

## Física Médica en la RIF

En el grupo Especializado de Física Médica, tienen cabida muchas actividades relacionadas con su aplicación a métodos diagnósticos o terapéuticos. Estos pueden ser invasivos, como es el caso de la aplicación de campos de radiación ionizante en el tratamiento del cáncer, o no invasivos, como es la aplicación de campos magnéticos de muy baja intensidad.

Algunos de los procedimientos terapéuticos con radiaciones ionizantes fueron presentados en el número de la Revista Española de Física dedicado a la Física Médica (volumen 23, número 1 (2009)). Por problemas de espacio tuvieron que quedar fuera de ese número algunos artículos muy interesantes, como los dedicados a la radiología intervencionista o la cirugía guiada por imágenes. También quedó retrasado a un número futuro el dedicado a la radioterapia superficial con electrones, que está todavía en revisión. Los que si están finalizados corresponden a terapias contra el cáncer emplean-

do hadrones y la aplicación de campos magnéticos muy débiles con el fin de modificar la actividad cerebral. Dado el interés de estos dos temas, consideramos apropiado que se publiquen cuanto antes, y un lugar muy adecuado es la Revista Iberoamericana de Física.

La hadronterapia hace uso del pico de Bragg, para delimitar con mayor precisión el volumen tumoral a irradiar, preservando los tejidos adyacentes. En el artículo dedicado a esta terapia, cuyo autor es Miguel Embid, CIEMAT (Madrid), se ha incluido además el empleo de Ultrasonidos Focalizados con la misma finalidad.

Respecto a la Estimulación Magnética transcranial, hemos contado con dos autores que la están aplicando con éxito en estos momentos: Ceferino Maestu y Francisco del Pozo, del Centro de Tecnología Biomédica de la Universidad Politécnica de Madrid.

José Luis Muñoz, CIEMAT, Madrid (España)

Presidente del Grupo Especializado de Física Médica de la RSEF

## Tecnologías emergentes avanzadas contra el cáncer: Hadronterapia y Ultrasonidos Focalizados de Alta frecuencia

Miguel Embid Segura

CIEMAT, (España).

*In the last decade new non-invasive technologies to treat tumors have been appeared. Two of the most promising procedures are explained in this report: Hadrontherapy and High-Intensity Focused Ultrasounds (HIFU). Hadrontherapy is well known from 1946 in the laboratory and it was implemented, using protons, in the first Hospital (Loma Linda Medical Center, U.S.A) in 1990. Now there are around 35 centers in the world (none in Spain). HIFU is also a highly precise and non-invasive medical procedure able to heat and destroy pathogenic tissue rapidly. At the present moment there are around 195 medical centers with this technique, one of them in Spain (Tarrasa).*

### Introducción

El objetivo principal de cualquier técnica de terapia actual o novedosa contra el cáncer, es simplemente “hacerlo desaparecer”, ya sea quemándolo, asfixiándolo, atacándolo desde dentro por medio de la genética, extirpándolo, etc.

En la última década están apareciendo nuevas técnicas para luchar contra el cáncer, como son la terapia con partículas hadrónicas (protones o iones ligeros) y los Ultrasonidos focalizados de Alta Frecuencia (HIFU – High Intensity Frequency Ultrasound). Estos dos tipos de terapia son muy distintos entre sí desde el punto de vista tecnológico y físico, pero se diferencian de las tecnologías actuales por ser ambas no invasivas y no dañar ningún órgano sano que esté, bien alrededor del tumor o bien a lo largo de su trayectoria por el cuerpo hasta llegar a la lesión.

El presente artículo expone un repaso de las ventajas y desventajas de la hadronterapia y la HIFU, así como sus campos de aplicación (patologías) más favorables.

### Hadronterapia

#### Radioterapia convencional

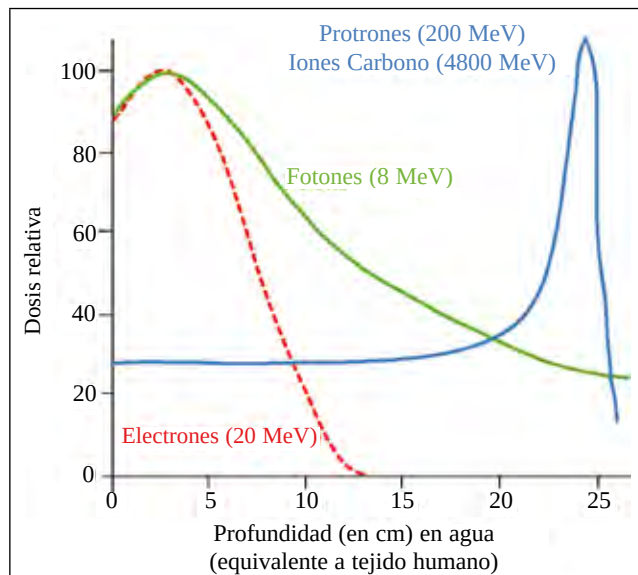
La radioterapia convencional, la que tenemos actualmente en nuestro país, se basa en el uso de fotones y electrones. Tanto los fotones como los electrones liberan toda su energía nada más interaccionar con el tejido, sea sano o tumoral. Esta deposición de energía (dosis) es la que hace romper las cadenas de ADN de forma irreparable, acabando así con la célula. Lo ideal es que la energía de estas partículas se deposite al 100% en la zona tumoral, pero debido a las propiedades intrínsecas de los fotones y electrones, éstos empiezan a liberar su energía de forma exponencial nada más entrar en contacto con la piel (figura 1). En lesiones relativamente profundas (más de 7 cm.) se debe fraccionar toda esa energía en varias fases de tratamiento y ser introducida por distintos caminos, con el fin de no depositar demasiada dosis en órganos sanos circundantes

y acumular una dosis letal en el volumen tumoral deseado (figuras 2 y 3).

Hay que tener en cuenta que la exposición no deseada en órganos sanos, motivada por razones terapéuticas o diagnósticas, puede incrementar el riesgo de desarrollar un tumor. Este tipo de efecto secundario, que se denomina iatrogenia, se maneja siempre en términos de riesgo/beneficio, intentando suministrar dosis tan bajas como sean compatibles con los objetivos médicos. Es esta la razón principal de buscar nuevas tecnologías como la hadronterapia y la HIFU.

### Radioterapia con partículas

La ventaja primordial de usar hadrones (protones o iones ligeros) frente a fotones y electrones es principalmente la forma (propiedad física) en cómo depositan su energía dentro de la materia. Al llevar mucha energía su acción de frenado por los electrones del medio es más lenta, con lo que su deposición energética es mínima al entrar en el medio. Es cuando están próximos a detenerse, cuando ceden la mayor parte de su energía formando lo que se denomina “pico de Bragg”, como se muestra en la figura 1.

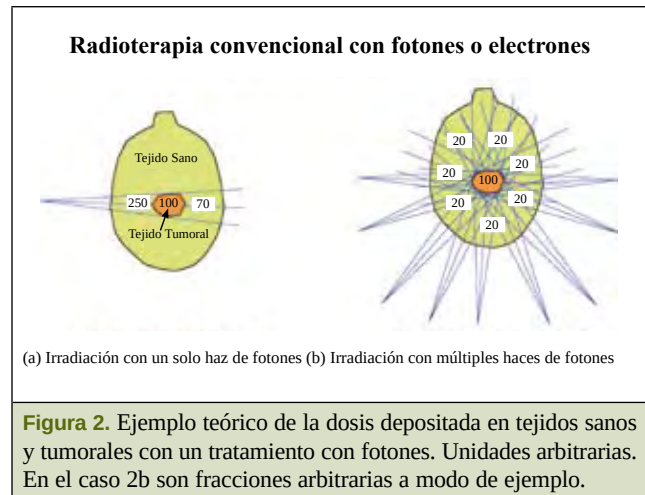


**Figura 1.** Dosis depositada de varias partículas a lo largo de un cilindro de agua (material equivalente al tejido humano).

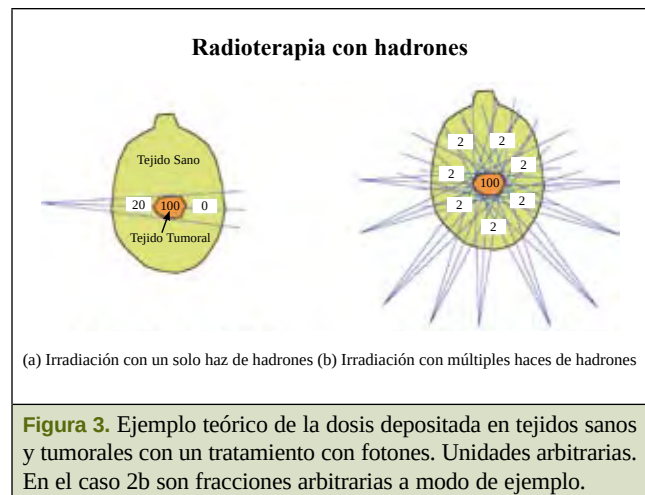
Esta deposición energética es muy puntual, con lo que para poder abarcar un volumen tumoral es necesario ensanchar el haz, bien superponiendo haces con energías decrecientes hasta cubrir el tumor, bien introduciendo filtros de espesor creciente en su trayectoria (modulador).

En la figura 2 se muestra un ejemplo teórico de un supuesto caso de tratamiento de un tumor profundo con fotones. Si supuestamente el tumor se trata con una dosis de 100 en

unidades arbitrarias (figura 2.a), los órganos sanos adyacentes recibirían una dosis mayor en el caso de entrada de la irradiación y algo menor en la posterior a la zona lesionada. Actualmente para evitar este problema se irradia la zona desde distintos ángulos y en varias sesiones, con el fin de acumular en el punto deseado la dosis necesaria consiguiendo así que el tejido sano circundante reciba la dosis mínima (figura 2.b). La figura 3 muestra la cantidad de dosis recibida en órganos sanos y tumorales para el mismo caso.



**Figura 2.** Ejemplo teórico de la dosis depositada en tejidos sanos y tumorales con un tratamiento con fotones. Unidades arbitrarias. En el caso 2b son fracciones arbitrarias a modo de ejemplo.



**Figura 3.** Ejemplo teórico de la dosis depositada en tejidos sanos y tumorales con un tratamiento con fotones. Unidades arbitrarias. En el caso 2b son fracciones arbitrarias a modo de ejemplo.

La diferencia entre usar protones o iones es que estos segundos al tener mayor masa y carga que los protones, les corresponde una mayor transferencia lineal de energía (LET) y una mayor densidad de ionización, de la que se desprende mayor eficacia biológica relativa (RBE).

Por consiguiente la decisión de usar iones en vez de protones dependerá de la necesidad de tratar tumores ya sean bien diferenciados, de crecimiento lento, radio-resistentes

por hipoxia, con lenta redistribución celular y con alta reparación intracelular [Vabre07].

La lucha contra el cáncer usando protones y partículas cargadas no es una terapia nueva a nivel internacional [Wilson46], aunque sí lo es, e incluso desconocida, en el territorio español. Actualmente en el mundo existen 35 centros hospitalarios en funcionamiento (22 en construcción) que cuentan con dicha técnica y ninguno en España. Esto es principalmente debido al tremendo coste (más de 100 M€) que cuesta tener una instalación de este tipo. El primer centro hospitalario, Loma Linda Medical Center, EEUU, comenzó a funcionar en 1990 [Slater92] y ya se han tratado cerca de 60.000 pacientes en todo el mundo con esta nueva terapia.

### Ventajas de la radioterapia con partículas

Resumiendo de forma numerada las principales ventajas de la hadronterapia estas son las siguientes:

- Mayor Transferencia Lineal de Energía (LET) con alto efecto biológico y alta Efectividad Biológica Relativa (RBE).
- Alto poder destructor en situaciones clínicas de hipoxia celular o radio resistencia intrínseca a la RT convencional.
- Radio-sensibilidad no variable con el ciclo celular.
- Menor posibilidad de reparación de la célula tumoral.
- Alta precisión a nivel de tumor (Pico Bragg).
- Mínima dosis integral fuera del tumor (dosis de entrada en el organismo, dosis detrás del tumor y dosis lateral por dispersión, nula o muy baja).

Los efectos inmediatos que distingue esta terapia frente a la convencional son una máxima protección de los tejidos sanos peri tumorales, intensificación de dosis en el tumor y una reducción del número de sesiones.

Los beneficios directos en el paciente más notables son el aumento de la tasa de control tumoral, la mejora de la calidad de vida, un aumento de la supervivencia, reducción del riesgo de segundos tumores radio inducidos entre 10 y 15 veces (adultos y niños) e incluso los pacientes con prótesis se benefician igualmente del tratamiento al no interferir en la cesión de energía al tumor.

Estos beneficios no sólo repercuten en el paciente sino que también afectan a la sociedad dado que al existir menos tumores secundarios inducidos por radiación se reducen los costes de sanidad (medicinas, tratamientos, etc.) del paciente a posteriori con otros tipos de tratamientos. También al reducirse las fracciones de tratamiento se reducen los costes de estancias de los pacientes en el hospital o lugares cercanos a él, así como el número de desplazamientos al centro de tratamiento.

### Experiencia clínica de la hadronterapia

Debido a las características físicas de los hadrones, las **indicaciones clínicas** más favorables [Rowan08 y

Krengli04] para poder ser tratado con esta tecnología son las siguientes:

- Los tumores han de ser perfectamente delimitables;
- No tener excesivo potencial metastizante, y;
- Estar adyacentes a órganos de riesgo, sobre todo si en ellos se demuestra efectiva la escalada de dosis.

La experiencia clínica obtenida [Orec98] con protones tiene muy resultados muy positivos, y diferenciados de la radioterapia con fotones y electrones, en las siguientes patologías:

- Melanomas uveales.
- Cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo.
- Meningiomas.
- Tumores pediátricos.
- Cánceres de cabeza y cuello.
- Adenocarcinomas de próstata.
- Cáncer de pulmón no microcítico y carcinoma hepatocelular.
- Sarcomas retroperitoneales.
- Recidivas pélvicas.
- Cáncer de próstata.

También se han tratado (aunque con menos pacientes) obteniéndose excelentes resultados los siguientes tipos de cáncer:

- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de pulmón no microcítico.
- Cáncer hepático.
- Cáncer vesical.
- Cáncer de cabeza y cuello.
- Gliomas cerebrales.
- Cáncer de esófago.
- Cáncer indiferenciado de tiroides.

### Futuro de la hadronterapia

Esta técnica sigue en evolución [Amaldi04]. Hace dos años (2006) se comprobó que el uso de la antimateria, en particular antiprotones, era cuatro veces más eficiente que si se utilizan los protones a la hora de dañar más células en un punto determinado. El experimento ACE (Antiprotons Cell Experiment) empezó en el año 2003 en el CERN siendo éste el primer experimento que se ha realizado en el mundo para ver los efectos biológicos que pueden producir la antimateria. [ACE06]

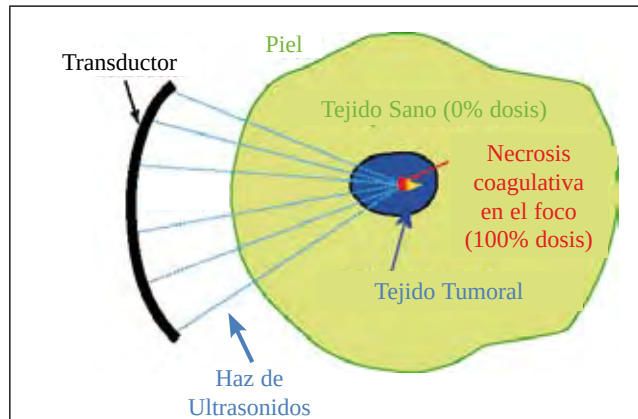
### Ultrasonidos focalizados de Alta Frecuencia (HIFU)

Al igual que la terapia con partículas, el HIFU no es una técnica nueva. Hace más de 50 años [Burov 1956] se planteó el uso esta técnica para fines médicos. El objetivo de la técnica HIFU es causar necrosis selectiva a base de calentar un teji-

do tumoral y producir una lesión del ADN o cavitación del volumen tumoral previamente definido.

Los ultrasonidos son bien conocidos en el campo de la medicina, principalmente por su uso en el diagnóstico y la litotricia, que es la acción de pulverizar o desmenuzar, dentro de las vías urinarias, el riñón o la vesícula biliar, las piedras o cálculos que allí haya, a fin de que puedan salir por la uretra o las vías biliares según el caso. La diferencia de estos ultrasonidos a los HIFU es que estos últimos además de transportar la suficiente energía y poder focalizarse, causan un aumento de temperatura tal que originan una necrosis del tejido deseado. Este proceso también es conocido como terapia de ultrasonidos focalizados de alta frecuencia (HIFU), ablación ultrasónica, cirugía por ultrasonidos focalizados (FUS) y piroterapia.

### Principios físicos



**Figura 4.** Mecanismos físicos HIFU: 1º Vibración mecánica en el transductor; 2º Aumento de temperatura local.

El mecanismo de los HIFU se basa en dos principios físicos:

1. Convertir la energía mecánica en calor. Esto se hace gracias al fenómeno de la piezoelectricidad de determinados cristales existentes en la naturaleza que al ser sometidos a tensiones mecánicas adquieren una polarización eléctrica en su masa, apareciendo una diferencia de potencial y cargas eléctricas en su superficie. El rango de la intensidad acústica en la zona tratada con HIFU está entre los  $5,000 \text{ W/cm}^2$  y  $25,000 \text{ W/cm}^2$ , siendo la frecuencia de terapia entre 0.8 MHz y 2.4 MHz.
2. Mecanismos secundarios ya sea por cavitación, apoptosis (por lesión directa del ADN) o propagación no lineal de ultrasonido. El aumento de temperatura (por encima de los  $55\text{-}60^\circ\text{C}$ ) localizado durante 1 segundo o más, causa una muerte efectiva de la célula eliminándola por completo. En el caso de la cavitación, esto origina una lesión (figura 4), un “agujero o burbuja” para ser entendido claramente, de la zona tratada. Esta bolsa de gas tiene forma

ovalada y un volumen aproximado del foco de unos  $2 \times 2 \times 15 \text{ mm}^3$ . El tejido necrótico es eliminado espontáneamente y de forma progresiva siendo substituido por tejido fibrótico cicatrizal.

### Ventajas de la terapia HIFU

Se trata de un tratamiento no invasivo, en el que la hospitalización por término medio es muy corta y permite al paciente volver muy rápidamente a una vida prácticamente normal. No producen irradiaciones y el calor generado por los ultrasonidos focalizados producidos desaparece (disipa) al final del tratamiento. Además representa una nueva posibilidad para pacientes que han fracasado otros tratamientos, debido a su radioresistencia.

Gracias a que el tamaño del equipamiento HIFU es mínimo puede ser utilizado en ambulatorios y clínicas. Esto significa que en la mayoría de los casos, el paciente tratado por la mañana puede levantarse y andar normalmente por la tarde y volver a casa el mismo día o al día siguiente de la intervención, siendo un sólo tratamiento suficiente en aproximadamente el 80%, al menos en los cánceres de próstata.

En general, para los casos indicados clínicamente no hay riesgo de infección, no es tóxico, es sencillo de manejar y económicamente asequible ( $< 180,000 \text{ €}$ ).

### Indicaciones clínicas

La HIFU está indicado para tratar tumores bien definidos ya sea en su fase temprana como adulta en: hígado, próstata [Murat08], hiperplasia prostática benigna, carcinoma de la próstata [Poiss08], vejiga, riñón [Rouv08] y mama principalmente. En el mundo se han tratado cerca de 60,000 pacientes con estas patologías, la mayor parte de ellos en el Instituto de Ingeniería de Ultrasonidos en Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas de Chongqing en China. En los últimos tres años se ha instalado estos tipos de sistemas en 195 centros repartidos por todo el mundo como por ejemplo, Italia, España, Rusia, Australia, Sudáfrica, Inglaterra, Corea, China y Japón, entre otros. El 11 de julio de 2008 se hizo el Acto Oficial de Inauguración de la primera máquina HIFU en España, concretamente en el Hospital Mutua de Tarrasa (Barcelona). En dicho centro se tratará principalmente el cáncer de próstata.

La patología más tratada hasta la fecha es el de cáncer de Próstata [Blana08]. De hecho, la Asociación Francesa de Urología (AFU) publicó en mayo del 2008 en la revista "BJU International" un artículo [Soulie08] en que propone el uso de esta terapia para este tipo de tumores. En dicho artículo se plantea el tratamiento del cáncer de localizado de próstata en pacientes de más de 70 años, o más jóvenes si no son candidatos a la cirugía (factores asociados de morbilidad). Preferentemente, el estado clínico del tumor de próstata ha de ser inferior o igual a T2c, con un valor de PSA



inferior a 15 ng/ml y una puntuación de Gleason inferior o igual a 7 (3 + 4). El volumen prostático debes ser inferior a 50 ml y la invasión tumoral limitada (menos de 4 cuadrantes prostáticos afectados de los 6 clásicos).

La técnica HIFU puede ser o bien guiada por imagen obtenida por resonancia magnética nuclear [Ben08] o guiado por ultrasonidos o ecógrafo.

### Limitaciones de la HIFU

Debido a las propiedades físicas de los ultrasonidos, solamente se pueden aplicar éstos como terapia en tejidos donde se propaguen adecuadamente. Esto lo limita en órganos que pueden contener gases de forma natural, como los pulmones, intestinos, estómago y espina dorsal. A su vez, la propagación de ultrasonidos a través de los huesos, se ve atenuada considerablemente.

### Conclusiones de las tecnologías emergentes

La aparición de nuevas tecnologías basadas en principios físicos para acabar literalmente contra el cáncer es prometedora. Tanto la hadronterapia como la HIFU, ambos analizados en este artículo, no son métodos perfectos para acabar con todos los tumores, pero sí lo son para ciertas patologías específicas. El resto de patologías no citadas en este artículo necesitan ser tratados con más pacientes para poder tener resultados clínicos concluyentes.

Los resultados satisfactorios obtenidos con la técnica HIFU para el cáncer de próstata lo hacen ideal en comparación con otras terapias utilizadas como la radioterapia convencional o hadrónica, que aunque son también muy eficaces desde el punto de vista clínico, su coste es alrededor de tres veces mayor que en el caso de la HIFU.

Ambas técnicas no reemplazan a las actuales pero sí las complementan y perfeccionan en muchos casos. Tanto la hadronterapia como la HIFU pueden ser complementarias a las terapias actuales e incluso entre sí.

### Principales Referencias Hadronterapia

- [ACE06] <http://press.web.cern.ch/Press/PressReleases/Releases2006/PR15.06E.html>.
- [Amaldi04] "Future trends in cancer therapy with particle accelerators." *Z Med Phys.* 2004;14(1):7-16.
- [Krengli04] "Medical aspects of the National Centre For Oncological Hadrontherapy (CNAO-Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Italy". *Radiother Oncol.* 2004 Dec;73 Suppl 2:S21-3.
- [Orec98] "Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience". Orecchia R, Zurlo A, Loasses A, Krengli M, Tosi G,

Zurrida S, Zucali P, Veronesi U. *Eur J Cancer.* 1998 Mar;34(4):459-68.

- [Rowan08] "Proton Therapy Use Incites Debate Over Clinical Trials". Rowan K. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Oct 28.
- [Slater92] "The Proton Treatment center at Loma Linda University Medical Center: rationale for description of its development". Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 22:383-389.
- [Vabre07] "Secondary exposure for 73 and 200 MeV proton therapy". Tromprier F, Delacroix S, Vabre I, Joussard F, Proust J. *Radiat Prot Dosimetry.* 2007;125(1-4):349-54. Epub 2007 Mar 3.
- [Wilson46] "Radiological Use of Fast Protons". Robert R. Wilson; *Radiology* 47 (1946).

### Principales Referencias HIFU

- [Ben08] "MR detection of local prostate cancer recurrence after transrectal high-intensity focused US treatment: preliminary results"; Ben C. A; Girouin N; Ryon-Taponnier P; Mège-Lechevallier F; Gelet A; Chapelon J Y; Lyonnet D; Rouvière O; *Journal de radiologie* 2008;89(5 Pt 1):571-7.
- [Blana08] "First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer." Blana A.; Murat F. J; Walter B.; Thuroff S.; Wieland W. F; Chaussy C.; Gelet A.; *European urology* 2008;53(6):1194-201.
- [Murat08] "Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: technology, clinical outcomes, and future."; Murat F.L; Gelet A.; *Current urology reports* 2008;9(2):113-21.
- [Poiss08] "Locally recurrent prostatic adenocarcinoma after exclusive radiotherapy: results of high intensity focused ultrasound"; 2008; Poissonnier L; Murat F-J; Belot A; Bouvier R; Rabilloud M; Rouviere O; Chapelon J-Y; Gelet A; *Progrès en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie* 2008;18(4):223-9.
- [Rouv08] "Radiofrequency ablation of renal tumors with an expandable multitined electrode: results, complications, and pilot evaluation of cooled pyeloperfusion for collecting system protection"; Rouvière O.; Badet L. et al. *Cardiovascular and interventional radiology* 2008;31(3):595-603.
- [Soulie08] "High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. Association Française d'Urologie, FRANCE". Rebillard X., Soulie M., Chartier-Kastler E., Davin J.L., Mignard J.P., Moreau J.L., Coulange C.; *BJU international* ISSN 1464-4096 ; 2008, vol. 101, no10, pp. 1205-1213.