza distintos algoritmos que nos permiten determinar la mejor posición para el paciente, la dosis más óptima (con el uso de códigos de Monte Carlo) y el protocolo del tratamiento que vayamos a aplicar.

Una vez visto el tratamiento a partir de un haz de electrones de forma local, es decir, cuando irradiamos únicamente una determinada zona del cuerpo del paciente, cabe mencionar otro tipo de tratamiento que utiliza un haz de electrones, denominado “Total Skin Electron Beam Therapy” (TSEBT).

La “**Total Skin Electron Beam Therapy**” (TSEBT) se trata de una técnica radioterapéutica en donde se utiliza una corriente de electrones para irradiar toda la superficie de la piel del paciente, lo que es considerablemente beneficioso para aquellos pacientes con lesiones muy extendidas, como puede ser el linfoma cutáneo o la micosis fungoide que se trata de un tipo de linfoma que daña la piel.

Es durante los años 80 cuando comienzan a aparecer publicaciones donde se presentaba esta novedosa técnica, destacando un artículo científico [Podgorsak et al., 1983) basado en un sistema de rotación en donde se iba irradiando con haces de electrones, y otro artículo de investigación de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) [Kumar PP et al., 1988], donde se profundizaba más en este tipo de técnica y se reflejaba la importancia de la necesidad de colocar al paciente en distintas posiciones.

En los primeros tratamientos en donde se usaba esta técnica se trabajaban con dosis muy altas, sin embargo, con el tiempo se comenzó a reducir, siendo la dosis que se utiliza hoy en día de unos 12 Gy (Grays, que se trata de la unidad de dosis de una radiación ionizante en el Sistema Internacional S.I definida como un julio de energía absorbida por kilogramo ). Además, los primeros periodos de tratamiento solían ser de 6 a 10 semanas, mientras que a día de hoy, al haber reducido considerablemente la dosis, también lo han hecho los periodos siendo estos alrededor de las 3 semanas, sin embargo, pueden darse casos en donde el tratamiento deba ser interrumpido para que el paciente pueda tener un breve periodo de recuperación [Radiation Therapy - Local and TSEB].

Al aplicar este tipo de técnica al paciente es importante que este vaya adquiriendo distintas posiciones a lo largo del tratamiento de forma que todo su cuerpo quede irradiado. A continuación, se muestran distintas imágenes de un paciente siendo sometido a TSEBT, donde podemos observar las distintas posiciones en donde este debe ir colocándose.

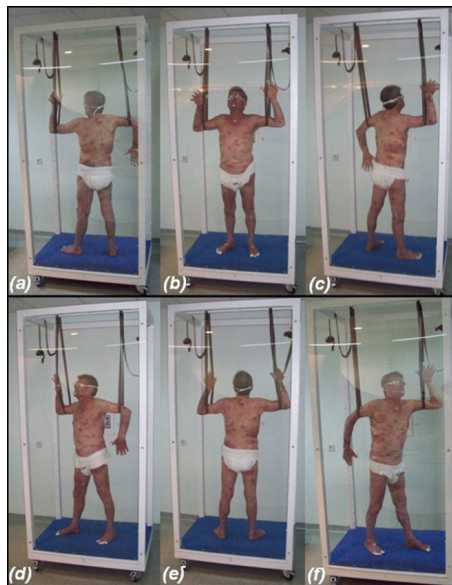


Figura 21: Imagen de un paciente con micosis fungoide siendo sometido a un tratamiento de TSEBT. Las posiciones de a, b y c son aquellas del primer día del ciclo del tratamiento, y las posiciones d, e y f son aquellas del segundo día del ciclo del tratamiento [Efstathopoulos et al., 2014]

En este sistema, el paciente debe estar alineado con el gantry o pórtico del acelerador lineal, por lo que a medida que el paciente va rotando, el ángulo del gantry varía. En la imagen, la posición a corresponde a  $240^\circ$ , la b a  $0^\circ$ , la c a  $120^\circ$ , la d a  $300^\circ$ , la e a  $180^\circ$ , y por último la f a  $60^\circ$ .

## 9.2. Radioterapia interna o Braquiterapia

Para finalizar este capítulo, es necesario profundizar en este último tipo de técnica correspondiente a la radioterapia interna, también conocida por braquiterapia.

Como se señaló al comienzo de este trabajo en el capítulo de introducción a la historia de la Física Médica, el descubrimiento de la radiactividad fue en el año 1896 por Henri Becquerel, y fueron 3 años después cuando Marie Curie junto con su marido Pierre, descubrieron el Radio. Cinco años tras este descubrimiento, en 1901, fue este elemento el que se comenzó a utilizar para tratar enfermedades malignas [Zaorsky et al., 2017]. El primer tratamiento cuyo resultado exitoso fue en el año 1903, en la ciudad de San Petersburgo, en donde se trató a dos pacientes que tenían un carcinoma en las células basales y mediante un proceso de radiación a partir de Radio, se pudo llevar a cabo un tratamiento de braquiterapia. Pocos años después, comenzó a evolucionar considerablemente este tipo de técnica radiológica pudiendo tratar distintas zonas del cuerpo, siendo en el año 1950 cuando el Radio es reemplazado por Cobalto-60 artificial y Cesio-137. Y fue a partir de 1960 cuando el elemento más utilizado comenzó a ser el Iridio 192. A pesar de su desarrollo a lo largo de los últimos años, muchos aspectos de esta técnica no se han alterado, sin embargo, ha supuesto una gran mejora la incorporación de nuevas tecnologías que han permitido una mayor optimización en el plan de tratamiento [Kemikler, 2019].

En este tipo de terapia, la fuente de radiación es colocada cerca del tejido del paciente en donde se encuentra el tumor, dándose lugar la inserción directa o cercana de una fuente radiactiva en dicho tumor, de forma temporal o permanente. Por ello, cuenta con la gran ventaja de poder administrar una dosis mayor en un área pequeña, que el resto de técnicas de radioterapia externa, con un menor daño en los tejidos que se encuentran alrededor de la zona a tratar.

La fuente radiactiva contiene en su interior las llamadas semillas, las cuales se tratan de unos recipientes sellados en donde se encuentra el radioisótopo dentro de una cámara sellada, sin embargo, permite que la radiación se propague y pueda salir a través de las paredes de dicha cámara. Este isótopo suele emitir en general radiación  $\alpha$  o bien Rayos X de baja energía [Reed et al., 2012].

La semilla radiactiva mencionada que actúa como implante, es introducida en el tumor a partir de una aguja dando uso de imágenes de ultrasonidos debido a que esto nos permite guiar más fácilmente el proceso de inserción. En el procedimiento de inserción podemos o bien colocar las semillas radiactivas en el interior de las agujas de forma independiente, de forma que tras haber sido extraídas se encontraran en lugares independientes cada una de ellas en la propia zona del tratamiento, o bien, pueden cargarse en lo que se denomina miembro de sutura bioabsorbible que se trata de un aplicador hueco que permiten el movimiento de la fuente radiactiva en el interior de la región que se desea tratar, siendo controlada a distancia mediante CT o ultrasonidos.

Dentro de esta técnica, diferenciamos dos tipos de tratamientos:

- **La radiación “intracavitaria”**, en donde la fuente radiactiva se coloca en una cavidad

del organismo, como puede ser el recto o el útero del paciente. Para este tipo de casos, se utiliza un dispositivo basado en un tubo o cilindro para introducirlo en la cavidad, con la ayuda de equipos de imágenes, como puede ser la tomografía computarizada (CT) o ultrasonidos, para posicionarlo de la forma más adecuada.

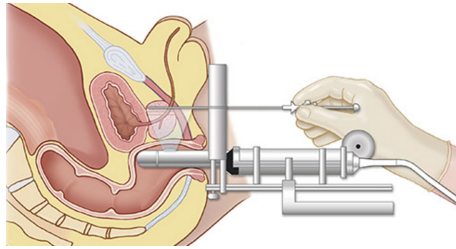


Figura 22: Imagen esquemática del proceso de intervención a partir de braquiterapia de radiación intracavitaria [Raabe et al., 2015]

- **La radiación “intersticial”**, donde la fuente radiactiva se sitúa en el interior o en la proximidad del tumor, sin adentrarse en ninguna cavidad. Suele utilizarse para tumores localizados en el pecho o en la próstata. En este caso se utilizan agujas para insertar la semilla en el tumor.

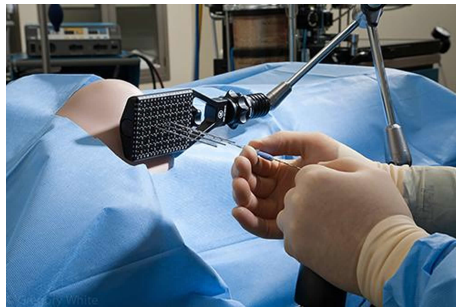


Figura 23: Imagen de una intervención de braquiterapia de radiación intersticial, en donde se utiliza una aguja para insertar la semilla radiactiva, dando uso de una guía de ultrasonidos para posicionarla en la localización más óptica para aplicar el tratamiento [Health Jade Team, 2018]

El proceso de inserción de la semilla es indoloro debido al uso de anestesia, la cual puede ser general o espinal, siendo esta última la que provoque que el paciente no sienta desde su abdomen hasta la parte inferior de su cuerpo.

Respecto al tiempo en el que permanece la fuente en el organismo del paciente, diferenciamos tres tipos de implantes utilizados durante el tratamiento de braquiterapia:

- Los implantes con un índice de dosis baja (LDR o “Low Dose Rate”), en donde la fuente radiactiva permanece en el tumor de 1 a 7 días. Dependiendo del tipo de cáncer y las condiciones de salud del paciente, este puede permanecer durante dicho periodo ingresado en el hospital. Una vez pasado el tiempo necesario, el doctor procede a retirar la fuente de radiación junto con el aplicador en caso de que se utilice [Braquiterapia para el cáncer].
- Los implantes con índice de dosis alta (HDR o “High Dose Rate”), en donde la fuente

radiactiva se deja en la zona del tumor de unos 10 hasta unos 20 minutos, donde la dosis administrada supera los 12 Gy/h. Sin embargo, los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento suelen tenerlo desde 2 hasta 5 días por semana, dependiendo del tipo de cáncer. El paciente no tiene por qué ingresar en el hospital, y al igual que con los implantes anteriores, al finalizar su periodo de tratamiento, el doctor retira tanto la fuente como el aplicador [Braquiterapia para el cáncer].

- Los implantes permanentes en donde, como su nombre indica, la fuente permanecerá en el cuerpo del paciente durante el resto de su vida, sin embargo, a medida que pase el tiempo, la radiación será cada vez más débil hasta llegar a un determinado momento en el que ya no exista. En este tipo de tratamiento, el aplicador es retirado tras insertar la fuente radiactiva y es importante que los primeros días tras los que el paciente se ha sometido a la intervención, este debe limitar el tiempo de interacción con otras personas, tomando ciertas medidas de seguridad.

La semilla radiactiva o radioisótopo que, como se ha mencionado previamente, se encuentra en el interior de una cápsula biocompatible compuesta normalmente por Titanio, suele ser Yodo ( $^{125}\text{I}$ ), Paladio ( $^{103}\text{Pd}$ ) y el que se ha comenzado a utilizar recientemente es el Cesio ( $^{131}\text{Cs}$ ). A continuación, se pueden observar tres diseños distintos de un implante para almacenar el radioisótopo o semilla. En la imagen **a** tenemos una semilla de  $^{125}\text{I}$ , donde el material radiactivo es depositado en una varilla de plata, que encontramos destacada en color rojo, y que a su vez está soldada en una cápsula de Titanio, siendo su tamaño de unos 4.5 mm. En el caso de la imagen **b**, tenemos una semilla de  $^{103}\text{Pd}$  donde el material radiactivo se deposita en “perlas” o pequeñas bolas de polímero que encontramos destacadas en color rojo, y se encuentran a ambos lados de un marcador de Tungsteno, destacado en amarillo. Todos estos materiales se encuentran, al igual que en el caso anterior, soldados en una cápsula de Titanio, teniendo un tamaño total de unos 5 mm. Por último, en la imagen c, donde nos encontramos con otra forma de almacenar la semilla, en este caso de  $^{103}\text{Pd}$ , y que se trata del diseño más innovador hasta ahora, debido a que la cápsula en donde se almacena la semilla está formada por un polímero biocompatible, hecha únicamente por Carbono e Hidrógeno, que corresponde a la parte naranja del implante. Al igual que en la imagen b, nos encontramos con un marcador, sin embargo, en este caso está compuesto por Oro y su longitud es mayor, y a cada lado se encuentra un tubo de Paladio, en color rojo, que se encarga de emitir los fotones de baja energía, contando con un tamaño total de unos 3.7 mm, lo que significa que es considerablemente más pequeño que los anteriores, lo que supone un gran avance en cuanto a la eficiencia del tratamiento [Modern Principles of Brachytherapy Physics, 2015].



Figura 24: Imágenes de los tres diseños posibles de implantes permanentes: a) Imagen de un implante de  $^{125}\text{I}$ . b) Imagen de un implante de  $^{103}\text{Pd}$ . c) Imagen de un implante más innovador de una semilla de  $^{103}\text{Pd}$ . [Adaptado de Modern Principles of Brachytherapy Physics, 2015]

## 10. Capítulo 6: COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS TÉCNICAS

Este capítulo es de gran importancia debido a que, una vez se ha profundizado en las principales técnicas radioterapéuticas aplicadas para el tratamiento contra el cáncer, es necesario llevar a cabo una comparación entre ellas, exponiendo las ventajas y los inconvenientes con los que nos podemos encontrar al trabajar con cada una de ellas, ya que de esta forma se llegará a una mayor comprensión no sólo de su funcionamiento, sino también de todos aquellos factores que se deben de tener en cuenta a la hora de decidir cuál de ellas se adapta mejor al tratamiento al que debe ser sometido el paciente.

Para comenzar a comprender las diferencias entre las distintas técnicas con una mayor claridad, comenzamos observando la siguiente figura donde se muestran cada una de las curvas de porcentaje de dosis para cada técnica de radioterapia externa:

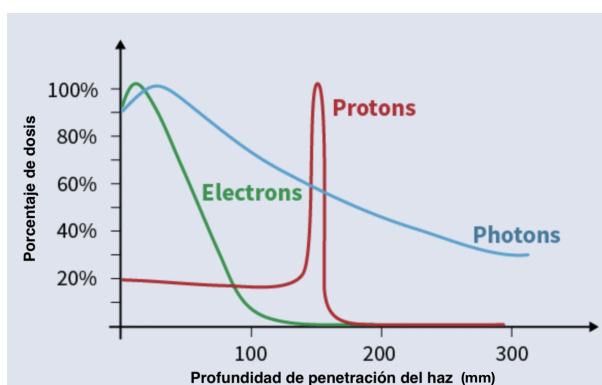


Figura 25: Gráfica de las distintas curvas de porcentaje de dosis para los distintos haces de partículas utilizados en radioterapia externa. Diferenciando entre fotones (azul), protones (rojo) y electrones (verde). [FutureLearn, 2022]

En primer lugar, podemos observar que la curva de dosis de un haz de fotones (azul) tiende a depositar la mayor parte de la dosis que transportan en aquellas zonas más cercanas a la superficie, a unos pocos centímetros de la piel del paciente, siendo la dosis que llega a las zonas internas del organismo mucho menor. Mientras que si nos fijamos en la curva de dosis del haz de protones (rojo), vemos como esta puede modificarse para llegar a depositar la dosis en una zona concreta del cuerpo del paciente, evitando que afecte al resto de tejidos sanos que se encuentran alrededor, lo que permite llevar a cabo el tratamiento de una forma mucho más eficiente. Por otro lado, tenemos la curva de dosis de un haz de electrones donde se ve con una gran claridad como estos depositan casi toda su dosis en la superficie de la piel, por ello, como se mencionaba en el capítulo anterior, la técnica a partir de un haz de electrones es la más utilizada para tratar el cáncer de piel.

Debido a que los electrones tan sólo depositan la dosis en la superficie del paciente, la comparación que se puede llevar a cabo en mayor profundidad y que hoy en día se sigue estudiando es entre la protonterapia y la terapia a partir de fotones.

Como se mencionaba previamente, la terapia a partir de un haz de protones se trata de un sistema en el que el haz es capaz de frenarse en un punto determinado, siendo mucho más “maneable”, mientras que los Rayos X, como se ha podido ver en la figura anterior,

tienden a ir atenuándose poco a poco, dañando más tejidos a parte del tumor, algo que se lleva intentando resolver con el uso de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la cual permite concentrar la mayor parte de la dosis de radiación en el volumen del tumor. A pesar de ello, la protonterapia cuenta con dos desventajas de gran importancia, su coste y su accesibilidad, ya que los equipos utilizados en este tipo de técnica son considerablemente más caros que los aceleradores lineales (LINAC) comunes, teniendo un coste de unos cientos de millones de euros, mientras que los LINAC tienen un precio menor a los 10 millones de euros, lo que conlleva a que el número de centros clínicos que cuentan con un equipo de protonterapia sea mucho menor. Además, existen varios casos en donde se suele dar la llamada “range uncertainty” o incertidumbre en los aceleradores de partículas utilizados para generar protones, debido a que son sistemas con una alta sensibilidad a los cambios anatómicos que pueda experimentar el paciente o a una mínima variación en la posición en la que este se encuentre cada día del tratamiento, lo que contrarresta la ventaja previamente señalada [Protons vs. Photons: One Letter Could Make a Big Difference in Brain, 2020].

Otro factor importante que se debe tener en cuenta es el tiempo de entrega de la radiación. Dicha radiación tiende a ser mucho más efectiva cuando es emitida sobre el paciente durante un tiempo más corto que el periodo de recuperación que posee una célula, ya que de esta manera se asegura la irradiación de la célula cancerígena. En la actualidad, está en proceso de desarrollo una técnica en la que la escala de tiempo a la que el paciente es expuesto a la radiación es menor a un segundo, la cual recibe el nombre de Flash Therapy, en la que se indagará en el siguiente capítulo enfocado a futuras investigaciones.

Para observar con una mayor claridad la diferencia entre un tratamiento llevado a cabo con un haz de fotones y otro a partir de un haz de protones, contamos con las siguientes imágenes clínicas en donde se puede ver las zonas expuestas a la radiación.

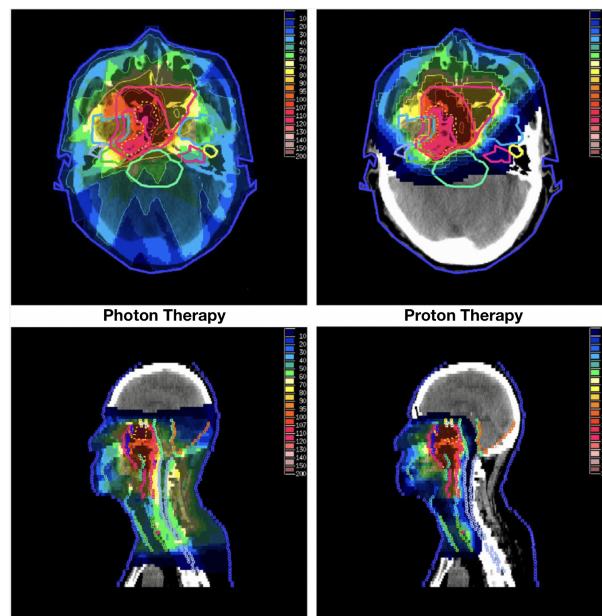


Figura 26: Imágenes clínicas de la distribución de dosis desde distintos puntos de referencia, tomadas durante el tratamiento de un carcinoma nasofaríngeo. A la izquierda tenemos tanto en la parte superior como inferior, dos imágenes tomadas tras un tratamiento de radioterapia externa a partir de un haz de fotones. A la derecha, la imagen superior e inferior corresponden a un tratamiento a partir de protonterapia [Taheri-Kadkhoda et al., 2008]



En esta figura podemos observar como en la radioterapia a partir de un haz de fotones (Rayos X), estos irradian o distribuyen la dosis no sólo al tumor sino también a todos aquellos tejidos que se encuentran cercanos a él, tratándose de un carcinoma nasofaríngeo, un cáncer que se encuentra entre la zona posterior de la nariz y la zona posterior de la gargante, siendo un tumor muy complicado de detectar de forma temprana pues está localizado en una zona difícil de detectar. Por otra parte, cuando se utiliza un haz de protones, este irradia una sola región en concreto, dejando intactas las zonas que se encuentran alrededor del tumor.

Respecto a la radioterapia interna o braquiterapia, esta cuenta con la gran ventaja de que permite trabajar con dosis mucho más altas que en cualquier técnica de radioterapia externa, ya que al fin y al cabo, introduce la radiación directamente en la zona que se pretende tratar, de forma que el organismo del paciente está expuesto a una menor radiación y sufrirá un menor número de efectos secundarios debido al tratamiento. Sin embargo, cuenta también con una serie de desventajas como es su dificultad para monitorizar la fuente de radiación a largo plazo, pues no se puede aplicar para tratar cánceres en las regiones más internas del cuerpo del paciente. Hoy en día, existe la posibilidad de combinar tanto la radioterapia externa como la interna en un mismo tratamiento.

Tras haber llevado a cabo una comparación entre las distintas técnicas que ofrece la radioterapia, cabe remarcar en qué se diferencia este tipo de sistemas respecto del resto de terapias utilizadas para tratar el cáncer.

Los principales tratamientos para tratar el cáncer son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Esta última suele estar combinada con la conocida terapia de medicina nuclear, una técnica que se comenzó a utilizar en el año 1941 que permite llevar a cabo el diagnóstico y tratamiento del cáncer a partir de elementos radioactivos no encapsulados introducidos en vena. Estos elementos radiactivos pueden ser administrados unidos a unas determinadas sustancias que permiten que se conviertan en trazadores radiactivos, de forma que, al ser introducidos en el cuerpo del paciente, comienzan a distribuirse emitiendo radiación. Como se ha señalado, este tipo de terapia se puede emplear para una evaluación diagnóstica, ya que la radiación puede detectarse desde el exterior, o bien para una finalidad terapéutica, pues la radiación que es emitida permite depositar una cierta dosis absorbida en una región concreta del paciente. La gran ventaja de la medicina nuclear es la seguridad que ofrece, su baja agresividad y su relación de coste/efectividad [Sociedad Española de Oncología Radioterápica, 2021].

A pesar de tener fines terapéuticos, la medicina nuclear suele utilizarse para el diagnóstico, ya que para llevar a cabo tratamientos para eliminar células cancerígenas es mucho más efectiva la radioterapia, pues al fin y al cabo, irradia durante un tiempo determinado un punto concreto del paciente. Es importante aclarar que la principal diferencia entre la quimioterapia, cuyo tratamiento suele llevarse a cabo tras un diagnóstico de medicina nuclear, y la radioterapia, es que la primera lleva a cabo un tratamiento general del organismo del paciente, mientras que la radioterapia se trata de un tratamiento local. Por ello, la quimioterapia se aplica para aquellos cánceres que se han ido propagando, lo que se conoce como metástasis, de forma que elimina todas aquellas células cancerígenas más allá del tumor original o primario. Esto se debe a que el tratamiento de quimioterapia consiste en introducir vía oral o venosa el medicamento especializado en atacar las células cancerígenas, siendo transportado a través del torrente sanguíneo, por ello, sus efectos secundarios son mucho más graves que aquellos causados por la radioterapia, ya que afecta a la gran parte de células del organismo [SERO, 2022].



## 11. Capítulo 7: FUTURAS INVESTIGACIONES

Antes de finalizar este trabajo de fin de grado, es necesario mencionar algunas investigaciones que se están llevando a cabo para desarrollar distintas técnicas radioterapéuticas innovadoras para la lucha contra el cáncer.

Dentro de las cuales nos encontramos con la Flash Therapy Radiation, una técnica que ya se está utilizando a día de hoy y está suponiendo un gran avance debido al mínimo tiempo de exposición que ofrece. Por otra parte, tenemos la Radiocirugía Estereotáctica (SBRT) o también conocida por la marca de su maquinaria como Cyberknife, una técnica radioterapéutica no quirúrgica cuya aplicación se centra en tratar desde tumores primarios, como pueden ser el pulmón o el de próstata, hasta tumores que se han ido propagando, conocidos como cánceres secundarios o metástasis, como son los de hueso o riñón.

### 11.1. Flash Therapy Radiation

La llamada Flash Therapy Radiation se trata de una novedosa técnica radioterapéutica que deposita una dosis extremadamente alta a un punto muy concreto del paciente, minimizando al máximo la exposición del resto de tejidos sanos a la radiación, lo que le está convirtiendo en el área más prometedora dentro de la radioterapia.

Fue en el año 2019, cuando se sometió a un paciente de 75 años al primer tratamiento de Flash Therapy [Bourhis et al., 2019]. Dicho paciente presentaba un linfoma cutáneo que se había propagado por toda la superficie de su piel. A pesar de haberse sometido a un tratamiento de radioterapia a partir de un haz de electrones durante numerosas veces, su tolerancia a dicho procedimiento era muy baja, por lo que se llegó a la conclusión de que a partir de la Flash Therapy podría llegarse a resultados mucho más óptimos. De forma que, se llevó a cabo el tratamiento donde se utilizó un LINAC especialmente diseñado para Flash Therapy Radiation, de unos 5.6 MeV, para eliminar un tumor de 3.5 cm de diámetro. A partir de los datos de los distintos datos del paciente, se realizó el denominado “Radiotherapy Planning Target Volume” (PTV), un plan de tratamiento para asegurar que la distribución de la dosis abarca todo el volumen del tumor, teniendo en cuenta todos los factores que pueden interferir a la hora de aplicar el tratamiento, como pueden ser la posición del paciente, la alineación del haz de radiación o incluso el movimiento de los órganos; con ello, se llegó a que la prescripción final de la dosis que sería entregada sería de 15 Gy en un tiempo de 19 ms. Finalmente, los resultados fueron favorables tanto en la superficie de la piel del paciente como en el propio tumor que se pretendía dañar.

Este tipo de técnica nos permite trabajar con dos tipos de haz de partículas, de electrones y de protones. A pesar del uso común de la radioterapia a partir de un haz de fotones, este tipo de sistemas de generación de fotones son muy poco eficientes al adaptarlos a la Flash Therapy. Sin embargo, está siendo un área de investigación a día de hoy, pues se está estudiando la opción de llegar a generar rayos X a partir de un sincrotrón. Por otra parte, los electrones son las partículas más utilizadas para llevar a cabo este tipo de tratamiento, siendo el primer tratamiento de Flash Therapy previamente mencionado, a partir de un haz de electrones. A pesar de que los electrones son las partículas más utilizadas en esta técnica, se está llevando a cabo el desarrollo de la llamada Proton Flash Therapy, debido a que han demostrado ser la única radiación capaz de llegar a irradiar tejidos mucho más profundos, pues como comentábamos en el capítulo anterior, los electrones sólo son capaces de mostrar eficiencia en tratamientos más superficiales como es el de piel. El equipo utilizado en la proton Flash Therapy es el más avanzado que existe a día de hoy en las clínicas, utilizando como

generador de corriente de protones un ciclotrón, pues otros dispositivos como puede ser el sincrotrón no tienen la capacidad de alcanzar un rango de dosis compatible con el Flash Therapy [Schwarz et al., 2022].



Figura 27: Imagen del primer equipo de proton Flash Therapy instalado en un centro hospitalario, siendo el lugar la University of Cincinnati Medical Proton Therapy Center o también llamado Cincinnati Children's [Blog, 2022]

A continuación, podemos observar una representación esquemática de un sistema de Flash Therapy Radiation, con cada uno de los dispositivos lo que forman.

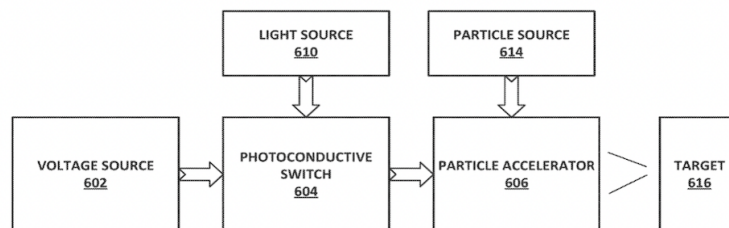


Figura 28: Representación esquemática de un sistema de Flash Therapy Radiation [Sampayan et al., 2022]

En esta figura nos encontramos con un ejemplo de un sistema de Flash Radiotherapy, con sus respectivos mecanismos que lo forman. En primer lugar, tenemos un interruptor fotoconductor (604), el cual está anclado a una fuente de voltaje (602) que suele generar altos voltajes con valores comprendidos entre los 10kV y los 100kV. Esta fuente de voltaje puede estar conectada a los dos electrodos que forman el interruptor fotoconductor, de forma que se genere un campo eléctrico a través de dicho interruptor. Este está formado a su vez por un material cristalino que presenta una transconductancia debido a que recibe un haz de luz proveniente de una fuente lumínica (610). Esta fuente puede estar formada por uno o más láseres que pueden operar con el fin de excitar los portadores de carga que se encuentran en el material cristalino, lo que provoca el funcionamiento del interruptor fotoconductor. Tenemos además una fuente de partículas que suministra, como se ha comentado previamente, electrones o protones a un acelerador de partículas (606). Como podemos observar, este acelerador está conectado a su vez al interruptor fotoconductor, el cual se encarga también de que las condiciones de los distintos agentes que influyen para acelerar las partículas cargadas

actúen bajo unas condiciones apropiadas. Finalmente, llevando a cabo un control de los pulsos suministrados al acelerador de partículas por dicho interruptor, se realiza la entrega de la dosis al punto concreto donde se pretende aplicar el tratamiento, el cual se suele denominar “target” [Sampayan et al., 2022].

En la actualidad, se está llevando a cabo una investigación enfocada en conocer a fondo aquellos mecanismos o agentes radiobiológicos que actúan al aplicar este tipo de técnica, y también en conocer hasta qué punto se puede conseguir el máximo rendimiento durante el tratamiento. Un factor que todavía es necesario perfeccionar es el plan de tratamiento para llegar a maximizar el rango de dosis para distintas estructuras tumorales y para las distintas localizaciones en donde se pueden encontrar [Perez et al., 2021].

## 11.2. Radiocirugía Estereotáctica (SRS/SBRT)

Por último, como acabamos de ver, en Flash Therapy se trabajaba a partir de un haz o bien de electrones o de protones, depositando grandes dosis de radiación, sin embargo, en esta próxima técnica que vamos a mencionar, se utilizan haces de Rayos X para depositar altas dosis sobre el tumor de una forma muy precisa, llevando a cabo un número reducido de tratamientos, el cual suele ser de unos 5 tratamientos en pocos días, de forma que minimiza el posible daño de los tejidos sanos que se encuentran alrededor.

Dicha técnica se le denomina radiocirugía estereotáctica (SRS), desarrollada para tratar determinados tumores pequeños en la zona cerebral o distintas anomalías que se puedan presentar en ella, sin embargo, también se le llama radioterapia estereotáctica de cuerpo (SBRT) cuando se utiliza para tratar el resto de zonas corporales del paciente. Destaca por su precisión, contando con un margen de error comprendido en 1 mm a 2 mm.

El desarrollo de esta técnica está siendo posible gracias al avance tecnológico, ya que tanto la SRS como la SBRT dependen de las siguientes tecnologías [Radiological Society of North America (RSNA) and American College of Radiology (ACR)]:

- **La radioterapia guiada por imágenes (IGRT)**, en donde, a partir de una serie de imágenes médicas se puede asegurar la localización del tumor en el paciente. Se suele utilizar antes de administrar la radiación, sin embargo, también existe la posibilidad de aplicarla durante el tratamiento, mejorando su precisión y exactitud.
- **Imágenes en tres dimensiones** junto a otras técnicas de localización para establecer con exactitud el objetivo que se pretende irradiar, de forma que se minimiza los posibles efectos dañinos en el resto de tejidos sanos alrededor.
- **Sistemas de inmovilización** para el paciente.
- **Un sistema de generación de haces de Rayos Gamma o Rayos X** altamente enfocados para que convergan en el objetivo señalado. Los principales fabricantes que están llevando a cabo este tipo de LINAC son CyberKnife, Novalis Tx o Axesse.

Es necesario señalar que actualmente se está investigando la posibilidad de aplicar protones a este tipo de técnica para llevar a cabo el tratamiento de órganos que ya hayan sido expuestos previamente a alguna radiación, o bien aquellos tumores que se encuentran cercanos a órganos vitales, siendo de extrema importancia que estos no sean expuestos a ningún tipo de radiación para evitar cualquier riesgo de posibles daños.

## 12. Capítulo 8: CONCLUSIONES

Para finalizar este trabajo de fin de grado quiero señalar aquellas conclusiones a las que he podido llegar a medida que se avanzaba en el proceso de investigación bibliográfica respecto al importante papel que la física nuclear tiene en el ámbito radioterapéutico.

En primer lugar, hemos podido observar que las radiaciones ionizantes son la base de lo que conocemos hoy en día como radioterapia, la cual está dividida en radioterapia externa e interna. La primera, es aquella en donde el paciente es irradiado a partir de una fuente que emite un haz externo, la cual puede ser un acelerador lineal (LINAC), que se trata de un dispositivo utilizado tanto en la terapia a partir de un haz de fotones como en aquella a partir de un haz de electrones, o bien un acelerador de partículas como puede ser un ciclotrón, con el que se lleva a cabo la protonterapia e incluso casos de terapia con electrones. Por otra parte, dentro de la radioterapia interna tenemos la llamada braquiterapia, la cual se basa en la introducción de semillas radiactivas en un punto concreto del organismo del paciente.

Durante la comparativa de las distintas técnicas radioterapéuticas pudimos concluir que la protonterapia trae consigo un mayor número de beneficios con respecto a la terapia a partir de fotones o Rayos X debido a que, gracias a la avanzada tecnología con la que cuenta y al trabajar con protones, la dosis se deposita en una zona muy concreta en el que está localizado el tumor, minimizando los daños en el resto de tejidos cercanos a él, mientras que con fotones, estos tienden a depositar gran parte de la dosis en la zona superficial del paciente, de forma que la dosis que se entrega en la zona interna es menor, llegando a dañar los tejidos sanos que se encuentran alrededor del tumor. Respecto a los electrones, se ha podido observar que depositan casi toda su dosis en la zona superficial del paciente, por ello, se aplican principalmente para los cánceres de piel.

Una vez tratadas brevemente las conclusiones a las que se han podido llegar con respecto a las técnicas radioterapéuticas, el cual era uno de los principales objetivos del trabajo, también se ha podido ver con una mayor claridad el cálculo de la distribución de dosis que se lleva a cabo para asegurar la efectividad del tratamiento que se lleve a cabo, donde los Métodos de Monte Carlo cumplen un papel esencial. Estos métodos se basan en llevar a cabo infinitas simulaciones de las distintas trayectorias que la partícula puede llegar a tener, que van quedando registradas en un código, el cual depende de la partícula con la que se trabaje y, a partir de esto, se llega a la simulación de lo que pasará en la vida real. Es un proceso puramente probabilístico ya que, a cada simulación o caso posible se le asocia una determinada probabilidad y al finalizar se establece una relación entre todos los casos posibles.

Por último, se ha podido observar que la mayoría de técnicas radioterapéuticas que se están desarrollando a día de hoy tienen el objetivo de aumentar lo máximo posible la dosis que es depositada en el paciente, de forma que las probabilidades de que el tumor se elimine sean mucho mayores y el número de sesiones a las que este deba someterse sea mucho menor. A su vez, se pretende conseguir que el periodo de radiación al que es sometido el paciente sea lo más pequeño posible, algo que se está consiguiendo con la novedosa técnica de Flash Radiotherapy.

Considero que este proyecto ha conseguido cumplir el que era mi principal objetivo desde un principio, reflejar la importancia que tiene hoy en día la física nuclear en la radioterapia, pues además de haberse tratado en profundidad las bases de la radioterapia y las distintas técnicas con las que esta cuenta, se ha logrado aclarar aquellos factores que la diferencian respecto al

resto de tratamientos utilizados para tratar el cáncer, como son la quimioterapia o la cirugía. Pienso que uno de los rasgos más bonitos de la física es el hecho de que pueda llegar a tener aportaciones de gran importancia en otros ámbitos totalmente diferentes, consiguiendo a partir de su combinación con distintas disciplinas, resultados extraordinarios.

## 13. Capítulo 9: REFERENCIAS

- Agostinelli, S., Allison, J., Amako, K., Apostolakis, J., Araujo, H., Arce, P., Asai, M., Axen, D., Banerjee, S., Barrand, G. C., Behner, F., Bellagamba, L., Boudreau, J., Broglia, L., Brunengo, A., Burkhardt, H., Chauvie, S., Chuma, J., Chytracek, R., . . . Sawada, Y. (2003). Geant4—a simulation toolkit. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, 506(3), 250-303. [https://doi.org/10.1016/s0168-9002\(03\)01368-8](https://doi.org/10.1016/s0168-9002(03)01368-8)
- Agustsson, R., Boucher, S., Kutsaev, S. (2021). Linear Accelerator for generating High-X Ray doses (Patent N.o WO2021113323A1). RADIABEAM TECH LLC [US]. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/076222479/publication/WO2021113323A1?q=pn%3DWO2021113323A1>
- Albert, H. (2022, 6 junio). A Smartphone-Based App Can Help Detect Jaundice in Babies. *Inside Precision Medicine*. <https://www.insideprecisionmedicine.com/topics/patient-care/imaging-analysis/a-smartphone-based-app-can-help-detect-jaundice-in-babies/>
- Andreo, P. (1991). Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Physics in Medicine and Biology*, 36(7), 861-920. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/36/7/001>
- Blog, S. (2022, 5 diciembre). World's 1st FLASH Proton Therapy Clinical Trial Shows Promise - Research Horizons. *Research Horizons*. <https://scienceblog.cincinnatichildrens.org/worlds-1st-flash-proton-therapy-clinical-trial-shows-promise/>
- Braquiterapia para el cáncer. (s. f.). Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/braquiterapia>
- Bentley, R. E., Jones, J. C., Lillicrap, S. C. (1967). X-Ray Spectra from Accelerators in the range 2 to 6 MeV. *Physics in Medicine and Biology*, 12(3), 301-314. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/12/3/302>
- Bourhis, J., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Gaide, O., Bailat, C., Duclos, F., Patin, D., Ozsahin, M., Bochud, F., Germond, J., Moeckli, R., Vozenin, M. (2019). Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 139, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.06.019>
- Del Castillo Belmonte, S. C., Paradinas Jiménez, S. C., Riera Palmero, S. C. (2008). El

nacimiento de la Física Médica: Orígenes y desarrollo en el siglo XX. Llull, Revista de La Sociedad Española de Historia de Las Ciencias y de Las Técnicas, 31(68), 209-220. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2958124>

- Calor contra el cáncer: Hipertermia terapéutica. (2021, 1 marzo). IOZK. <https://www.iozk.de/es/portfolio-item/calor-contra-el-cancer-hipertermia-terapeutica/>
- Cancer Canadian Society. (s. f.). External radiation therapy. <https://cancer.ca/en/treatments/treatment-types/radiation-therapy/external-radiation-therapy>
- Cerem Global Business School. (2017, 10 enero). ¿Que es el método Monte Carlo? - Gestión de los Riesgos. <https://www.cerem.es/blog/cuanto-vale-el-riesgo-el-metodo-monte-carlo>
- Comarck, D. Munro, M. (1999). Cobalt 60. A Canadian Perspective Part III. Canadian Medical Physics Newsletter; 45(3), 54-59.
- Dutreix, J., Dutreix, A. (1995b). Henri Becquerel (1852-1908). Medical Physics. <https://doi.org/10.1118/1.597442>
- Efstathopoulos, E. P., Platoni, K., Kouloulias, V., Pantelakos, P., Dilvoi, M., Papadavid, E., Antoniou, C. (2014). First treatment of mycosis fungoides by total skin electron beam (TSEB) therapy in Greece. Reports of Practical Oncology Radiotherapy, 19(2), 114-119. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2013.07.006>
- FutureLearn. (2022). Updates, Insights, and News from FutureLearn — Online Learning for You. FutureLearn. <https://www.futurelearn.com/info/courses/radiation-therapy/0/steps/48199>
- Grover, O., Abat, A., Trollope, P., Mahatma, V. (s. f.). Uses of Electromagnetic Radiation in Medical Science [Diapositivas; Royal Holloway University of London]. [https://indico.cern.ch/event/257179/contributions/569958/attachments/451462/625989/PPT\\_FINAL\\_ONE.ppt](https://indico.cern.ch/event/257179/contributions/569958/attachments/451462/625989/PPT_FINAL_ONE.ppt)
- Herranz Muelas, E. (2018). Simulaciones Monte Carlo para radioterapia intraoperatoria con haces de electrones [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid.
- Harding, L. K. (1997). Radiation Protection—Lessons from the Past. British Journal of Radiology. <https://doi.org/10.1259/bjr.1997.0003>
- Health Jade Team. (2018, 15 julio). Brachytherapy - Uses, Procedure, Brachytherapy Side Effects. Health Jade. [https://healthjade.com/brachytherapy/#What\\_is\\_](https://healthjade.com/brachytherapy/#What_is_)

## brachytherapy

- High-Brightness Electron Beam-Based Accurate Radiation Therapy Method and System (Patent N.o WO2019034173A1). (2019). Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (WIPO). <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/065360585/publication/WO2019034173A1?q=pn%3DW02019034173A1>
- Huh, H. D., Kim, S. (2020). History of Radiation Therapy Technology. *Progress in Medical Physics*, 31(3), 124-134. <https://doi.org/10.14316/pmp.2020.31.3.124>
- Instituto Nacional de seguridad e higiene en el trabajo (INSST). (2020). Radiaciones ionizantes: normas de protección (Norma núm. 614). [https://www.insst.es/documents/94886/326775/ntp\\_614.pdf/ef28c36c-66d4-4bc9-a5cb-451c705927a9](https://www.insst.es/documents/94886/326775/ntp_614.pdf/ef28c36c-66d4-4bc9-a5cb-451c705927a9)
- Jeanne Juste, B. (2011). Aplicación del Método de Monte Carlo a la planificación en radioterapia y a la reconstrucción de espectros de fotones de aceleradores lineales de partículas (LinAc) [Tesis Doctoral]. Universidad Politécnica de Valencia.
- José Miguel Castillo. (2016, 15 junio). 3C. El procedimiento Monte Carlo [Vídeo]. YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=BWWw68AjSi4>
- Kemikler, G. (2019). History of Brachytherapy. *Turkish Journal of Oncology*. <https://doi.org/10.5505/tjo.2019.1>
- Kereiakes, J. G. (1987). The history and development of medical physics instrumentation: Nuclear medicine. *Medical Physics*. <https://doi.org/10.1118/1.596105>
- Kumar PP, Good RR, Jones EO: Rotational total skin electron beam therapy. *Strahlenther Onkol*. 1988, 164: 73-78 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3278400/>
- LAX, INGEMAR. (1997). Stereotectical Instrument (Patent N.o EP0774928A1). World Intellectual Property Organization. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/020390292/publication/EP0774928A1?q=pn%3DEP0774928A1>
- Lenihan, J. P. (1994). Neil Arnott-the first medical physicist. *Medical Physics*, 21(12), 1837-1838. <https://doi.org/10.1118/1.597220>
- Ma, L. UNIV MARYLAND. (2004). Helical Electron Beam Generating Device and Method of use (Patent N.o US2004/0079899 A1). European Patent Office - United States Patent and Trademark Office. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/022713790/publication/US2004079899A1?q=US2004%2F0079899%20A1>

- Mark, M., Lesyna, D., Lin, Pengyue, J., Samantarai, J., Yeldell, B. (1999). Sistema digital de formación de imágenes mediante un haz de protones (Patent N.o 2 281 097). Oficina Española de Patentes y Marcas.
  
- Modern Principles of Brachytherapy Physics. (2015, 9 abril). Clinical Gate. <https://clinicalgate.com/modern-principles-of-brachytherapy-physics/>
  
- Morel, P. (2014). MSPT: Motion Simulator for Proton Therapy. Research Gate. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1802.0006>
  
- Mould, R.F. (1998). The discovery of radium in 1898 by Maria Sklodowska- Curie (1867-1934) and Pierre Curie (1859-1906) with commentary on their on their life and times. The British Journal of Radiology, 71(9), 1229-1258.
  
- Oncology Medical Physics LLC. (2021, 4 junio). Linear Accelerator Basics — Oncology Medical Physics. <https://oncologymedicalphysics.com/introduction-to-clinical-linear-accelerators/>
  
- Boost. (2022). Chronic Pain Videos: Treatments And More — Arizona Pain. Arizona Pain. <https://arizonapain.com/videos/>
  
- Perez, J., Abel, E., Folkerts, M., Smith, C., Harrington, A., Koponen, T., Vanderstraeten, R., Magliari, A., Alcanzare, M. (2021). System and Method for scanning pattern optimization for Flash Therapy Treatment Planning (Patent N.o US 2021/0308486 A1). United States Patent and Trademark Office. <https://n9.c1/gopn9>
  
- Podgorsak, E. B., Pla, C., Pla, M., Lefebvre, P. Y., Heese, R. (1983). Physical aspects of a rotational total skin electron irradiation. Medical Physics, 10(2), 159-168. <https://doi.org/10.1118/1.595296>
  
- Protons vs. Photons: One Letter Could Make a Big Difference in Brain. (2020, 31 enero). Children’s Hospital Los Angeles. <https://www.chla.org/blog/research/protons-vs-photons-one-letter-could-make-big-difference-brain-tumors>
  
- Puerta-Ortiz, J. A., Morales-Aramburo, J. (2020). Efectos biológicos de las radiaciones ionizantes. Revista Colombiana de Cardiología, 27, 61-71. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.01.005>
  
- Raabe, N., Normann, M., Lilleby, W. (2015). Lavdoserate brakyterapi ved lavgradig prostatakraft. Tidsskrift for Den norske lægeforening, 135(6), 548-552. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.1404>
  
- Radiological Society of North America (RSNA) and American College of Radiology



(ACR). (s. f.). Radiocirugía estereotáctica (SRS/SBRT). Radiologyinfo.org. <https://www.radiologyinfo.org/es/info/stereotactic>

- Radiation Therapy - Local and TSEB. (s. f.). Cutaneous Lymphoma Foundation. <https://www.clfoundation.org/radiation-therapy-local-and-tseb>
- Radioterapia con rayo externo. (s. f.). <https://n9.cl/780yj>
- Reed, J., Rapach, M., Helle, K., Oei, J. (2012). Productos y procedimientos de fabricación para braquiterapia (Patent N.o 2 377 403). Oficina Española de Patentes y Marcas.
- Ribeiro Da Fonte, P. J., Dos Santos Cunha, M., Ferreira Pinto, M. A. (2010). Photon Radiation Therapy Monitoring Apparatus (Patent N.o WO 2012/011083A1). World Intellectual Property Organization. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/044543575/publication/WO2012011083A1?q=W0%202012%2F011083>
- Rodríguez, M. (2013). Fronteras de la Física en el Siglo XXI: Física Médica. Universidad Nacional Autónoma de México. <https://doi.org/10.13140/2.1.2118.8809>
- Rogers, D. W. O. (2006). Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Physics in Medicine and Biology*, 51(13), R287-R301. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/r17>
- Saenger, E. L., Adamek, G. D. (1999). Marie Curie and nuclear medicine: Closure of a circle. *Medical Physics*, 26(9), 1761-1765. <https://doi.org/10.1118/1.598720>
- Sampayan, K., Caporaso, G., Chen, Y.-J., Shang, C., Sampayan, S. (2022). Flash Radiotherapy Accelerator (Patent N.o WO 2022/146855 A1). World Intellectual Property Organization. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/082119247/publication/WO2022146855A1?q=pn%3DW02022146855A1>
- Sawkey, D., Popescu, I. A., M. Svatos, M., Zankowski, C. (2020). LINAC SIMULATOR (Patent N.o US10776534B2). Varian Medical Systems, Inc. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/059961602/publication/US10776534B2?q=pn%3DUS10776534B2>
- Schwarz, M., Traneus, E., Safai, S., Kolano, A., Van De Water, S. (2022). Treatment planning for Flash radiotherapy: General aspects and applications to proton beams. *Medical Physics*, 49(4), 2861-2874. <https://doi.org/10.1002/mp.15579>
- Seltzer S M (1991). Electron-photon Monte Carlo calculations: the ETRAN code Int'l J of Appl. Radiation and Isotopes, 42, 917- 941.

- Sistema para radioterapia por electrones (Patent N.o WO12070054). (2017). OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/045478417/publication/EP2643055A1?q=EP%202643055>
  
- SimonMed. (2022, 30 septiembre). MRI. SimonMed Website. <https://www.simonmed.com/services/mri/>
  
- Sociedad Española de Física Médica [sefm]. (2018). Fundamentos de Física Médica: Volumen 4 Radioterapia externa II. Dosimetría clínica, algoritmos de cálculo, sistemas de planificación y control de calidad (Vol. 4). Antonio Brosed Serreta y Esther Millán Cebrián.
  
- Sociedad Española de Oncología Radioterápica (Ed.). (2021). Recomendaciones de la SEOR para la prtonterapia en España. <https://seor.es/guias-clinicas/recomendaciones-de-la-seor-para-la-protonterapia-en-espana-2/>
  
- Suthanthiran, K., Subramanian, M., Hederson, T., Sabaiduc, V., Johnson, R., Piazza, L., Ryjkov, V. (2021). 70 MeV to 150 MeV Cyclotron dedicated for medical treatment including a robotic chair/table (Patent N.o WO 2021/203196 A1). World Intellectual Property Organization. <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/078022366/publication/W02021203196A1?q=W0%202021%2F203196%20A1>
  
- Taheri-Kadkhoda, Z., Björk-Eriksson, T., Nill, S., Wilkens, J. J., Oelfke, U., Johansson, K., Huber, P., Münter, M. W. (2008). Intensity-modulated radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: a comparative treatment planning study of photons and protons. *Radiation Oncology*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/1748-717x-3-4>
  
- Thwaites, D. I., Tuohy, J. B. (2006). Back to the future: the history and development of the clinical linear accelerator. *Physics in Medicine and Biology*, 51(13), R343-R362. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/r20>
  
- Wells, P. E. (2001). Physics and engineering: milestones in medicine. *Medical Engineering Physics*, 23(3), 147-153. [https://doi.org/10.1016/s1350-4533\(01\)00042-x](https://doi.org/10.1016/s1350-4533(01)00042-x)
  
- Zaorsky, N. G., Davis, B. J., Nguyen, P. L., Showalter, T. N., Hoskin, P., Yoshioka, Y., Morton, G., Horwitz, E. M. (2017). The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 14(7), 415-439. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.76>