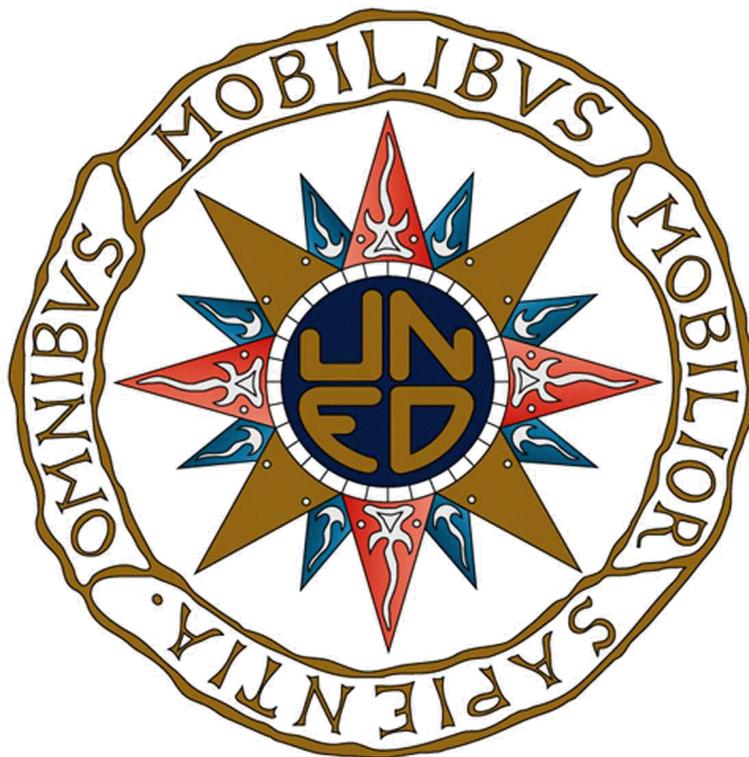


# Diseño de un sistema de guiado en tiempo real para tratamiento de tumores móviles con terapia de protones

---

Pablo Fernández Carmona

Universidad Nacional de Educación a Distancia



Instituto Paul Scherrer, Villigen (Suiza), 11 de noviembre de 2013



## **Abstract**

Radiation therapy is indicated as the main or adjuvant treatment in a wide range of tumors in modern medicine. Traditional radiation sources include electron and photon beams, and radioactive sources. In the last decades therapy with hadron beams has evolved to be the state of the art in radiation therapy, and main indication in several specific cancers. However due to the precision required, the capabilities to treat moving tumors is still very limited. This document proposes a novel, CT imaging compatible technique for real time guiding of moving targets using electromagnetic fields during therapy; a project for building a prototype has been initiated based on this work.

## **Resumen**

La radioterapia es actualmente el tratamiento preferente en solitario o como complemento en un gran número de tumores diferentes. Las fuentes tradicionales de radiación son haces de electrones o fotones, y fuentes radioactivas. En las últimas décadas la terapia con haces de hadrones ha evolucionado hasta convertirse en la técnica más avanzada de radioterapia existente. Sin embargo, debido a la alta precisión que requiere, las posibilidades de tratamiento de tumores móviles son aún muy limitadas. Este documento propone una novedosa técnica, compatible con TAC, que utiliza campos electromagnéticos para el guiado en tiempo real de objetivos móviles durante la terapia; y ha dado lugar a un proyecto para la construcción de un prototipo.

La investigación se ha realizado parcialmente en el centro de protonterapia del Instituto Paul Scherrer en Suiza, bajo la supervisión de la Dra. Cristina Santa Marta Pastrana de la UNED y con la colaboración de Antje Knopf, Carles Goma y Carmen Ares del PSI.



## Agradecimientos

Quiero dar las gracias a Pilar por apoyarme a pesar de todas las tardes que le robé para dedicarle al master, por su paciencia y su cariño. A mis padres por el enorme esfuerzo que pusieron en mi educación y todo lo que me han ayudado siempre. A los compañeros del PSI que de un modo u otro me han ayudado a dar forma a este proyecto: a Antje por las referencias, a Carles por revisar el capítulo de física, a Carmen por ayudarme con el flujo clínico y a Martin y Tony por creer en mi propuesta para llevar a cabo el proyecto de construir un prototipo. Finalmente quiero agradecer a los profesores del Master de Física Médica por el enorme interés que han demostrado en la calidad del programa, como durante la excelente semana de prácticas en el Hospital Gregorio Marañón y en el seguimiento de los alumnos. Estoy seguro de que enseñar a distancia debe ser difícil. Especialmente gracias a Cristina por aceptar supervisar mi proyecto y ayudarme a darle forma.



## Sumario

Tabla de ilustraciones.....	8
1. Introducción .....	9
1.1. Radioterapia .....	10
1.2. Terapia con hadrones.....	14
1.3. El Instituto Paul Scherrer.....	22
2. Descripción de la problemática asociada a tumores móviles .....	23
2.1. El problema de la respiración en tratamiento de tumores.....	23
2.2. Sistemas de adaptación al movimiento de tumores en radioterapia .....	24
3. Objetivos .....	26
3.1. Requerimientos del sistema de guiado propuesto .....	26
4. Material y método.....	30
4.1. Introducción a los sistemas de posicionamiento y guiado .....	30
4.2. Sistema de transmisores y receptores propuesto .....	32
4.3. Interfaces.....	36
5. Resultados .....	40
5.1. Comparativa con otros sistemas existentes.....	40
5.2. Protocolo completo de tratamiento .....	41
6. Conclusiones .....	43
7. Trabajo adicional.....	44
Anexo: Centros de terapia con hadrones en 2013.....	45
Bibliografía .....	47

## Tabla de ilustraciones

Ilustración 1 Esquema de conjunto del sistema de posicionamiento y guiado propuesto .....	10
Ilustración 2 Efecto fotoeléctrico .....	11
Ilustración 3 efecto Compton.....	11
Ilustración 4 Producción de pares.....	12
Ilustración 5 distribución de dosis en agua de un haz de fotones de 12 MeV y haz de electrones de 18 MeV .....	12
Ilustración 6 Plan de tratamiento de radioterapia para un tumor pulmonar usando 10 campos .....	13
Ilustración 7 Imagen de TAC de un pulmón sobre el que se ha demarcado la zona objetivo que identifica el tumor.....	14
Ilustración 8 Distribución de la dosis depositada por un protón de 140 MeV en tejido.....	15
Ilustración 9 Distribución de dosis en agua de haces de protones a diferente energía, medida en la gantry 2 del Instituto Paul Scherrer.....	16
Ilustración 10 interacciones de coulomb producen dispersión en los bordes del haz. ....	17
Ilustración 11 Superposición de irradiaciones de distinta energía mediante extensión de pico de Bragg para crear una meseta de dosis elevada con protones. ....	18
Ilustración 12 Comparativa de dosis en un plan de tratamiento de tomoterapia con fotones y protonterapia de intensidad modulada .....	19
Ilustración 13 Sistemas de ajuste de energía final del haz de protones. ....	20
Ilustración 14 Diagrama de sistema pasivo de tratamiento. ....	20
Ilustración 15 Esquema del sistema de aplicación de escaneo por puntos.....	21
Ilustración 16 Cobertura tridimensional de un tumor mediante escaneo activo.....	21
Ilustración 17 Comparativa de los tres métodos de aplicación de protones: Pasivo, SFUD por puntos e IMPT por puntos.....	22
Ilustración 18 Plano de las instalaciones de protonterapia en el instituto Paul Scherrer. ....	26
Ilustración 19 Visión en ojo de pez de la sala de tratamiento de Gantry 2 en PSI.....	27
Ilustración 20 Detalle de la mesa de pacientes de Gantry 2 en PSI, con la que tiene que ser compatible el sistema de posicionamiento. ....	27
Ilustración 21 Tomografía TAC de un paciente con implantes metálicos en la columna y Tomografía tras un algoritmo de reducción de artefactos producidos por metal .....	28
Ilustración 22 Localización de los transmisores en el cuerpo del paciente .....	33
Ilustración 23 Esquema de marcador radio-opaco .....	34
Ilustración 24 Vista frontal de la gantry mostrando un paciente en el isocentro y la posición del sistema de referencia.....	35
Ilustración 25 Interfaz máquina-máquina del sistema de posicionamiento con el control de la máquina .....	36
Ilustración 26 Modelo 4D de estimación de movimiento en el hígado desarrollado en PSI. ....	37
Ilustración 27 Pantalla de video situada delante de los ojos del paciente, guiándole en su respiración.....	39
Ilustración 28 Diagrama de flujo del protocolo completo de tratamiento de pacientes .....	41

## 1. Introducción

Según las últimas estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En el año 2008 causó aproximadamente un 13% del total de defunciones. El cáncer comienza en una célula que por distintos motivos puede pasar de normal a tumoral, reproduciéndose incontroladamente formando tumores malignos.

La radioterapia es una de las técnicas de tratamiento comúnmente utilizadas en medicina para luchar contra el cáncer. Consiste en la exposición de los tumores a radiaciones ionizantes con el objetivo de depositar una dosis letal en las células tumorales, tratando de no dañar las células sanas colindantes. Tradicionalmente se han usado como fuentes de radiación haces de electrones o fotones provenientes de aceleradores de partículas, o bien fuentes radioactivas total o parcialmente encapsuladas.

En las últimas décadas se ha desarrollado mucho la terapia usando hadrones como partículas ionizantes, principalmente protones e iones de carbono [1] [2] [3]. La hadronterapia presenta una precisión mucho mayor que la radioterapia tradicional, reduciendo fuertemente el daño colateral a tejido sano y sus complicaciones posteriores. El principal inconveniente de la hadronterapia es su coste, hasta 10 veces mayor que la radioterapia con fotones.

El movimiento inducido por la respiración del paciente supone una fuerte dificultad para el tratamiento cuando los tumores se encuentran en partes móviles. Se hace necesario inmovilizar al paciente, o bien sincronizar de algún modo la aplicación del tratamiento con sus movimientos. En el caso del uso de hadrones las dificultades se acentúan aún más que usando fotones tradicionales.

El objetivo del presente trabajo es proponer un sistema de guiado que permita tratar pacientes con tumores en el tórax o abdomen con una máquina de hadronterapia sin tener que renunciar a su precisión. Para ello se diseñara un sistema de emisores y receptores que cumplan una serie de requisitos basados en la maquina Gantry 2 del Instituto Paul Scherrer en Villigen (Suiza). También se especificarán los interfaces utilizados, los aspectos más técnicos de hardware del proyecto y finalmente se detallará el proceso completo de tratamiento de un paciente, desde el momento en que se le detecta un tumor al fin del tratamiento en un centro de hadronterapia, incluyendo todos los pasos y decisiones intermedias.

En la Ilustración 1 se muestra un diagrama esquemático de una sala de tratamiento con protones equipada con el sistema de guiado en tiempo real propuesto. Esta imagen se muestra aquí como visión de conjunto, y cada uno de los elementos irá cobrando sentido según avancen los capítulos. Los elementos fundamentales son: A y B, marcadores de posicionamiento y su estación base de referencia; C es la Gantry giratoria con el inyector telescópico del que emerge el haz de protones; E es el riel que sigue la Gantry al girar alrededor del paciente y F es la mesa sobre la que el paciente está total o parcialmente inmovilizado.

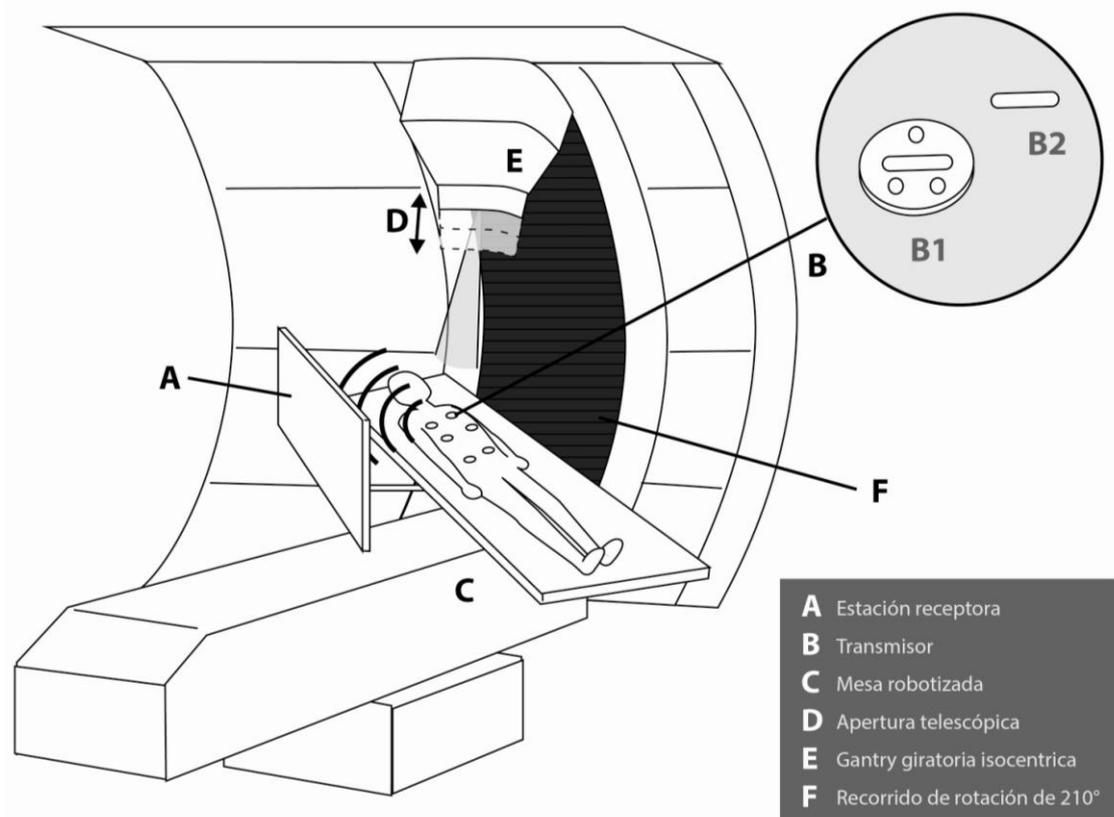


Ilustración 1 Esquema de conjunto del sistema de posicionamiento y guiado propuesto

## 1.1. Radioterapia

La radioterapia es el nombre más comúnmente utilizado para el tratamiento de tumores mediante el uso de radiaciones ionizantes. Desde un punto de vista médico puede recomendarse de manera excluyente, como en el caso del cáncer precoz de próstata. Puede ser adyuvante, como complemento a otro tratamiento principal, generalmente anterior o posterior a una cirugía. También puede ser un tratamiento sincrónico o concurrente con otro como la quimioterapia.

Biológicamente su efecto se basa en depositar una dosis de radiación ionizante letal en las células tumorales, mientras que se trata de minimizar la cantidad de radiación recibida por el tejido sano circundante. La ionización inducida por la radiación afecta principalmente al ADN, a las membranas celulares y a orgánulos internos como el aparato de Golgi de las células. Los daños en la doble hélice inducen la apoptosis, y con ello se reduce la masa del tumor.

La radiación puede obtenerse de diferentes fuentes. Éstas son, tradicionalmente, la Braquiterapia, las fuentes radioactivas externas y los haces de fotones o electrones [4]. También se han usado más recientemente partículas cargadas, pero éstas se tratarán en el capítulo 1.2.

La Braquiterapia fue una de las primeras técnicas utilizadas, y aún se usa en algunos casos como cáncer de mama, próstata y cérvix. Consiste en la implantación quirúrgica de fuentes de rayos  $\gamma$  de baja energía, como  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{125}\text{I}$  ó  $^{103}\text{Pd}$ . La fuerte caída del flujo con la distancia garantiza una deposición local de la dosis.

El uso de fuentes radioactivas externas, como el  $^{60}\text{Co}$  permite obtener un haz de rayos  $\gamma$  y sin necesidad de un acelerador de partículas. Presenta fuertes inconvenientes como la imposibilidad de modular o apagar el haz y un alto nivel de dispersión que produce radiación de fondo. Por esto, su uso está prácticamente restringido a países en vías de desarrollo.

Los haces de electrones, generados con un acelerador lineal con guías de onda de radiofrecuencia, se utilizan en el tratamiento de tumores en la piel o a baja profundidad.

La más común de todas las fuentes actualmente es la radioterapia con fotones generados por un acelerador de partículas. Desde el punto de vista físico, la interacción de los fotones con la materia a su paso por el cuerpo humano se produce por cuatro fenómenos: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton, la producción de pares y el efecto Rayleigh [5]. En el rango de energías clínicas domina el efecto Compton.

El efecto fotoeléctrico es un proceso de absorción atómico por el que un átomo absorbe completamente la energía de un fotón incidente (Ilustración 2). La energía del fotón es usada para expulsar un electrón orbital del átomo, al que se denomina fotoelectrón, quien recibe una energía cinética igual a la diferencia entre la energía del fotón y la de unión de su capa:

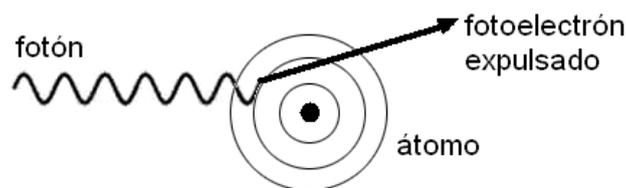


Ilustración 2 Efecto fotoeléctrico

$$E_{\text{foto-electrón}} = E_{\text{fotón}} - \text{Energía}_{\text{unión de la capa}} \quad [1]$$

La energía cinética del fotoelectrón expulsado se deposita en los alrededores de la interacción fotoeléctrica como resultado de ionizaciones y excitaciones secundarias.

El efecto Compton produce una desviación y una pérdida de energía del fotón incidente, pero no su absorción, Ilustración 3. Se produce cuando el fotón choca contra un electrón de la última capa de un átomo, que por su baja energía de unión se comporta cuasi como un electrón libre. La energía del fotón dispersado  $E_{\text{disp}}$  depende del ángulo  $\theta$  desviado, por conservación de energía y momento:

$$E_{\text{disp}} = \frac{E_0}{\left[1 + \left(\frac{E_0}{0.511}\right) 1 - \cos \theta\right]} \quad [2]$$

Y la energía del electrón de retroceso con el que ha chocado será  $E_{\text{electrón}} = E_0 - E_{\text{disp}}$

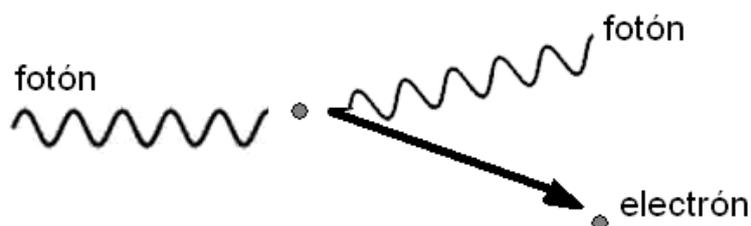


Ilustración 4 efecto Compton

La producción de pares ocurre cuando un fotón interactúa con el campo eléctrico de una partícula cargada, generalmente un núcleo atómico, aunque también puede ocurrir con electrones. En la producción de pares el fotón desaparece, desintegrándose en dos partículas de igual masa y carga opuesta: un electrón y un positrón, Ilustración 5. La masa en reposo de cada uno es 0.511 MeV. La energía restante del fotón se transforma en energía cinética de las partículas:

$$E_{e^-} + E_{e^+} = E_0 - 1.022 \text{ MeV} \quad [3]$$

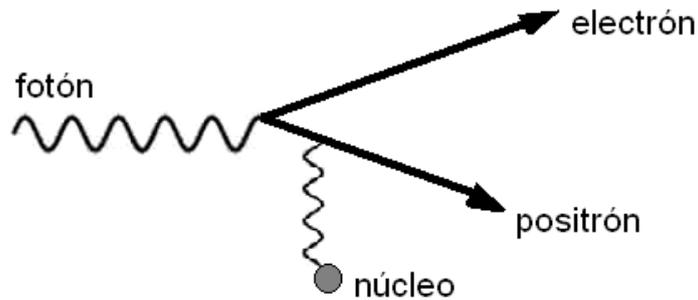


Ilustración 6 Producción de pares

La distribución de la dosis tiene una fuerte dependencia con la profundidad tanto en el caso de fotones como de protones. La Ilustración 7 muestra con un ejemplo concreto como en ambos casos tiene una pendiente descendente que hace difícil depositar dosis en tejido profundo sin afectar el más superficial. Ambas medidas son realizadas en agua, pero los resultados son aplicables a tejido vivo mediante la aplicación de un factor de calibración constante.

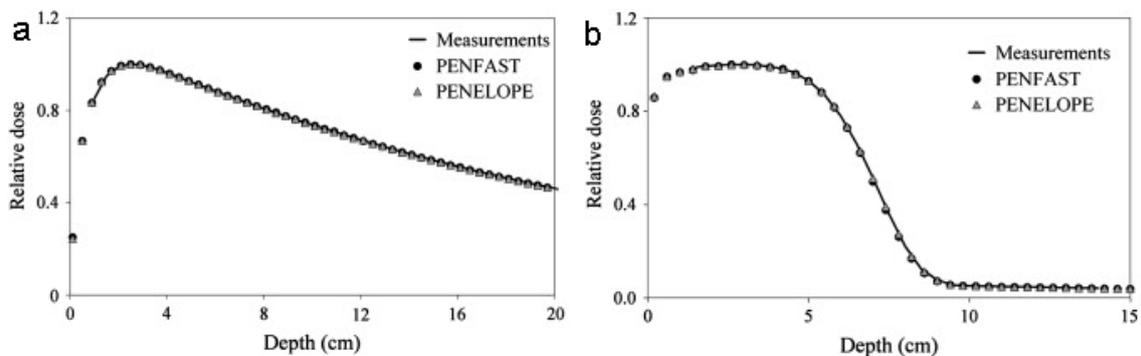
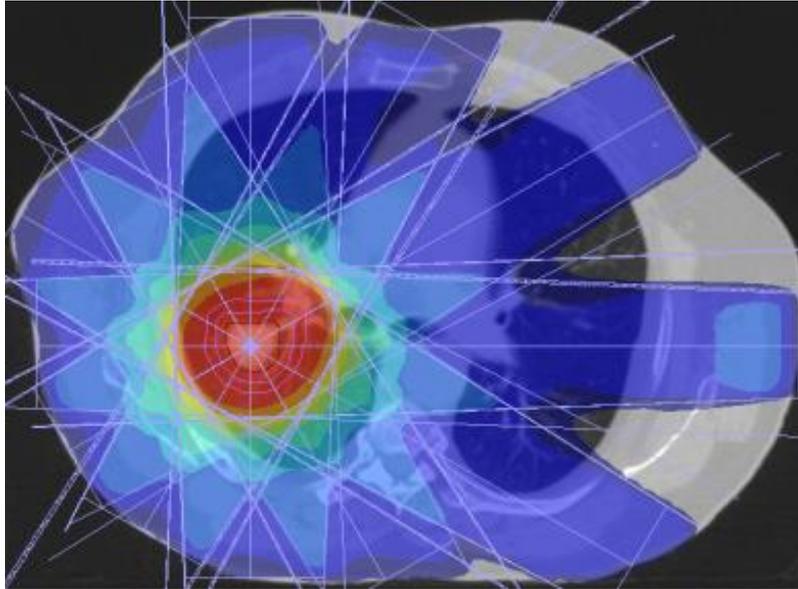


Ilustración 7 distribución de dosis en agua de un haz de fotones de 12 MeV (a) y de un haz de electrones de 18 MeV (b) [6]

Con el objeto de minimizar la dosis en tejido sano y garantizar una dosis letal en el tumor, la radiación se aplica en varios campos. Cada uno de estos campos está definido por una intensidad, ángulo de incidencia y forma del haz. La suma de todos los campos aplicados conforma la dosis total recibida por el paciente, tanto en tejido sano como canceroso. La Ilustración 8 muestra la distribución de dosis de un tratamiento con fotones dividido en 10 campos. Estos campos son cuidadosamente calculados previamente a la irradiación en el plan de tratamiento. Para ello se utilizan modelos físicos de la interacción de la radiación con las distintas composiciones de tejido. Estos modelos pueden ser de distintas clases: analíticos, por Monte Carlo o basado en resultados experimentales estadísticos.



**Ilustración 8 Plan de tratamiento de radioterapia para un tumor pulmonar usando 10 campos. Cortesía de [7]**

El paso previo fundamental a la radioterapia es la adquisición de una imagen con tomografía axial computarizada (TAC). Esta modalidad de imagen médica no sólo ofrece una excelente visión de las estructuras internas, sino que además tiene una correlación directa con el coeficiente de atenuación  $\mu$  de cada voxel para los rayos X. Esta característica será de gran utilidad en el cálculo del plan de tratamiento.

A veces el TAC se utiliza conjuntamente con una tomografía por emisión de positrones (PET). El PET se obtiene inyectando al paciente moléculas de glucosa dopadas con isótopos radiactivos. La glucosa será absorbida con mayor rapidez por las áreas con metabolismo más activo del organismo, como es el caso de los tumores. En la desintegración radiactiva de los isótopos se producen positrones que al entrar en contacto con electrones se desintegran generando dos rayos gamma que son detectados por el equipo de imagen. Así, las imágenes conjuntas, denominadas PET-TAC, superponen la densidad de glucosa radioactiva sobre el mapa de densidades de las estructuras internas del cuerpo. Otras formas de diagnóstico incluyen el TAC con contraste intravenoso o la resonancia magnética con o sin contraste intravenoso.

Basándose en la concentración de glucosa y en las estructuras visibles, el oncólogo demarcará una zona de tratamiento que incluya una estimación de la forma del tumor más un margen de seguridad. La Ilustración 9 muestra un ejemplo de marcaje de la zona tumoral sobre imagen de TAC. También se delinearán las zonas especialmente sensibles a la radiación, para que se procure minimizar la dosis recibida. A partir de esta zona demarcada, es tarea de los físicos médicos la creación de un plan de tratamiento que cumpla de manera óptima los requisitos del oncólogo con los medios técnicos disponibles. Este plan será propuesto al oncólogo para su revisión y se acordará un plan definitivo.

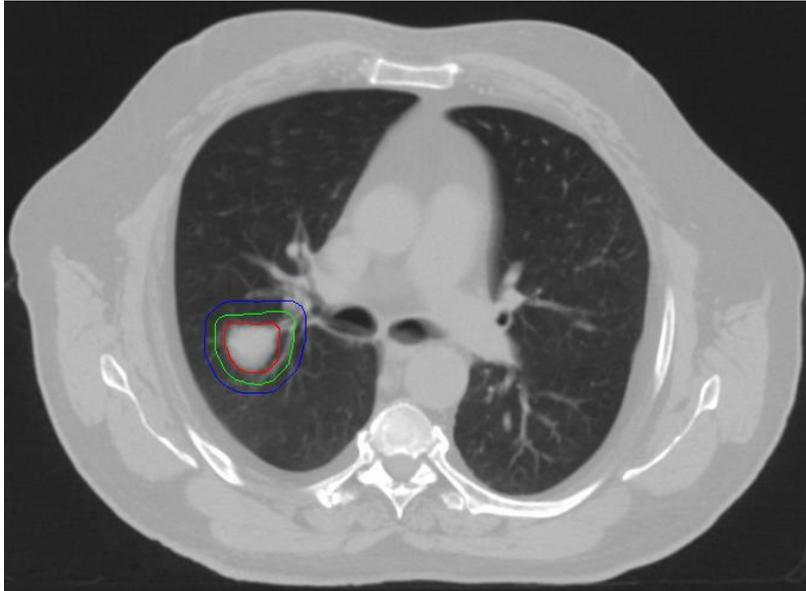


Ilustración 9 Imagen de TAC de un pulmón sobre el que se ha demarcado la zona objetivo que identifica el tumor. Cortesía de [7]

La demarcación de la zona tumoral tiene diferentes denominaciones técnicas, según la precisión y la aplicación. Los términos anglosajones son utilizados por su amplio uso académico y clínico. Se introducen aquí por comodidad, pues serán utilizadas más adelante en el texto:

- GTV (Gross Tumor Volume). Es el volumen en el que se ha identificado la presencia del tumor.
- CTV (Clinical Target Volumen). Es el volumen que delimita el GTV más las extensiones microscópicas estimadas en función del tipo y comportamiento específico del tumor.
- ITV (Internal Target Volume). En el contexto de tumores móviles, es el volumen que se considera que ocupará el tumor, incluyendo sus posibles desplazamientos.
- PTV (Planning Treatment Volumen). Es similar al CTV aunque generalmente algo mayor pues incluye las áreas que aun sin pertenecer al tumor no pueden ser evitadas en el tratamiento por limitaciones físicas. Incluye la suma de todas las incertidumbres.

## 1.2. Terapia con hadrones

La primera vez que se propuso el uso de otras partículas aceleradas distintas al electrón con fines terapéuticos fue Robert Rathbun Wilson en 1945 en su artículo "Radiological Use of Fast Protons" [8]. En él proponía el uso de protones de altas energías para depositar dosis de energía en el interior del cuerpo humano. Los protones tienen la particularidad de penetrar el agua (o tejidos, que se comportan de manera muy similar) en línea recta ionizando la materia a su paso hasta detenerse a una cierta distancia donde depositan la mayor parte de su energía. En la Ilustración 10 se puede ver la gráfica original del artículo de Wilson mostrando la distribución de dosis de un protón altamente energético.

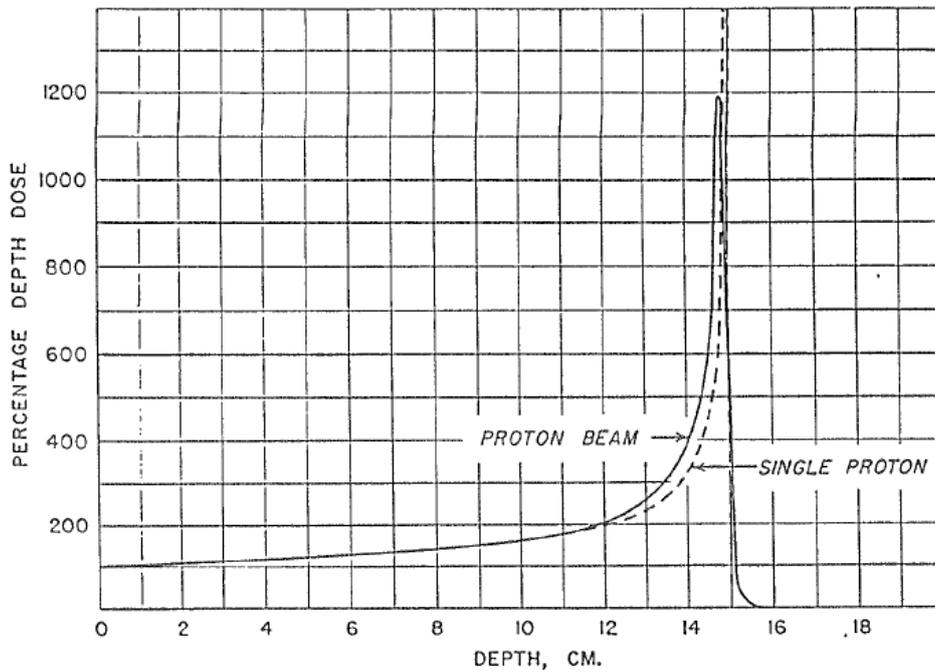


Ilustración 10 Distribución de la dosis depositada por un protón de 140 Mev en tejido, del artículo original [8]

La principal diferencia en el comportamiento de los protones, con respecto a los fotones utilizados en radioterapia, es la distribución en la que depositan sus dosis. La dosis depositada por los fotones van decreciendo con la profundidad, mientras que los protones tienen un perfil bajo y un afilado pico al final de su rango. Tras el pico, conocido como pico de Bragg, la dosis depositada es prácticamente nula.

El haz de protones interactúa fundamentalmente de tres maneras a su paso por el tejido: elásticas, inelásticas y nucleares. Los protones primarios pierden energía excitando e ionizando átomos en su camino mediante interacciones inelásticas. También sufren dispersión múltiple de Coulomb, desviando su trayectoria de manera elástica. Finalmente alrededor de un 20% de los protones se pierde en interacciones nucleares, generando a su vez partículas secundarias.

La pérdida de energía debida a ionización y excitación atómica es descrita por la ecuación de Bethe-Bloch [9]:

$$\frac{-dE}{dx} = KZ^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[ \frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \frac{\beta \gamma}{\beta} \right] \quad [4]$$

z=Carga de la partícula incidente

Z=Número atómico del absorbente

A=Masa atómica del absorbente

$K/A=4\pi N_A r_e^2 m_e c^2/A$

$T_{max}$ =Máxima transferencia de energía a un electrón libre

I= Energía de excitación media del absorbente

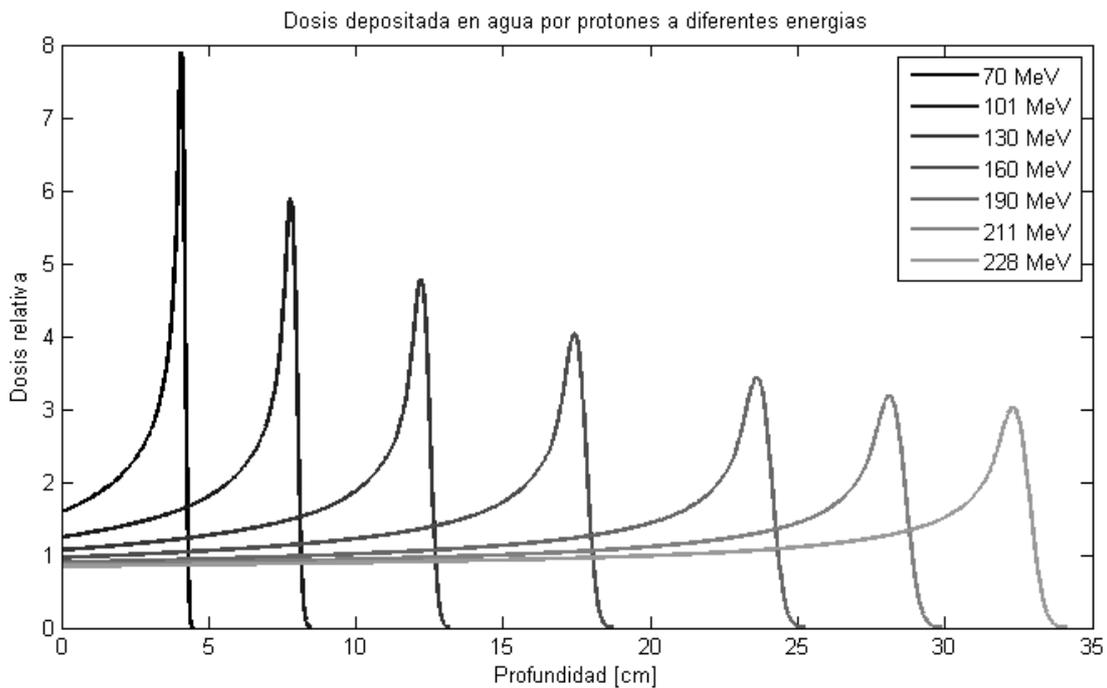
$\beta$ =velocidad del proyectil

$\gamma=1/(1 - \beta^2)^{\frac{1}{2}}$

$\delta$ =factor de corrección de la densidad

Si realizamos una aproximación de primer orden, obtenemos que  $\frac{-dE}{dx} \approx \frac{1}{velocidad^2}$ . Por tanto cuanto más despacio va la partícula, más rápido es el frenado que le impone el medio. Es esta relación la que da lugar al característico pico de Bragg; los protones penetran rápidos en el medio y apenas pierden energía. La relación cuadrática hace que la mayor pérdida se produzca en muy poca distancia al final del rango de penetración. El pico de Bragg fue descrito por primera vez por William Bragg en 1904, en un estudio sobre la capacidad de ionización del radio.

Se ha observado que la distancia desde el punto de entrada de los protones al pico de Bragg depende de la energía inicial de los protones. Esta relación queda claramente mostrada en la Ilustración 11, donde se muestra la penetración en agua de un haz de protones en función de su energía. Las medidas han sido tomadas en el Instituto Paul Scherrer en Villigen por su equipo de dosimetría. Para ello se utilizó un detector de cámara multi hilo tras una columna de agua de espesor variable en las instalaciones de Gantry 2, midiéndose el número de protones que atravesaban el detector para diferentes energías y espesores de agua.



**Ilustración 11** Distribución de dosis en agua de haces de protones a diferente energía, medida en la gantry 2 del Instituto Paul Scherrer

Así pues se puede crear una tabla que relacione energía y penetración en agua para protones, y por su similitud, mediante coeficientes de conversión también en tejido humano. En realidad no es posible medir la energía real de las partículas del haz. Lo que se mide realmente es el perfil y la profundidad de penetración. La energía estimada se asigna a cada profundidad de penetración basándose en tablas estándar. Estas tablas están elaboradas con cálculos precisos teóricos publicados por ICRU [10], la Comisión Internacional de Unidades Radiológicas y Medidas.

**Tabla 1** Tabla experimental de penetración en agua del pico de Bragg de un haz de protones a diferentes energías.  
Fuente: Mediciones de dosimetría en la gantry 2 del Instituto Paul Scherrer

Energía [MeV]	Penetración [cm]	Energía [MeV]	Penetración [cm]
70	4.1	160	17.7
80	5.1	170	19.7
90	6.4	180	21.7
100	7.9	190	23.9
110	9.1	200	25.9
120	10.6	210	28.2
130	12.4	220	30.7
140	14.1	229	32.7
150	15.9		

La principal causa de dispersión de los protones primarios son las interacciones múltiples de Coulomb con los núcleos de medio. Se producen muchas deflexiones con un pequeño ángulo que, acumuladas, producen un efecto de dispersión lateral del haz. El ángulo de dispersión según la aproximación de Highland [11] es:

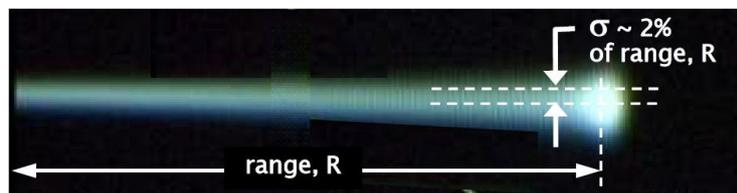
$$\theta_0 = \frac{14.1 \text{ MeV}}{pv} z \left(\frac{L}{L_R}\right)^{\frac{1}{2}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10}\left(\frac{L}{L_R}\right)\right] \quad [5]$$

P= momento del protón

v= velocidad del protón

L= grosor del blanco

L<sub>R</sub>=longitud de radiación del blanco



**Ilustración 12** interacciones de coulomb producen dispersión en los bordes del haz. Cortesía de [12]

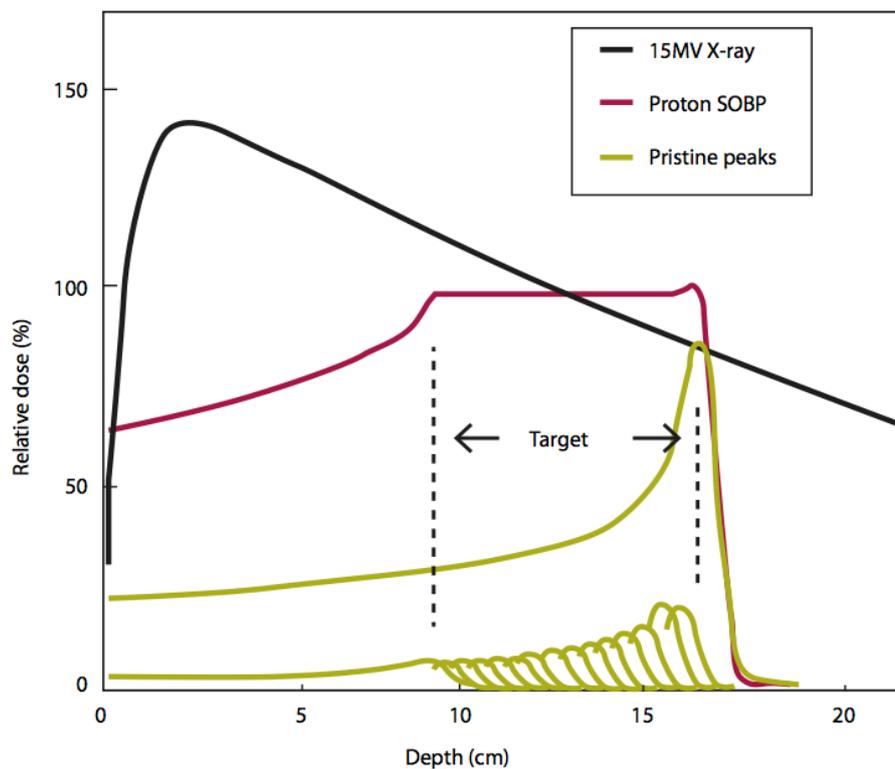
Las partículas secundarias generadas por las interacciones son un 40% de partículas cargadas (protones, deuterio, partículas  $\alpha$ ) y 60% neutras (neutrones, fotones  $\gamma$ ). Las partículas cargadas tienen un rango inferior al de la partícula primaria y depositan su dosis en un halo alrededor del haz principal. La mayor parte de interacciones nucleares se produce al principio del rango, donde las partículas primarias tienen su mayor energía. Las neutras tienen mayor recorrido, siendo su trayectoria poco predecible y en gran parte abandonan el cuerpo. Un efecto directo es la reducción del flujo de protones del haz con la profundidad, lo que se traduce en un escalado de los picos de las curvas de Bragg, como puede verse en la Ilustración 11.

El otro efecto importante de las interacciones nucleares es la producción de partículas inestables por activación, que han de ser tenidas en cuenta tanto en la verificación de la dosis recibida como en el diseño adecuado de medidas de seguridad y radioprotección.

Unos 30 cm de profundidad de penetración son suficientes para acceder a la mayor parte de tumores en seres humanos. Por este motivo es frecuente encontrar aceleradores de partículas

para hadronterapia con energías máximas entre los 230 y los 250 MeV, como puede comprobarse en el Anexo: Centros de terapia con hadrones en 2013

De manera similar a los planes creados en radioterapia, puede planificarse un tratamiento usando haces de protones para irradiar un tumor tratando de respetar en lo posible el tejido sano. Es posible generar una meseta de dosis elevada mediante la adecuada superposición de irradiaciones con protones a distintas energías, como se observa en la Ilustración 13. A esta técnica se la conoce como extensión del pico de Bragg o SOBP (Spread Out Bragg Peak en inglés). También puede verse en la figura, a modo de comparación, la distribución de dosis que mostraría un haz de fotones para obtener la misma dosis en el punto más distante.



**Ilustración 13** Superposición de irradiaciones de distinta energía mediante extensión de pico de Bragg para crear una meseta de dosis elevada con protones. Fuente: [13]

Gracias a la distribución de dosis, fuertemente concentrada en torno al pico de Bragg, se obtendrán resultados más localizados con un número bajo de campos. En esto los protones muestran una clara ventaja respecto a los fotones. La ionización específica de los protones es mayor que la de los fotones, así como la concentración de la dosis en un volumen dado debido a la dispersión lateral de los fotones. Esto permite una mayor precisión lateral en un tratamiento con protones. En cuanto a la precisión longitudinal los protones muestran una clara ventaja tanto reduciendo la dosis antes del objetivo (reducción de daños en la piel) como después de este (evitando estructuras sensibles cercanas). En la Ilustración 14 se muestran dos planes de tratamiento para un mismo tumor, usando las más avanzadas técnicas de radioterapia y de protonterapia. Tanto la conformidad de la dosis en el área del tumor como la minimización del daño en tejido sano son claramente superiores utilizando protones.

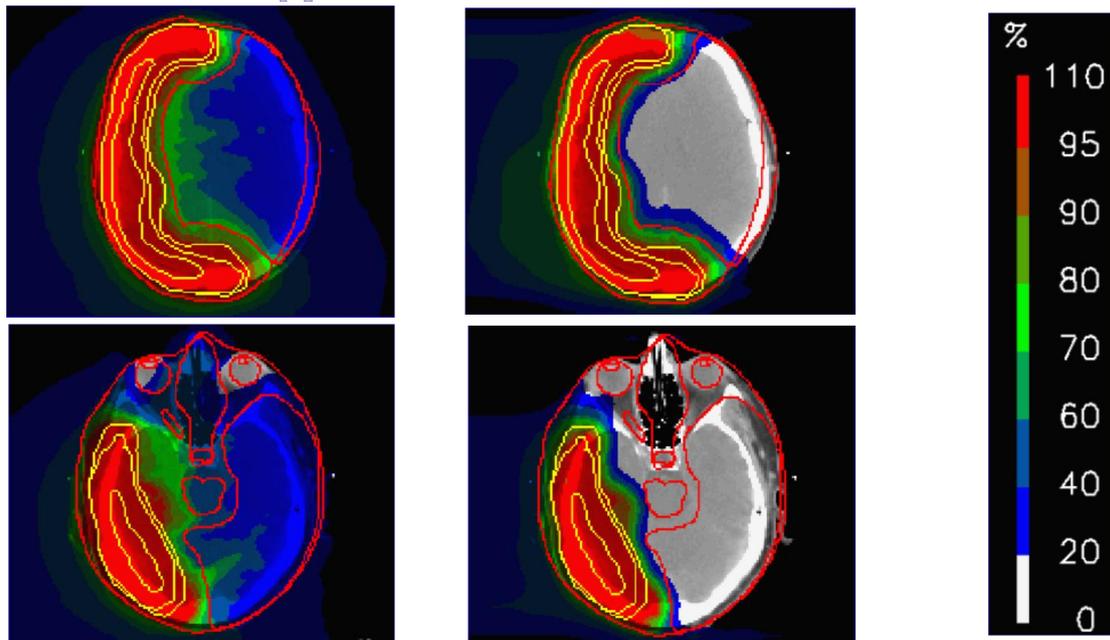


Ilustración 14 Comparativa de dosis en un plan de tratamiento de tomoterapia con fotones (izquierda) y protonterapia de intensidad modulada (derecha). Fuente: [14]

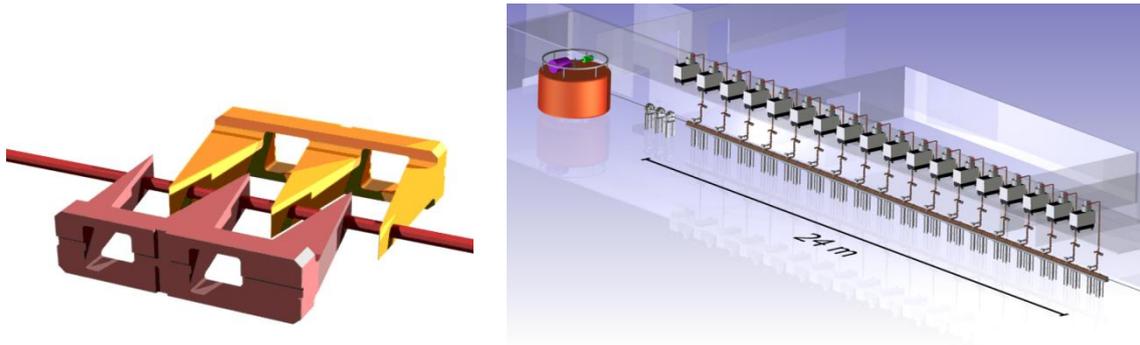
Los dos principales inconvenientes que presenta el tratamiento con protones respecto a la radioterapia son un mayor coste de la maquinaria, y unos requerimientos más estrictos en cuanto a calidad de la imagen médica de referencia para poder calcular la penetración de manera exacta.

La infraestructura necesaria para producir haces de protones es muy diferente a la usada en radioterapia con fotones. Se trata de aceleradores de mayor tamaño, complejidad y consumo. Esto se debe principalmente a un hecho físico muy sencillo, el campo magnético necesario para acelerar perpendicularmente un protón es mucho más alto que el necesario para un electrón usado en un acelerador lineal de radioterapia.

$$\text{Ley de Lorentz: } \frac{dv}{dt} = \frac{q}{\gamma m} \mathbf{v} \times \mathbf{B} \quad [6]$$

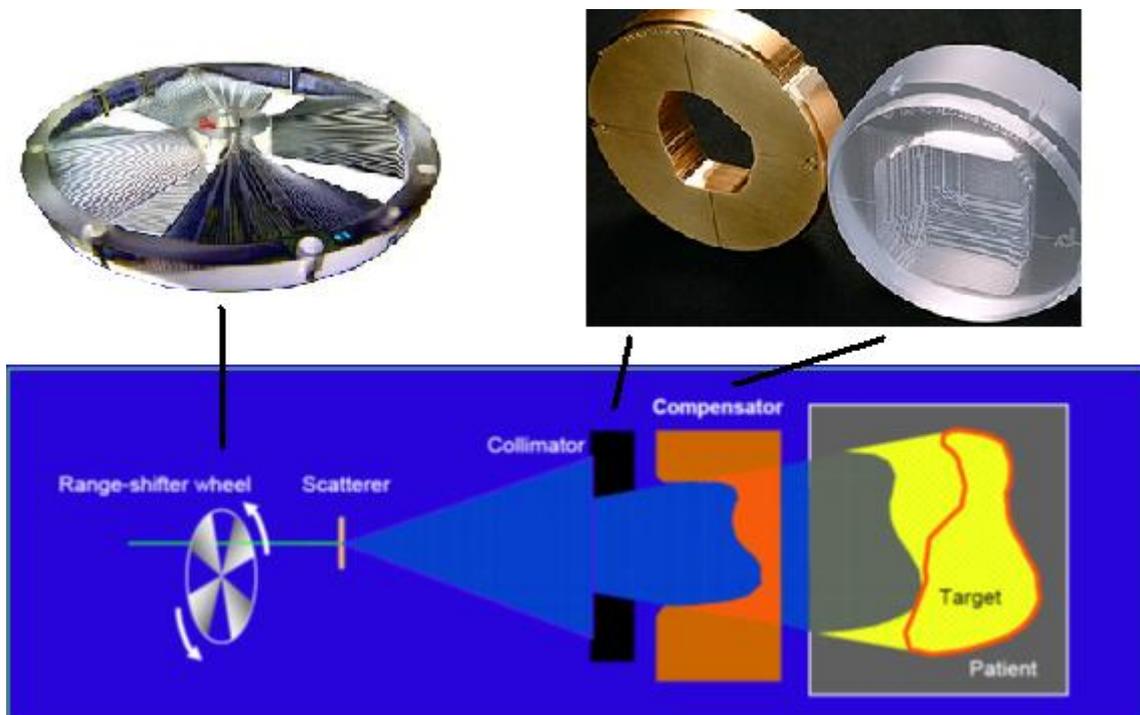
Siendo la masa del electrón  $9.1 \text{ e}^{-31} \text{ kg}$  y la masa del protón  $1.7 \text{ e}^{-27} \text{ kg}$ , es decir 2000 veces mayor para la misma carga unitaria. Por este motivo se utilizan aceleradores circulares en lugar de lineales e imanes de mayor tamaño y campo magnético.

La producción de protones se suele realizar en ciclotrones o sincrotrones. La energía de los protones requerida es variable, según la profundidad a la que se quiera depositar la dosis. Sin embargo los cambios de energía en los aceleradores son lentos y costosos, por lo que se suelen generar protones a una energía fija y luego variarla por distintos métodos. Existen dos alternativas para la variación de energía: la más común es hacer pasar los protones a través de degradadores variables que reducen su energía. Existe también la posibilidad de usar un acelerador lineal para elevar la energía de paquetes de protones hasta la deseada. Esta segunda forma llamada cyclinac es utilizada por CNAO [15] en su prototipo IDRA [16]. La siguiente Ilustración 15 muestra ejemplos de las dos alternativas descritas.



**Ilustración 15** Sistemas de ajuste de energía final del haz de protones. Degradación a la izquierda y aceleración a la derecha. Fuentes: PSI y CNAO

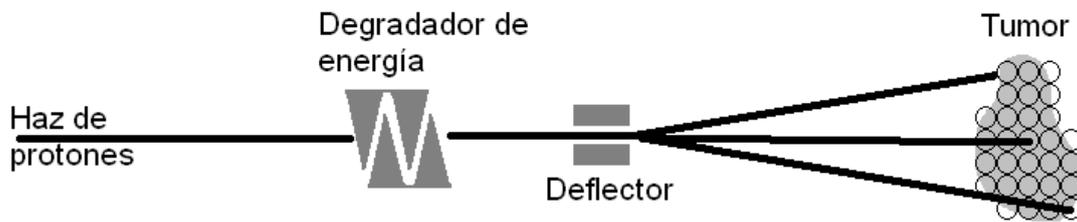
Una vez obtenido un haz de protones de la energía deseada, éste es conducido mediante campos magnéticos hasta el paciente. A su vez existen dos modalidades de tratamiento para hacer llegar los protones al volumen planeado de tratamiento. La tradicional es la dispersión, y consiste en hacer pasar el haz por una lámina de un material que dispersa los protones. Detrás de la lámina se coloca un colimador con la forma del perímetro del volumen, de modo que absorba todos los protones excepto los que se dirigen al objetivo. También se suele usar una rueda de modulación que presente un grosor con un poder de frenado equivalente al grosor del tumor. Así al girar la rueda va distribuyendo los protones a distintas profundidades, dando cobertura a todo el volumen de tratamiento. La Ilustración 16 muestra el aspecto de los distintos elementos en un sistema pasivo de tratamiento por dispersión.



**Ilustración 16** Diagrama de sistema pasivo de tratamiento. Montaje con imágenes del hospital Helmholtz de Berlín, Dr Tony Lomax del PSI y Dot Decimal ®

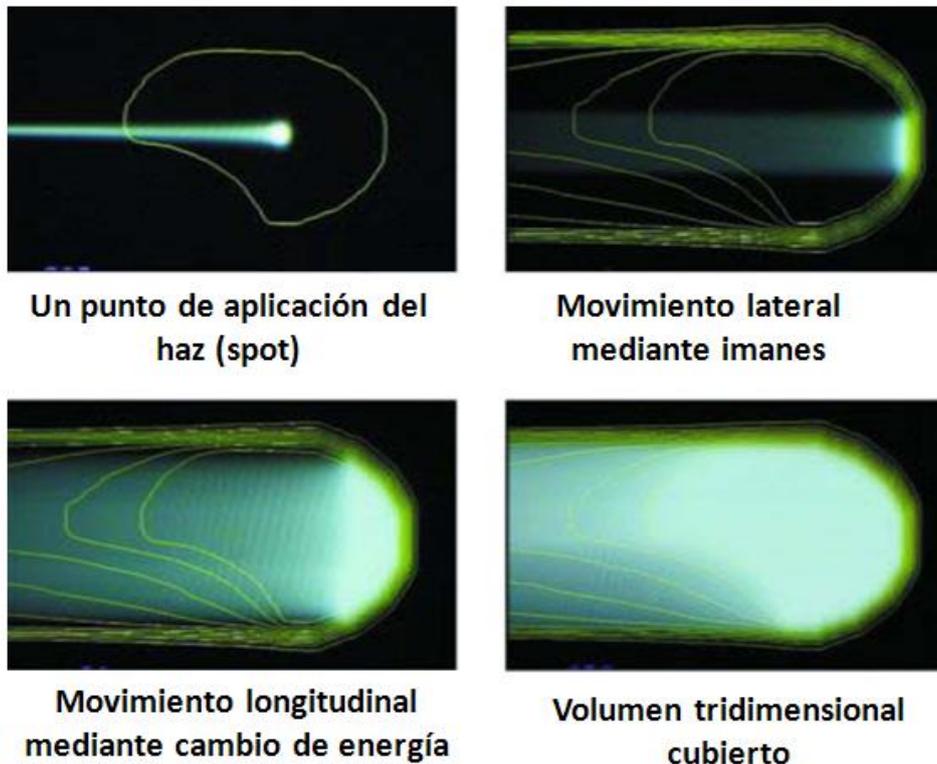
Existe también la posibilidad de dirigir el haz directamente al objetivo mediante campos electromagnéticos. Este tratamiento activo puede realizarse bien como una secuencia de puntos que se superponen, o con un barrido de línea continua. En el escaneo por puntos

(Ilustración 17) se va encendiendo y apagando el haz modificando cada vez su posición mediante imanes deflectores. La suma de las dosis depositadas en cada punto va cubriendo el volumen requerido.



**Ilustración 17 Esquema del sistema de aplicación de escaneo por puntos**

En el caso del barrido de línea continua se controlan simultáneamente la posición y la corriente mediante unas placas deflectoras de alto voltaje. Esta técnica [17] es actualmente el estado del arte de la radioterapia con protones. Permite un barrido continuo y rápido del tumor con el haz, ofreciendo una alta conformidad. En la Ilustración 18 se muestra el proceso de barrido usado en un tratamiento activo por puntos simples y usando barrido del haz.



**Ilustración 18 Cobertura tridimensional de un tumor mediante escaneo activo. Imágenes cortesía del PSI**

En cuanto a la técnica de planificación de los campos, existen dos modalidades: SFUD (Single Field Uniform Dose), en el que cada campo aporta una dosis uniforme e IMPT (Intensity Modulated Proton Therapy) en el que se realiza una optimización global de todos los campos sumados. La conformidad de la dosis y el tejido sano afectado dependerán de la técnica de aplicación utilizada. La Ilustración 19 muestra los planes de tratamiento con la distribución de dosis de un mismo tumor cuando se usa dispersión pasiva, escaneo activo por puntos o

escaneo de intensidad modulada. Asimismo se puede ver el efecto de aumentar el número de campos utilizados para cada uno de los métodos de aplicación.

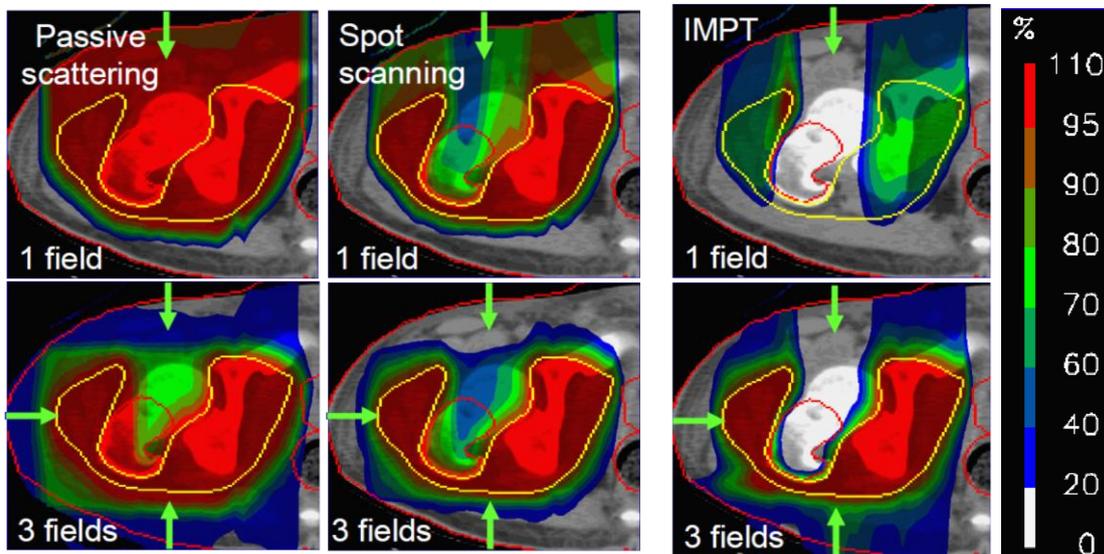


Ilustración 19 Comparativa de los tres métodos de aplicación de protones: Pasivo, SFUD por puntos e IMPT por puntos. Fuente: [14]

### 1.3.El Instituto Paul Scherrer

El presente trabajo ha sido desarrollado pensando en su aplicación en el centro de protonterapia del Instituto Paul Scherrer, aunque desarrollado de manera totalmente independiente. Una vez terminado el proyecto de tesis, se presentó como propuesta de proyecto de investigación en septiembre de 2013, resultando aceptada, y en 2014 se construirá un prototipo para evaluar su viabilidad.

El Paul Scherrer Institut, más conocido por sus siglas PSI, es el mayor centro de investigación de Suiza para la ingeniería y ciencias naturales. Se encuentra en Villigen, en el cantón de Argovia. Depende del gobierno federal, y pertenece al dominio de la ETH, al que también pertenecen las escuelas politécnicas de Lausana y Zúrich, y los centros de investigación EAWAG, EMPA and WSL. En él trabajan directamente 1500 científicos, más una población flotante de 500 visitantes y usuarios. Las tres áreas fundamentales de investigación del PSI son el medio ambiente, la ciencia de materiales y la salud.

Las grandes instalaciones más características del instituto son SINQ, una fuente de neutrones de baja energía, la fábrica de luz Swiss Light Source (SLS) y la fuente de muones  $\mu S$  [18]. También se encuentra en construcción actualmente SwissFEL [19], la fuente de rayos x laser de electrón libre y nuevo buque insignia de la física experimental suiza.

Más modesto en dimensiones y presupuesto, pero no en nivel técnico se encuentra el complejo Proscan del centro de protonterapia. Consiste en un acelerador ciclotrón comercial Comet de protones de 230 MeV, dos gantries de tratamiento pivotantes desarrolladas en el centro, una gantry fija horizontal y una sala experimental para irradiación de materiales, electrónica y biología. Actualmente se está construyendo además una tercera gantry pivotante basada en productos comerciales estándar para permitir aumentar el número de pacientes de cáncer tratados.

## 2. Descripción de la problemática asociada a tumores móviles

Como se describió en la introducción, el movimiento inducido por la respiración del paciente supone una fuerte dificultad para el tratamiento cuando los tumores se encuentran en partes móviles. Especialmente en el caso del uso de hadrones las dificultades se acentúan aún más que usando fotones tradicionales, debido por una parte a los requerimientos de precisión, y por otra al riesgo de crear zonas frías y calientes de dosis.

### 2.1. El problema de la respiración en tratamiento de tumores

Los planes de tratamiento de radioterapia oncológica están basados en imágenes médicas estáticas del cuerpo. Estas imágenes representan las estructuras internas en un instante de tiempo, o bien una suma de instantáneas sincronizadas. En cualquier caso el movimiento provocado por la respiración del paciente representa una fuente de incertidumbre a la hora de realizar un tratamiento. Si las distintas estructuras internas se desplazan y deforman constantemente, el objetivo de la terapia será un blanco en movimiento.

Existen dos aspectos negativos de la imprecisión inducida por el movimiento. Por una parte se puede acumular más dosis de la prescrita en ciertas zonas, incluso fuera de la zona del tumor. Por otra parte pueden existir áreas tumorales con una dosis inferior a la requerida, haciendo el tratamiento inefectivo. Los amplios márgenes de error tratan de minimizar el riesgo, pero esto es siempre a costa de radiar tejido sano con el correspondiente incremento en los efectos secundarios y el riesgo de inducir nuevos tumores.

En el caso de la terapia con protones, los efectos adversos del movimiento son especialmente dañinos. Esto se debe a la alta concentración de la dosis, en comparación con la radioterapia.

La Tabla 2 está extraída de un compendio [20] de estudios sobre valores típicos de movimiento de distintas partes del cuerpo. Ésta presenta la media y valores extremos medidos en pacientes de distintas edades, pesos y alturas. Nos puede por tanto servir de indicación del reto que representa tratar tumores situados en estructuras tan variables.

Tabla 2 Movimiento medio de distintas estructuras corporales. Fuente: [20]

Estructura	Rango medio de movimiento [mm]					
	Respiración libre			Respiración profunda		
	SI	AP	ML	SI	AP	ML
<b>Pulmones</b>	10.3 (1–31.9)	6.4 (0–24.4)	(1–10)	9.3 (0.1–70)	7.8 (0.5–18.8)	4.2 (1.1–17.6)
<b>Diafragma</b>	14.9 (2.6–38.2)			44.6 (3.1–96)		
<b>Hígado</b>	12.3 (4.9–30.4)	(< 5.2)	(< 4.6)	38 (25–57)		
<b>Pared torácica</b>	7.3 (2–15)	2.3 (0–8)	(5–7)		16 (0.7–37.3)	11.7 (0.5–64.1)
<b>Corazón</b>	18.1 (12–25)	2.4				

SI: Sagital AP: Anteroposterior ML: Mediolateral

## 2.2. Sistemas de adaptación al movimiento de tumores en radioterapia

Existen múltiples ideas de cómo mitigar los efectos producidos por cambios temporales en la anatomía durante un tratamiento. Hay enfoques activos y pasivos, estáticos y dinámicos. Siguiendo la clasificación propuesta por [21] podemos dividirlos en cinco grupos principales, más técnicas mixtas y combinaciones. Así pues serían:

**Márgenes de seguridad:** En sí mismo el uso de margen será generalmente insuficiente en un tratamiento, pero incluso los más avanzados sistemas dinámicos lo requieren por seguridad. Hay que tener siempre presente que el margen usado es tejido sano que sufrirá efectos secundarios por la alta dosis recibida.

**Reexploración:** Es una técnica dinámica en la que el volumen interno objetivo (IPV) es barrido múltiples veces durante la aplicación de cada campo con el objetivo de suavizar los efectos introducidos por el movimiento. En el caso de la terapia con protones, la reexploración puede realizarse bien en capas bidimensionales o por todo el volumen en 3D. Esta técnica es especialmente sensible a las particularidades de la máquina con la que se aplica, y requiere precisas simulaciones para tener en cuenta todos los efectos secundarios implicados. En particular se pueden dar graves huecos de dosis en el IPV, o irradiar puntos calientes por la combinación compleja de todos los elementos en movimiento del sistema.

**Ventana de sincronización (Gating):** Es un sistema dinámico pasivo en el que el haz de partículas se activa en fases específicas del movimiento, durante la denominada ventana de tratamiento. Se utiliza principalmente en sistemas pasivos con colimador. Para la sincronización se requiere un sistema de monitorización de la posición del paciente, de manera directa o indirecta mediante la medida del volumen de aire inspirado por ejemplo. Cuando el paciente entra en la ventana de sincronización el haz se activa aplicando una porción de la dosis mientras no se salga de la ventana. Es evidente que existirá un movimiento residual dentro de la ventana de sincronización, y su efecto será mayor en sistemas dinámicos (intensidad modulada, protonterapia por barrido) debido a los efectos de segundo orden.

**Seguimiento con el haz (Beam tracking):** Se refiere a la adaptación dinámica de la forma e intensidad del haz a la posición instantánea estimada del tumor. Esta adaptación puede realizarse modificando la intensidad y forma con el uso de colimadores variables, deflectores, y o degradadores. Al igual que en la sincronización de ventanas éste se basa en una monitorización del movimiento, idealmente en 3D y tiempo real, o si no mediante algoritmos de estimación. Si bien ésta es la técnica que mayores ventajas promete, requiere una altísima precisión en las medidas de posición y modelos de cálculo de deformación de tejidos. Esto es especialmente crítico en terapia con protones o iones pesados ya que la profundidad de penetración de las partículas tiene una fuerte dependencia con el tejido atravesado, pudiendo dar lugar a altas incertidumbres.

**Manipulación activa de la respiración del paciente:** Consiste en entrenar al paciente en sus pautas de respiración, indicándoles cuándo y cómo debe aguantar la respiración, forzándola por medios mecánicos o usando técnicas de apnea. Las dosis aplicadas deben fraccionarse en

los periodos durante los cuales el paciente no respira para evitar el movimiento todo lo posible.

La elección de la técnica más adecuada en cada caso, o la combinación de técnicas a utilizar depende de las características técnicas de la máquina utilizada, así como los patrones de movimiento esperados del tumor. Generalmente para los grandes movimientos son indicados la sincronización por ventana y el seguimiento con el haz, mientras que en pequeños movimientos es más efectiva la reexploración.

### 3. Objetivos

El objetivo del presente trabajo es evaluar la posibilidad de construir un sistema de guiado y posicionamiento que, aplicado a una máquina de protonterapia, permitiese el tratamiento de tumores móviles. Se evaluarán los requerimientos de tal sistema, se hará una investigación de literatura y de mercado sobre sistemas y componentes existentes, y se desarrollará un plan de tratamiento que integre el sistema de guiado.

#### 3.1. Requerimientos del sistema de guiado propuesto

Si bien el sistema de guiado propuesto se trata de una solución genérica, utilizable en distintos aceleradores médicos, se usará como referencia la Gantry 2 del Instituto Paul Scherrer [22]. Así los requerimientos del proyecto se derivarán directamente de las características de este sistema. La Ilustración 20 muestra el plano de la instalación de protonterapia del PSI, con las principales estructuras numeradas: El 1 es el ciclotrón de 230 MeV con control variable de corriente. El 2 es el degradador, que reduce la energía de los protones hasta la requerida. El 3 son imanes deflectores (“Kicker”) que seleccionan el camino por el que pasará el haz. El 4 es el punto de unión entre la línea del acelerador y el Gantry. En este punto no hay vacío, y los protones cruzan a través de dos ventanas de berilio y un pequeño espacio de aire. El 5 es la Gantry 2, que rota 210° con un radio de giro de 3.2 m, permitiendo dirigir el haz de protones hacia su isocentro, donde se encuentra el paciente. Las fotografías en Ilustración 21 e Ilustración 22 muestran su aspecto.

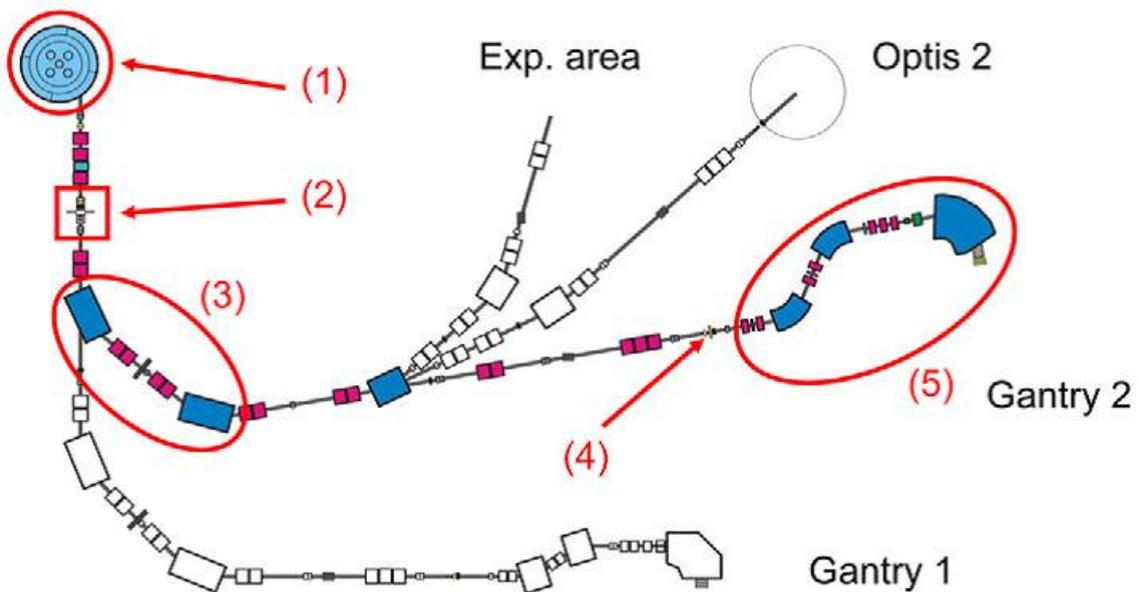


Ilustración 20 Plano de las instalaciones de protonterapia en el instituto Paul Scherrer. Resaltada la línea dedicada a Gantry 2. Fuente: [23]

En la Tabla 3 se recogen los parámetros más relevantes a la hora de derivar los requerimientos del sistema de posicionamiento a diseñar [23].

Tabla 3 Parámetros de referencia de Gantry 2 en PSI claves para la obtención de requerimientos técnicos del sistema de posicionamiento a diseñar.

Parámetro	Valor
Diámetro del haz ( $\sigma$ )	$0.65 \text{ mm} < \sigma < 0.95 \text{ mm}$
Precisión de la profundidad del pico de Bragg	0.5 % de la energía
Tiempo máximo requerido para cambio de energía	80 ms (típicamente 200 ms)
Tiempo de cambio de imanes deflectores U-T	10 $\mu\text{s}$
Tiempo de cambio de intensidad (protones/s)	10 $\mu\text{s}$
Reproducibilidad de posicionamiento del haz	< 1 mm
Medidas de la camilla de paciente	220 x 62 cm
Ángulos máximos de giro de la gantry	$-30^\circ < \theta < 180^\circ$ isocéntrica



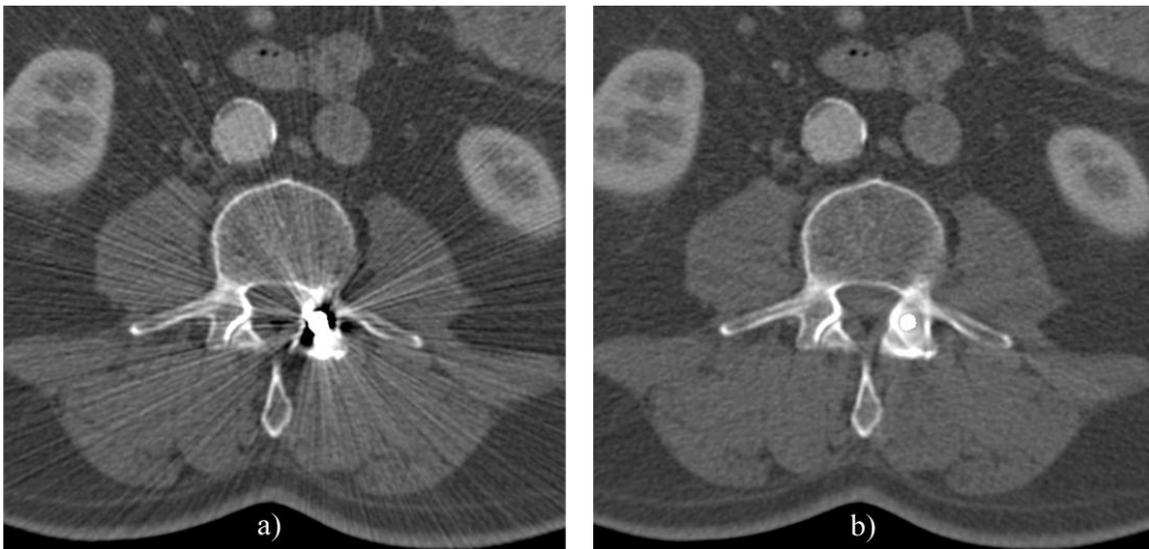
Ilustración 21 Visión en ojo de pez de la sala de tratamiento de Gantry 2 en PSI. Fuente: [23]



Ilustración 22 Detalle de la mesa de pacientes de Gantry 2 en PSI, con la que tiene que ser compatible el sistema de posicionamiento. Fuente: [6]

Los cálculos del plan de tratamiento, como se ha descrito en el capítulo 1.2 , están basados en imagen tomográfica de rayos X. Una vez posicionado el paciente, justo antes del tratamiento, se realiza una radiografía de un campo para comprobar que la posición es correcta y en caso de cambios fisiológicos realizar los ajustes correspondientes. La Ilustración 22 muestra el aparato de rayos X utilizado en la Gantry 2 del PSI. Esta última comprobación es de gran importancia debido a los rápidos cambios físicos que pueden sufrir pacientes con cáncer. Es especialmente importante en la cabeza, ya que un simple constipado puede alterar la densidad de los senos nasales y podría dar lugar a errores de más de un centímetro. Debido a la importancia del uso de rayos X tanto en el estudio previo como en el tratamiento, el sistema de posicionamiento debe ser compatible con éstos e introducir las menores alteraciones posibles.

Se conoce como artefactos a aquellas distorsiones en las imágenes médicas causadas por un error de un instrumento en su adquisición. En el caso de la tomografía axial computarizada, la presencia de elementos metálicos en el volumen observado se traduce en desvío de fotones y por tanto en errores en la imagen [24] a). En la Ilustración 23 puede verse un ejemplo de la distorsión provocada por un elemento metálico.



**Ilustración 23 a) Tomografía TAC de un paciente con implantes metálicos en la columna vertebral. B) Tomografía tras un algoritmo de reducción de artefactos producidos por metal (Cortesía de Siemens, Forchheim, Alemania.)**

Existen numerosas técnicas que pueden utilizarse para tratar de corregir los artefactos, como puede verse por ejemplo en la imagen [24] b). Estas imágenes corregidas no son sino aproximaciones e implican una pérdida de información. En el caso de tratamiento de radioterapia tradicional se suele asignar una densidad determinada al tejido afectado por los artefactos. Debido a la pendiente relativamente suave de la curva exponencial de absorción de fotones, y al alto número de campos que se utiliza, los errores inducidos pueden considerarse relativamente bajos. Sin embargo, en el caso del uso de protones, la inexactitud en la información de densidad del tejido causada por los artefactos puede significar errores considerables en el punto exacto de deposición de la dosis.

Así pues podemos derivar como requerimiento fundamental del sistema de posicionamiento la compatibilidad con sistemas de imágenes de rayos X. Como se ha discutido, el uso de

elementos metálicos produce artefactos que disminuyen la calidad de la imagen, por tanto aumenta la incertidumbre en el plan de tratamiento y han de aumentarse los márgenes de error. Es por tanto deseable un sistema libre de metal, al menos en las fases de adquisición de imágenes con rayos X y TAC.

Partiendo de las características técnicas de la Gantry en la que será utilizado el sistema, recogidos en la Tabla 3 y del movimiento esperado en un paciente (Tabla 2), se puede calcular la precisión deseable de los sensores de posición a utilizar.

$$Desp_{max} = Desp_{diafragma} = 96 \text{ mm} \quad [7]$$

$$Respiración\ típica_{adulto} \approx 30 \frac{Resp}{min} = 0.5 \frac{Resp}{s} \quad [8]$$

$$Velocidad_{max} = 96 \times 0.5 \frac{mm}{s} = 48 \frac{mm}{s} \approx 5 \frac{cm}{s} \quad [9]$$

$$\begin{aligned} \text{Precisión dinámica (máximo nivel de ruido)} &= Velocidad_{max} \times T_{refresco_{deflectores}} = \\ &= 50 \frac{mm}{s} \times 10^{-5} s = 0.5 \mu m \quad [10] \end{aligned}$$

$$Precisión\ estática_{U/T} = \text{Gantry 2 ofrece } 1 \text{ mm en agua} \quad [11]$$

$$Precisión\ estática_y = 0.5\% \text{ Energía:}$$

$$0.005 \times 41mm < Precisión\ estática_y < 0.005 \times 327 \text{ mm};$$

$$0.2mm < Precisión\ estática_y < 1.6 \text{ mm} \quad [12]$$

Los distintos requerimientos de diseño del sistema se compilan en la Tabla 4.

**Tabla 4 Compendio de requerimientos de diseño**

ID	Requerimiento	Valor
1	Precisión	2 – 10 mm
2	Rango de funcionamiento	Volumen de 1x1x1 m <sup>3</sup>
3	Material	No metálico, o componentes metálicos desmontables
4	Cirugía	No necesaria
5	Tamaño y posición de sistema de referencia	Debe permitir el margen completo de giro de la gantry
6	Frecuencia de muestreo	Idealmente 10 kHz
7	Resolución espacial (exactitud)	5 μm

## 4. Material y método

Se propone un sistema completo de guiado para permitir el tratamiento de tumores móviles en una máquina de protonterapia. La propuesta incluye un sistema de posicionamiento de una serie de puntos de la anatomía del paciente, un algoritmo de procesamiento de la posición, un interfaz con la máquina, un interfaz con el paciente y un método de trabajo. Cada uno de estos aspectos se detallará a continuación.

### 4.1. Introducción a los sistemas de posicionamiento y guiado

El objetivo de un sistema de posicionamiento es conocer la localización de un punto relativamente a otro, o respecto a un sistema de referencia. Un sistema de guiado asiste en la navegación o movimiento de un objeto indicando el camino a seguir entre dos puntos determinados en el espacio. Por su rango de alcance, se suele distinguir entre sistemas de posicionamiento globales, o de interiores.

Existen actualmente varios sistemas de posicionamiento globales en la tierra, todos basados en satélites artificiales orbitando alrededor del planeta. Los satélites conocen con exactitud el tiempo y su posición gracias a la precisa sincronización con una serie de estaciones base. La posición de un punto determinado en la tierra puede estimarse por trilateración mediante la recepción de señales electromagnéticas provenientes de al menos tres satélites. Estas señales contienen códigos de sincronización muy precisos que son usados por un receptor para calcular su posición. En la Tabla 5 se presenta un resumen de los sistemas actuales de posicionamiento global de la tierra.

Tabla 5 Compendio de tecnologías de posicionamiento global

Nombre	Pais	Precisión	Orbita media	En funcionamiento
GPS [25]	EEUU	20 m (civil)	20,200 km	Desde 1994
GLONASS [26]	Rusia	10 m	19,100 km	Desde 2011
GALILEO [27]	Unión Europea y Agencia Espacial Europea (ESA)	1 m	23,222 km	2011 (en pruebas)
Beidou [28]	China	10 m (civil), 10 cm (militar)	21,150 km	2010 (parcialmente)
IRNSS [29]	India	10 m	36,000 km	En construcción

El uso de sistemas específicos de posicionamiento de interiores en lugar de aprovechar un sistema global puede venir impuesto bien por la necesidad de una mayor precisión o bien porque la atenuación de las señales de los satélites dentro de un edificio lo haga inviable. A diferencia de los sistemas globales, que siempre están basados en transmisión de radio de alta frecuencia y en la medida precisa del tiempo, existen sistemas locales basados en distintos principios físicos.

Existen sistemas ópticos, bien basados en interferometría laser o en medida de ángulos a partir de imágenes. Existen sistemas de radio de muy diferentes frecuencias, usando elementos propios o aprovechando infraestructuras ya disponibles. Hay sistemas basados en distintas propiedades de los ultrasonidos, como el tiempo de propagación y el efecto Doppler. Hay también sistemas de inducción magnética, usados en rangos cortos. Finalmente existen

sistemas mecánicos, de contacto o inerciales. Los usos de estos sistemas son muy variados: como usos domésticos, cuidado del medio ambiente, asistencia a policía y bomberos, monitorización de transporte, gestión de hospitales, guías en museos, seguridad privada u optimización de la producción industrial, por poner algunos ejemplos. La Tabla 6 ha sido extraída de la muy completa obra [30], y ha servido de ayuda en la búsqueda del sistema de posicionamiento idóneo para este proyecto (como se discute en profundidad en el capítulo 4).

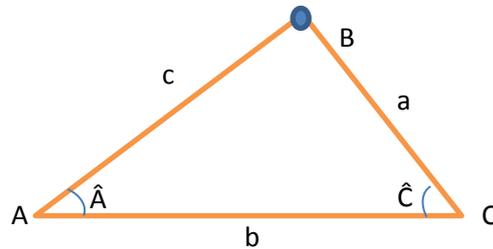
**Tabla 6 Compendio de tecnologías de posicionamiento de interiores. Fuente [30]**

<b>Tecnología</b>	<b>Precisión típica</b>	<b>Rango típico (m)</b>	<b>Principio físico de medida</b>	<b>Aplicaciones típicas</b>
Cámaras	0.1 mm – dm	1 – 10	Medida de ángulos a partir de imágenes	Metrología, navegación de robots
Infrarrojo	cm – m	1 – 5	Imagen térmica, faros	Detección de proximidad, seguimiento de personas
Sistemas táctiles y polares	μm – mm	3 – 2000	Interferometría o mecánico	Automoción, metrología
Sonido	cm	2 – 10	Distancias por tiempo de llegada	Seguimiento en hospitales
WiFi	m	20 – 50	Marcado de tramas	Navegación de peatones, Sistemas basados en localización (LBS)
RFID	dm – m	1 – 50	Detección de proximidad, Marcado de tramas	Navegación de peatones
Ultra-Wideband	cm – m	1 – 50	Reflexiones, tiempo de llegada	Robótica, automatización
GNSS de alta sensibilidad	10 m	“Global”	Correlación paralela, GPS asistido	Sistemas basados en localización (LBS)
Pseudolitos	cm – dm	10 – 1000	Fase de onda portadora	Minas
Otros (Radio frecuencia)	m	10 – 1000	Marcado de tramas	Detección de proximidad
Navegación inercial	1%	10 – 100	Mecánico	Navegación de peatones
Sistemas magnéticos	mm – cm	1 – 20	Marcado de tramas y rangos	Hospitales, minas
Sistemas de infraestructura	cm – m	Edificio	Marcado de tramas, capacidad	Inteligencia ambiental

En el presente trabajo se usará un sistema de posicionamiento local para conocer la posición de una serie de puntos de un paciente con respecto a un sistema fijo de coordenada sólido con la mesa sobre la que descansa el paciente. Los detalles de este sistema se expondrán con más detalle en el capítulo 4.

Geoméricamente existen dos métodos matemáticos para obtener las coordenadas requeridas mediante técnicas de medida remota.

El primer método es la triangulación. Este se basa en el cálculo de las coordenadas de un punto mediante la medida de los ángulos de un triángulo de referencia. Conociendo dos ángulos y una distancia, es decir un lado de un triángulo pueden calcularse los datos que faltan.



Se podrá obtener la posición del punto B desconocida resolviendo el siguiente sistema de ecuaciones, conocidos el segmento b y los ángulos Â y Ĉ.

$$AB \sin A = BC \sin C$$

$$AB = \frac{b}{\cos A} - BC \frac{\cos C}{\cos A} \quad [13]$$

Este método sería la base de una estimación óptica de la posición de una serie de puntos mediante el uso de cámaras estereoscópicas. Sin embargo se requiere un punto extra de observación. Con los puntos A y B de observación sólo pueden estimarse distancias en un plano y no en un volumen tridimensional.

El segundo método es la trilateración. También se basa en el uso de triángulos virtuales, pero el dato conocido es la distancia entre sus vértices.

$$\cos A = \frac{b^2 + c^2 - a^2}{2bc} \quad [14]$$

Este método es el utilizado en un sistema basado en la medición de distancias por desfase de una onda electromagnética, o bien usando el tiempo de propagación de ondas ópticas o acústicas [31].

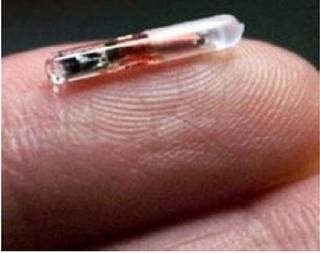
## 4.2. Sistema de transmisores y receptores propuesto

El sistema de posicionamiento y guiado se compone de dos grupos de elementos: Un sistema de coordenadas solidario a la mesa de tratamiento del paciente y un grupo de emisores fiduciarios distribuidos por la piel del torso y abdomen del paciente.

Se ha optado, como decisión de diseño, por utilizar el mayor número posible de elementos comerciales en el sistema. Esto permitirá reducir costes y tiempo de desarrollo así como poder obtener soporte técnico en elementos no específicos del proyecto, que está centrado en la aplicación y la integración. Así pues se ha realizado un estudio (incluyendo literatura [32] [30] [33]) de posibles proveedores con sistemas a priori compatibles con la lista de requerimientos de la Tabla 4. Se han descartado los sistemas ópticos basados en cámaras o laser ya que no permiten el seguimiento en 3D desde un único punto de observación. De entre todos los

sistemas comerciales acústicos u ópticos, sólo se hallaron tres que cumplieran los requisitos, que se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7 Sistemas comerciales que cumplen los requisitos previos

Producto	Hexamite® [34]	Cricket (MIT) [35]	Amedo® [36]
Imagen			
Tecnología	Ultrasonidos	Ultrasonidos	RFID (Electromagnético)
Precisión	0.6 cm	1-2 cm	~1mm (en pruebas)
Tamaño	5x5x3 cm	~10 cm (variable)	~1cm (variable)

Los transmisores han de colocarse sobre el tórax y abdomen del paciente en posición decúbito supino. Se definen tres zonas de transmisores, asociadas a las distintas fases de la respiración. En la Ilustración 24 pueden identificarse la zona alta pectoral bajo las clavículas (A), la zona media a la altura de la articulación esternal inferior (B) y la zona abdominal (C). Se situará al menos un transmisor en cada zona, e idealmente dos, uno a cada lado del eje sagital.



Ilustración 24 Localización de los transmisores en el cuerpo del paciente

Uno de los requerimientos fundamentales del sistema era la compatibilidad con los sistemas de imágenes de rayos X. Para esto es deseable no tener partes metálicas en los transmisores. Debido al uso de elementos electrónicos y antenas o transductores todos los sistemas analizados presentan componentes metálicos. Por ello se propone un sistema de dos piezas solidarias pero desmontables. Así se podrán realizar todas las pruebas de imagen requeridas usando un marcador radio-opaco pegado a la piel, y posteriormente añadir la parte activa con el transmisor. Si el marcador y el transmisor tienen un sistema rígido de unión, de la posición de uno puede derivarse la posición del otro.

El material del marcador radio-opaco tendrá un poder de frenado de fotones similar al del hueso. Puesto que los marcadores estarán siempre situados sobre la piel, no hay riesgo de confusión con hueso real. Por otra parte al usar un nivel similar al del hueso evitamos saturar

el margen dinámico del escáner de tomografía o aparato de rayos X. Otros materiales podrían ser usados pero requerirían una calibración explícita de los aparatos de imagen.

El transmisor que mejor se adapta a las necesidades del proyecto por su tamaño es el de amedo®. Por este motivo se utilizará a partir de ahora como referencia, aunque cualquier otro que cumpliera los requisitos expuestos sería igualmente válido. El resto de secciones de la memoria serán por tanto independientes del transmisor en concreto.

Los marcadores transmisores estarán divididos en dos partes. El marcador radio opaco es un disco adhesivo que se pega a la piel del paciente. Dispone de tres agujeros equidistantes al centro, bordeados de material transparente, Estos agujeros se usarán para tatuar la piel con tinta temporal, como la henna. De este modo tras cada uso, el paciente puede retirarse los marcadores y estos pueden volver a colocarse con exactitud durante la siguiente sesión.

La segunda parte es una etiqueta RFID (Radio Frequency IDentification) que se fija al centro del disco marcador de forma sólida. Esta etiqueta es el componente activo que se usa para calcular la posición de cada marcador respecto al sistema de coordenadas de la mesa. Dado que las etiquetas tienen elementos metálicos, pueden ser retiradas durante la toma de imágenes tomográficas y radiografías. Dado que una vez colocadas las etiquetas, estas quedan firmemente pegadas al marcador, la posición de una y otro pueden ser obtenidas simplemente conociendo las medidas de ambos.

En la Ilustración 25 puede verse un dibujo del marcador radio opaco descrito. El material del disco (a) tendrá un poder de frenado de rayos X equivalente al del hueso para evitar saturación de las máquinas de imagen. En el centro del disco (b) habrá un soporte en el que colocar la etiqueta RFID (d). Los agujeros (c) se utilizan para posicionar con precisión el marcador sobre la piel mediante el uso de tinta temporal. El área circundante de los agujeros será de un material transparente para facilitar la correcta instalación del marcador sobre los puntos tatuados en la piel del paciente.

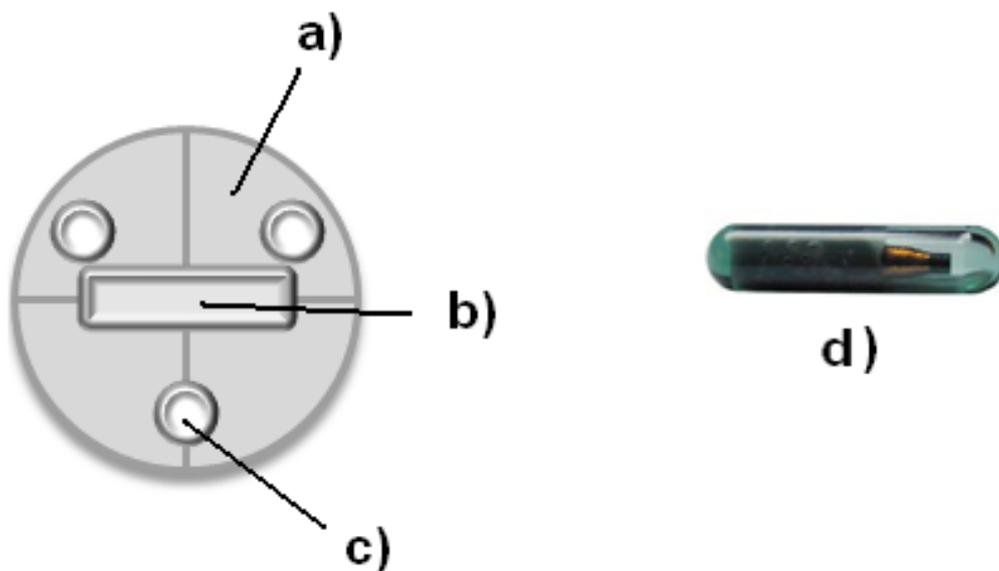
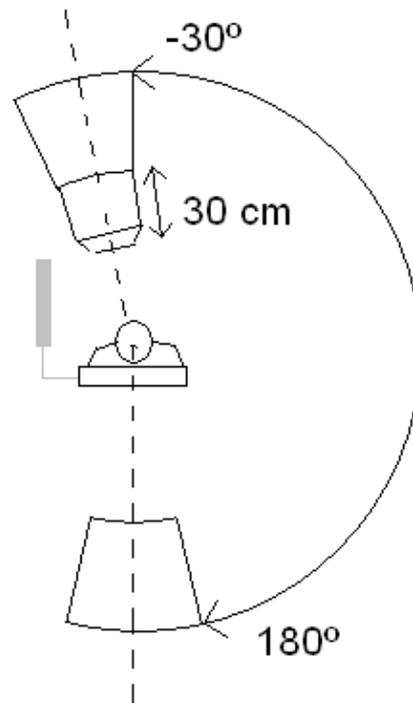


Ilustración 25 Esquema de marcador radio-opaco

Sujeto firmemente a la mesa por un lateral debe haber un sistema rígido de antenas que fijen el sistema de coordenadas sobre el que se medirá la posición de cada marcador. El tamaño y forma del sistema de referencia dependerá del sistema comercial utilizado, pero tendrá unas limitaciones de forma, tamaño y posición marcadas por la geometría de la Gantry para no entorpecer su paso. Como se muestra en el diagrama de la Ilustración 26, el sistema de referencia con las antenas sólo puede colocarse en un lateral de la mesa. Su altura no puede llegar a entorpecer el paso del extremo de la Gantry, teniendo en cuenta que el extremo es retraible con un recorrido de 30 cm para acercarse al paciente lo máximo posible.



**Ilustración 26** Vista frontal de la gantry mostrando un paciente en el isocentro y la posición del sistema de referencia

Finalmente se requiere un sistema electrónico que calcule la posición de cada uno de los marcadores y genere un modelo de la posición del paciente. Debe tener la potencia de cálculo y velocidad de transmisión suficientes como para realizar todas las medidas necesarias para tener los resultados disponibles para el sistema de control de la Gantry a tiempo. Puesto que el periodo de refresco de los parámetros de posición del haz es de 200 ms para el eje longitudinal y 10  $\mu$ s para los ejes T y U la latencia de los cálculos ha de ser como máximo de 10  $\mu$ s.

La posición calculada de los marcadores tendrá dos destinos. Por una parte se enviará al sistema de control de la máquina. Este los podrá usar para ajustar los valores del haz en caso de tratamiento adaptativo, o bien como disparador del haz en caso de usarse un sistema de "gating", indicando a la máquina cuando el paciente se encuentra en la misma posición en la que estaba cuando fueron tomadas las imágenes tomográficas.

El segundo destinatario es el propio paciente, mediante un sistema de realimentación. Así el paciente podrá ver por una pantalla el punto de la respiración en el que se encuentra y dónde

se espera que aguante la respiración para optimizar el tratamiento. Sobre este sistema de realimentación se tratará en detalle en el capítulo 4.3

### 4.3. Interfaces

El sistema de posicionamiento requiere dos interfaces diferentes: Una máquina-máquina para comunicarse con el sistema de control de protonterapia, y otra hombre-máquina para mostrar información al paciente.

Como se ha descrito en el capítulo 4, el objetivo es utilizar seis marcadores distribuidos por el tórax y abdomen del paciente. Sus coordenadas pueden ser utilizadas de dos formas distintas para adaptarse a la respiración del paciente, y esto definirá la interfaz máquina-máquina.

En el caso de usar el sistema de posicionamiento para definir una ventana de sincronización (recordar capítulo 2.2) el objetivo será generar una señal de sincronización. El objetivo en este caso no es predecir los movimientos del tumor sino estimar cuándo éste se encuentra en la misma posición en la que las imágenes tomográficas de preparación fueron tomadas. Cuando todos los marcadores están localizados dentro de un radio determinado de la posición objetivo se emite una señal al sistema de control que puede ser usada como disparador del haz con objeto de sincronizar la aplicación de dosis [37].

La Ilustración 27 representa esta interfaz, en la que se calcula la posición de cada uno de los marcadores y una vez que todos están dentro del margen de tolerancia definido se envía una señal al sistema de control principal de la máquina. La monitorización de la posición de los distintos puntos del tórax y abdomen tiene la ventaja sobre el uso de un espirómetro tradicional [38] [39] que no sólo se mide el volumen de aire inhalado, sino la deformación en la cavidad torácica que este produce. Es evidente que una misma cantidad de aire puede distribuirse de distintas formas según la profundidad de la respiración.

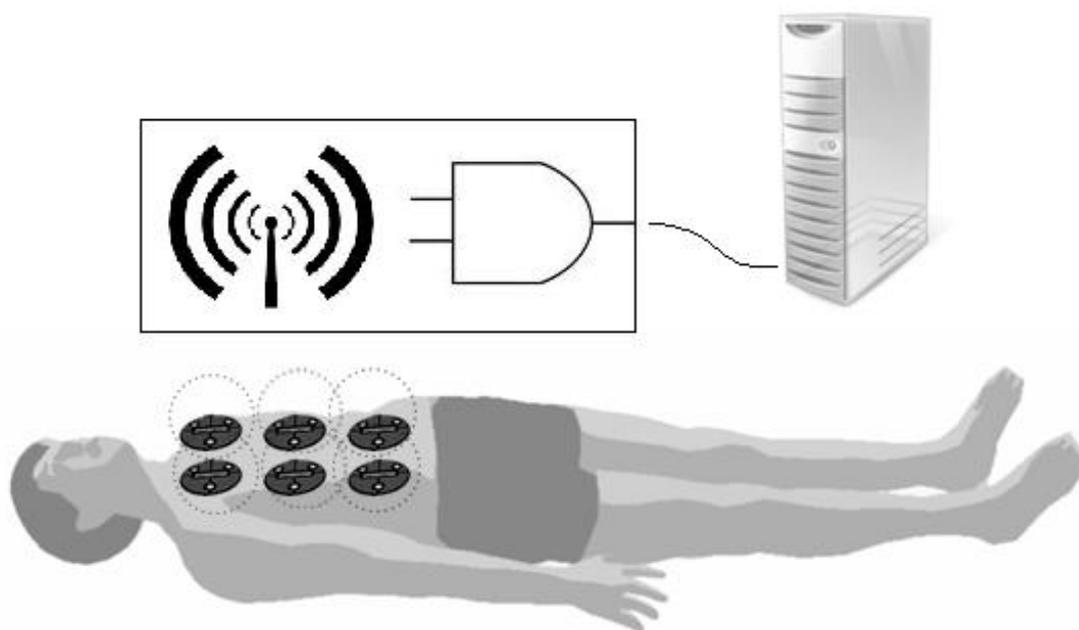


Ilustración 27 Interfaz máquina-máquina del sistema de posicionamiento con el control de la máquina

Tomando como referencia la velocidad de escaneo de haz de Gantry 2 en el PSI [23], y el tiempo típico que un paciente puede aguantar la respiración, es posible cubrir todo el volumen de un tumor de tamaño típico en cada respiración [21]. De este modo los efectos de las irregularidades de la respiración se disolverían en múltiples aplicaciones de baja dosis.

No obstante, la adquisición de la posición de todos los puntos es continua y con una frecuencia de muestreo suficientemente alta como para capturar el movimiento más rápido posible (referirse a movimientos en la Tabla 2). Existen multitud de estudios que tratan de modelar con precisión la posición y deformaciones de los órganos internos durante la respiración [21] [40] [41]. La información individual de cada marcador puede usarse como condiciones de contorno para ajustar modelos anatómicos en 4D, y así permitir el tratamiento de tumores en movimiento combinado con alguna de las técnicas avanzadas discutidas en el capítulo 2.2 como reexploración o escaneo de línea. La Ilustración 28 muestra un complejo modelo 4D del movimiento del hígado durante la respiración, desarrollado específicamente con objeto de tratar tumores hepáticos con protones. La barra de color muestra la velocidad del movimiento y los vectores su dirección.

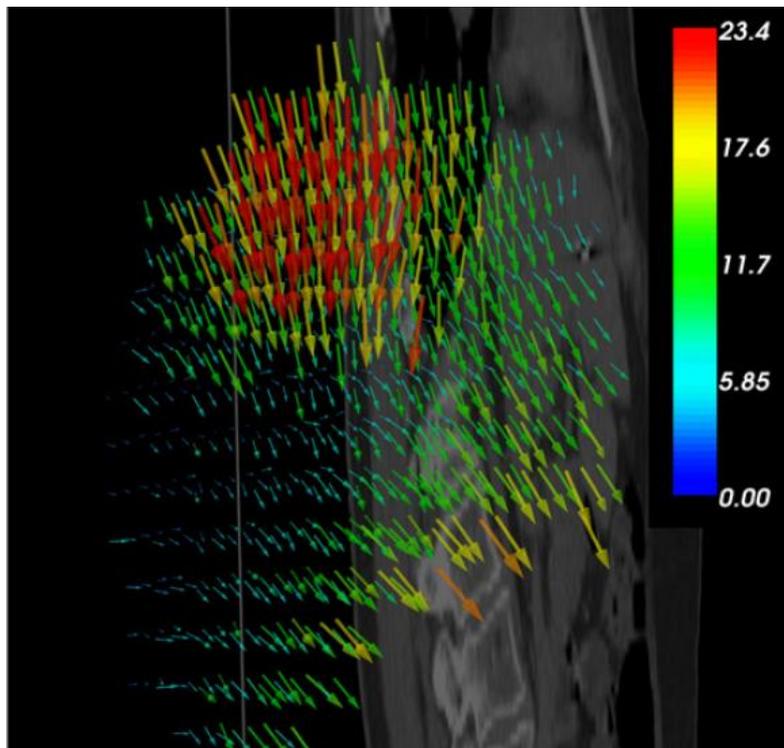


Ilustración 28 Modelo 4D de estimación de movimiento en el hígado desarrollado en PSI. Imagen cortesía de [40]

El punto más fuerte de este sistema de posicionamiento radica en la interfaz hombre-máquina. Mediante una pantalla de video el sistema entrena y dirige al paciente en su respiración. De este modo se puede indicar al paciente si está respirando de manera regular y la profundidad de la inspiración.

Existen diferentes niveles de profundidad en la respiración; Esta puede ser superficial, hinchando sólo la zona abdominal, o más profunda hasta llenar por completo el pecho. Con objeto de usar un modelo sencillo de comunicación con el paciente se usará el concepto de yoga de respiración completa en tres niveles [42]: Los pulmones se comienzan a llenar por la

parte baja, media y luego alta para luego exhalar en orden inverso. Estas fases de la respiración se relacionan directamente con el movimiento de los marcadores en la zona alta, media y baja (A, B y C en la Ilustración 24). El uso del modelo de respiración completa de yoga presenta una serie de ventajas importantes:

- El yoga es un ejercicio practicado por millones de personas en el mundo, presente probablemente en todos los países. Se trata por tanto de algo familiar al paciente, que estará asustado ante la perspectiva de su enfermedad y el tratamiento.
- La técnica de la respiración completa produce un efecto relajante, reduce la tensión y regulariza el ritmo respiratorio. Esto reduce el movimiento del paciente y facilita el tratamiento.
- Es sencillo para el paciente conseguir clases de yoga para familiarizarse con la respiración completa antes de las pruebas preparatorias y el tratamiento. Un entrenamiento similar guiado por personal de enfermería o médico tendría un coste mucho más elevado.

Durante el tratamiento (salvo en niños menores de diez años no se suele usar anestesia) el paciente tendría frente a sí una pantalla de video mostrando un sencillo diagrama guiándole en la respiración. La Ilustración 29 muestra los cuatro diagramas posibles que se pueden mostrar, según la fase en que se encuentre. Una vez se ha completado la inspiración, el paciente ha de aguantar la respiración y quedarse quieto el mayor tiempo posible. Durante este periodo se realiza el tratamiento. Si la inspiración no se ha realizado de la manera esperada, la pantalla mostrará un diagrama indicando si el paciente debe inhalar o exhalar y cómo debe hacerlo.

Con objeto de crear un modelo adecuado de respiración del paciente se realizarán una serie de medidas previas al tratamiento. Se le pedirá respirar normalmente durante unos minutos, aguantando la respiración cada vez. Durante esta prueba el paciente llevará puestos los marcadores por primera vez, y se le realizarán los tatuajes de referencia. Una vez que se ha identificado la posición en la que se aguanta la respiración más cómodamente, se procederá a la toma de las imágenes necesarias en esta postura, con los marcadores puestos.

Todo el plan de dosimetría para el tratamiento se realizará sobre imágenes adquiridas del paciente en la postura en que más sencillo le resultaba aguantar la respiración. Esta será la postura de referencia usada en el sistema de guiado por pantalla y en la que se realizará el tratamiento. Puesto que se trata de la postura elegida por el paciente como la más cómoda, y en un momento dado todos los puntos de la superficie se encuentran en la posición de referencia, se puede suponer que las estructuras internas se encontrarán también en una posición similar a la que tenían durante el TAC y se puede iniciar el tratamiento.

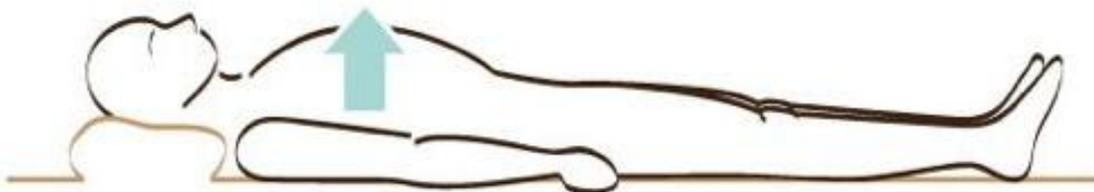
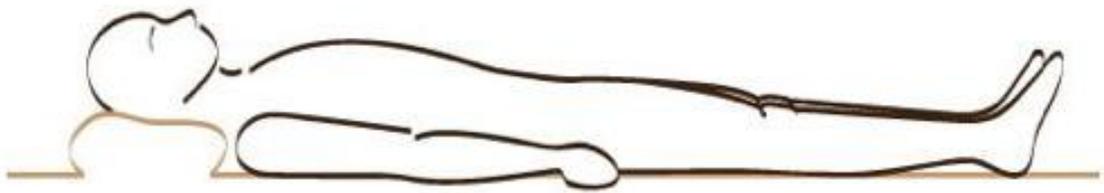


Ilustración 29 Pantalla de video situada delante de los ojos del paciente, guiándole en su respiración

## 5. Resultados

### 5.1. Comparativa con otros sistemas existentes

El sistema de posicionamiento propuesto entraría en competencia con otros sistemas existentes.

Existe un sistema comercial llamado Calypso® [43] basado en cápsulas electrónicas implantables, que comienza a ser utilizado en radioterapia [44] para reducir márgenes de error mediante la monitorización en tiempo real. Está basado en la medición precisa de campos electromagnéticos mediante antenas dentro de las cápsulas y en un sistema externo de referencia. Debido al uso de antenas y a su electrónica interna, las cápsulas producen artefactos en las imágenes tomográficas. Como se ha discutido anteriormente estos artefactos no son críticos en radioterapia pero si para el uso de protones.

Finalmente, el sistema Calypso® requiere cirugía. Con el objeto de ser más atractivo frente a este claro competidor, el sistema de posicionamiento a diseñar ha de funcionar sin necesidad de implantes.

Los sistemas ópticos comerciales Vision RT [45] Y RPM Gating [46] permiten la monitorización de la superficie de un paciente mediante el uso de cámaras y marcadores luminosos o físicos. Se trata de productos maduros con paquetes comerciales de software avanzado que incluye integración con sistemas de radioterapia. Sus principales desventajas son la dificultad de encontrar la posición óptima de las cámaras para evitar ángulos muertos en una Gantry rotatoria, y la imposibilidad de usar el mismo sistema de coordenadas durante el tratamiento y la toma de imágenes médicas. Otras desventajas incluyen la necesidad de realizar una transformación de coordenadas de la habitación a la mesa móvil del paciente, o que no funcionan a través de la ropa.

Para completar la comparativa, habría que añadir sistemas clásicos menos avanzados como la medida de aire inspirado mediante un espirómetro, o la monitorización de la presión ejercida por el abdomen al respirar, como el cinturón comercial Anzai [47].

Los principales sistemas utilizados en radioterapia para posibilitar el tratamiento de tumores móviles se muestran en la Tabla 8, junto a la justificación de las mejoras que el nuevo sistema de posicionamiento supondrían.

Tabla 8 Comparativa con otros sistemas existentes

Sistema	Descripción	Mejoras
Espirometro	Medida directa del aire respirado	Medida directa de la posición de pecho y abdomen. Una misma cantidad de aire inhalada puede distribuirse de distintas maneras.
Calypso [43]	Transmisores electromagnéticos implantados mediante cirugía.	Sin cirugía. Sin artefactos producidos por partes metálicas
Vision RT [45]	Monitorización en 3D de la superficie del paciente usando cámaras montadas en el techo que proyectan patrones gráficos.	Comparte el sistema de coordenadas de la mesa del paciente, no el de la habitación. No requiere desnudez del paciente. Correlación directa con los marcadores

		en las imágenes de TAC/MRI
RPM gating [46]	Monitorización en tiempo real mediante cámaras que siguen marcadores físicos colocados en el paciente.	Comparte el sistema de coordenadas de la mesa del paciente, no el de la habitación. No requiere desnudez del paciente.
Cinturón Anzai [47]	Cinturón con sensores de presión que se abrocha al abdomen del paciente.	Mide la posición del pecho, además del abdomen. Compatible con imágenes de TAC/MRI. Permite una correlación directa con las imágenes durante el tratamiento.

## 5.2. Protocolo completo de tratamiento

En esta sección se presenta el proceso completo entre el diagnóstico de un tumor en un paciente y su tratamiento en un futuro centro de protonterapia equipado con un sistema de guiado en tiempo real basado en campos electromagnéticos como el descrito. Los protocolos y procesos varían fuertemente entre distintos centros debido al personal, infraestructuras y legislación. Para la elaboración de este proceso se ha partido del protocolo oficial de la Gantry 1 en el centro de protonterapia del Instituto Paul Scherrer.

La Ilustración 30 muestra un diagrama de flujo con el protocolo completo de tratamiento. Las cajas discontinuas representan puntos de inicio o final. Las cajas coloreadas indican que el procedimiento original ha sido modificado para acomodar el sistema de guiado. Estos elementos se describen a continuación. Evidentemente el sistema de guiado y sus modificaciones no serán necesarios en el tratamiento de tumores situados en puntos inmovilizables como cráneo, columna vertebral o caderas.

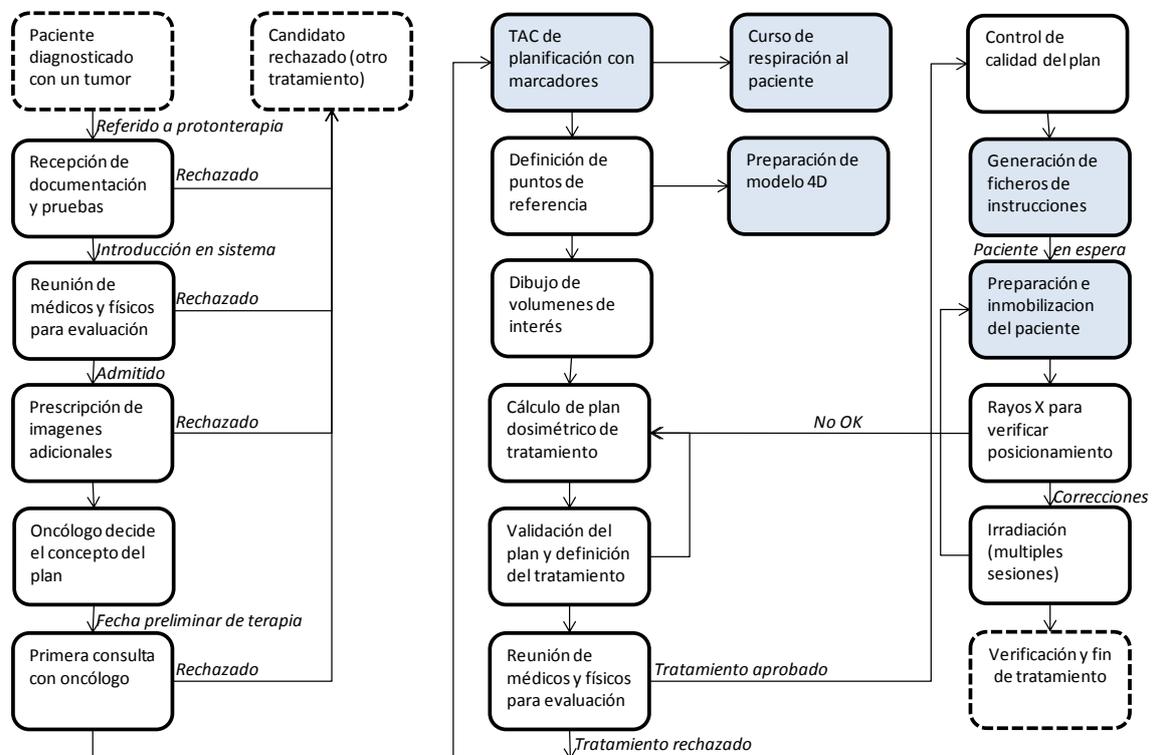


Ilustración 30 Diagrama de flujo del protocolo completo de tratamiento de pacientes

Una vez que un paciente ha sido definitivamente admitido para su tratamiento con protones se le prescribe un TAC de planificación. Si se ha identificado que el tumor está localizado en una zona que se moverá durante la respiración se deberá seguir el protocolo que incluye el sistema de guiado. Este incluye:

- Instrucción al paciente de cómo respirar profundamente de manera óptima
- Identificación de puntos óptimos para la colocación de los marcadores de las zonas A, B y C
- Colocación de los marcadores sobre el paciente, y marcado con tatuaje temporal de los puntos de referencia
- Posicionamiento del paciente en una mesa con espuma térmica inmovilizadora que será también usada durante el tratamiento
- Tiempo de relajación para que la respiración se ajuste a un ritmo estable
- Adquisición normal de TAC, con el paciente en inspiración completa y si es posible también en expiración

Finalizado el TAC, se pasa a la adquisición de patrones de movimiento. Para ello se incorpora a la mesa el sistema base de referencia y se añade a los marcadores la parte activa con las antenas. Una vez que está completo el sistema de guiado se realizan los siguientes pasos:

- Tiempo de relajación para que la respiración se ajuste a un ritmo estable
- Grabación del movimiento durante cinco minutos, en los que se pide al paciente que respire rítmicamente y aguantando la respiración de igual manera que lo hizo en el TAC
- Se retiran los transmisores y los marcadores. Los tatuajes de referencia deberán mantenerse visibles durante todo el tiempo que dure el tratamiento.
- Recomendación al paciente de práctica de respiración en casa y posible seguimiento de curso de yoga

Una vez se tienen los datos del TAC, el proceso normal de planificación dosimétrica comienza. Es importante garantizar que ningún campo planificado pasa a través de un marcador. Mientras tanto se generará un modelo 4D adaptado al paciente incluyendo los datos del TAC y de las medidas de su respiración.

El modelo se tendrá en cuenta para optimizar la programación de los ficheros de instrucciones para la máquina y la Gantry. Una buena interacción entre las predicciones del modelo, las medidas del sistema de guiado y la Gantry optimizarán el resultado del tratamiento en términos de tiempo y dosis innecesaria recibida en los márgenes de seguridad.

Finalmente previamente a la aplicación de cada sesión del tratamiento se inmovilizará al paciente y se le colocarán los marcadores con ayuda de los puntos de referencia tatuados. Con ellos se realizará la adquisición de las radiografías de verificación de la posición. Después se volverá a incorporar a la mesa el sistema de referencia y se instalarán los transmisores sobre los marcadores. Una vez el sistema esté completo, se posicionará al paciente en espera hasta que la Gantry esté lista para irradiar y comenzar el tratamiento.

## 6. Conclusiones

Este documento ha presentado brevemente los fundamentos físicos de la radioterapia tradicional y con hadrones, describiendo el estado actual del arte. Se han descrito los problemas que presenta el tratamiento de tumores en zonas móviles durante la respiración y las diferentes formas de abordar este problema. Se ha desarrollado una justificación razonada de la necesidad de un sistema de posicionamiento y guiado para su uso en el tratamiento de tumores móviles con hadronterapia, y se ha realizado una propuesta para la construcción de un prototipo para evaluar la tecnología.

Las conclusiones extraídas se pueden resumir en los siguientes puntos:

- La hadronterapia no es el futuro, es el estado del arte actual de la radioterapia para un alto número de tumores específicos.
- La precisión requerida por la hadronterapia, debido a la concentración de dosis en el pico de Bragg, hace que esta sea más sensible al movimiento. Por tanto requiere bien una inmovilización de la zona a tratar, bien un preciso sistema de sincronización con el movimiento.
- Existen sistemas de posicionamiento comerciales con la precisión necesaria como para igualar la de un haz de protones. Se recomienda preferentemente el uso de transmisores electromagnéticos de corto alcance, o en su defecto sistemas de ultrasonidos.
- La separación de los transmisores en dos sub elementos: uno radio opaco no metálico y otro transmisor electrónico permiten la compatibilidad del sistema con imagen TAC y el tratamiento con haz de hadrones.
- El uso del modelo de respiración completa de yoga, con un interfaz gráfico de guiado para el paciente, se propone como solución para regularizar y calmar el ritmo respiratorio a la vez que se optimiza la precisión de la señal en caso de tratamiento por eventanado.

## 7. Trabajo adicional

En la propuesta inicial para el sistema de guiado han quedado abiertos una serie de puntos que habrá que definir antes de la construcción de un prototipo. Estos puntos se detallan a continuación:

- Frecuencia de muestreo de la posición de cada transmisor. Esta definirá la velocidad de los movimientos que pueden ser registrados sin pérdida de información. Depende de las características concretas del sistema a usar finalmente. En el caso de Amedo® estas especificaciones aún no son públicas.
- Diseño mecánico del sistema de sujeción de las antenas de base del sistema de posicionamiento a la mesa del paciente. La sujeción debe ser rígida para que las vibraciones no produzcan errores de lectura. La rigidez mínima se especifica en valor cuadrático medio del movimiento relativo medido entre mesa y antenas, integrado entre 1 Hz y la mitad de la frecuencia de muestreo de los sensores. Esta debe ser inferior al nivel de precisión de la posición de los transmisores. Además el sistema debe ser desmontable para la introducción de la mesa en el TAC.
- Integración por software entre un modelo 4D ejecutable en tiempo real y las medidas provistas por el sistema de posicionamiento.
- Diseño mecánico de los marcadores radio opacos y del soporte para los transmisores.
- Trabajo conjunto con el fabricante del sistema de posicionamiento para integrar las antenas receptoras directamente en el extremo de la Gantry. Esto permitiría una relación directa entre movimiento del paciente y movimiento del haz durante un futuro seguimiento de tumores en tiempo real.

El proyecto de estudio para la construcción de un prototipo ha sido aprobado para su desarrollo como colaboración entre los departamentos de control y física médica del centro de protonterapia del PSI y la universidad ETH de Zurich. En caso obtener resultados de interés en este proyecto, el siguiente paso será la publicación de estos en conferencias especializadas.

## Anexo: Centros de terapia con hadrones en 2013

**Tabla 9: Lista de centros de terapia con hadrones funcionando en el mundo. Fuente: PTCOG, grupo cooperativo de terapia con partículas [48]**

Nombre, lugar	País	Partícula	S/C*, Max. energía [MeV]	Direcciones del haz	Fecha 1er tratamiento	Total de pacientes tratados	Fecha del total
ITEP, Moscú	Rusia	p	S 250	1 horiz.	1969	4246	dic-10
S. Petesburgo	Rusia	p	S 1000	1 horiz.	1975	1386	dic-12
PSI, Villigen	Suiza	p	C 250	1 gantry**, 1 horiz.	1996	1409	dic-12
Dubna	Rusia	p	C 200****	1 horiz.	1999	922	dic-12
Uppsala	Suecia	p	C 200	1 horiz.	1989	1267	dic-12
Clatterbridge	Reino Unido	p	C 62	1 horiz.	1989	2297	dic-12
Loma Linda	EEUU	p	S 250	3 gantry, 1 horiz.	1990	16884	dic-12
Niza	Francia	p	C 65	1 horiz.	1991	4692	dic-12
Orsay	Francia	p	C 230	1 gantry, 2 horiz.	1991	5949	dic-12
NRF - iThemba Labs	Sudáfrica	p	C 200	1 horiz.	1993	521	dic-11
IU Health PTC, Bloomington	IEEUU	p	C 200	2 gantry***, 1 horiz.	2004	1688	dic-12
UCSF	EEUU	p	C 60	1 horiz.	1994	1515	dic-12
HIMAC, Chiba	Japón	C-ion	S 800/u	horiz.***, vertical**	1994	7331	ene-13
TRIUMF, Vancouver	Canadá	p	C 72	1 horiz.	1995	170	dic-12
HZB (HMI), Berlin	Alemania	p	C 72	1 horiz.	1998	2084	dic-12
NCC, Kashiwa	Japón	p	C 235	2 gantry***	1998	1226	mar-13
HIBMC, Hyogo	Japón	p	S 230	1 gantry	2001	3198	dic-11
HIBMC, Hyogo	Japón	C-ion	S 320/u	horiz., vertical	2002	788	dic-11
PMRC(2), Tsukuba	Japón	p	S 250	2 gantry	2001	2516	dic-12
NPTC, MGH Boston	EEUU	p	C 235	2 gantry***, 1 horiz.	2001	6550	oct-12
INFN-LNS, Catania	Italia	p	C 60	1 horiz.	2002	293	nov-12
SCC, Shizuoka Cancer Center	Japón	p	S 235	3 gantry, 1 horiz.	2003	1365	dic-12
STPTC, Koriyama-City	Japón	p	S 235	2 gantry, 1 horiz.	2008	1812	dic-12
WPTC, Zibo	China	p	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2004	1078	dic-12
MD Anderson Cancer Center, Houston	EEUU	p	S 250	3 gantry***, 1 horiz.	2006	3909	dic-12
UFPTI, Jacksonville	EEUU	p	C 230	3 gantry, 1 horiz.	2006	4272	dic-12
NCC, Ilsan	Corea del Sur	p	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2007	1041	dic-12
RPTC, Munich	Alemania	p	C 250	4 gantry**, 1 horiz.	2009	1377	dic-12
ProCure PTC, Oklahoma City	EEUU	p	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 grad.	2009	1045	dic-12
HIT, Heidelberg	Alemania	p	S 250	2 horiz.**	2009	252	dic-12

HIT, Heidelberg	Alemania	C-ion	S 430/u	2 horiz.**	2009	980	dic-12
UPenn, Philadelphia	EEUU	p	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	1100	dic-12
GHMC, Gunma	Japón	C-ion	S 400/u	3 horiz., vertical	2010	537	dic-12
IMP-CAS, Lanzhou	China	C-ion	S 400/u	1 horiz.	2006	194	dic-12
CDH Proton Center, Warrentville	EEUU	p	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 grad.	2010	840	dic-12
HUPTI, Hampton	EEUU	p	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	489	dic-12
IFJ PAN, Krakow	Polonia	p	C 60	1 horiz.	2011	15	dic-12
Medipolis PTRC, Ibusuki	Japón	p	S 250	3 gantry	2011	490	dic-12
CNAO, Pavia	Italia	p	S 250	3 horiz./1 vertical	2011	58	mar-13
CNAO, Pavia	Italia	C-ion	S 400/u	3 horiz./1 vertical	2012	22	mar-13
ProCure Proton Therapy Center, Somerset	EEUU	p	C 230	4 gantry	2012	137	dic-12
PTC Czech r.s.o., Praga	República Checa	p	C 230	3 gantry, 1 horiz.	2012	1	dic-12
SCCA, Proton Therapy, a ProCure Center, Seattle	EEUU	p	C 230	4 gantry	2013	1	mar-13

### *Leyenda*

---

\* S/C = Acelerador sincrotrón (S) o ciclotrón (C)

\*\* Escáner de haz

\*\*\* Difusor y escáner de haz

\*\*\*\* Haz degradado

## Bibliografía

- [1] T. L. C-M Charlie Ma, Proton and Carbon Ion Therapy, CRC Press, 2012.
- [2] H. Paganetti, Proton Therapy Physics, CRC Press, 2011.
- [3] H. M. K. Thomas F. DeLaney MD, Proton and Charged Particle Radiotherapy, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [4] W. Allison, Fundamental Physics for Probing and Imaging, Oxford University Press, 2006.
- [5] J. A. S. M. E. P. Simon R. Cherry, Physics in Nuclear Medicine, Elsevier Health Sciences, 2012.
- [6] B. P. F. T. J. B. B. Habib, «Evaluation of PENFAST – A fast Monte Carlo code for dose calculations in photon and electron radiotherapy treatment planning,» *Physica Medica*, vol. 26, nº 1, p. 17–25, 2010.
- [7] M. Ayadi, J. Vandemeulebroucke, S. Hlavacek, V. Boldea y C. & S. D. Ginestet, «Dosimetry on moving organs: static and dynamic dose distributions computed from 4DCT for lung cancer treatment,» de *9th Biennial ESTRO Meeting on Physics and Radiation Technology For Clinical Radiotherapy*, 2007.
- [8] R. R. Wilson, «Radiological Use of Fast Protons,» *Radiology*, vol. 47, nº 487-491, 1946.
- [9] H.-C. Schultz-Coulon, «Interactions of particles with matter,» de *The Physics of Particle Detectors*, Heidelberg, Kirchhoff-Institut für Physik, 2001.
- [10] ICRU, «International Commission on Radiation Units & Measurements,» [En línea]. Available: <http://www.icru.org/>.
- [11] G. e. al, «Multiple (p) Coulomb scattering of 160 MeV protons.,» *Nucl Instr Methods Phys*, nº B74, p. 467–490, 1993.
- [12] M. Goitein, Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View, Springer, 2007.
- [13] D. T. G. S. e. a. Suit H, « Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients.,» *Radiother. Oncol.*, vol. 1, nº 95, pp. 3-22, 2010.
- [14] T. Lomax, «Proton Therapy: Application and quality assurance,» de *SGSMP/FMH Physics lectures*, Zurich, 2011.
- [15] F. CNAO, «<http://www.cnao.it>,» [En línea]. Available: <http://www.cnao.it>.

- [16] U. Amaldi, «CYCLINACS: NOVEL FAST-CYCLING ACCELERATORS FOR HADRON THERAPY,» *cyclotrons and Their Applications 2007*, nº 18, pp. 166-168, 2007.
- [17] T. B. A. C. E. E. G. G. M. G. P. J. S. L. E. P. B. R. W. R. B. B. S. O. S. H. S. C. V. a. L. W. A. J. Lomax, «Intensity modulated proton therapy: A clinical example,» *Med. Phys.*, vol. 28, nº 3, pp. 317-325, 2001.
- [18] PSI, «The Paul Scherrer Institute in brief,» Paul Scherrer Institut, [En línea]. Available: <http://www.psi.ch/about-psi>.
- [19] PSI, «Swissfel,» Paul Scherrer Institut, [En línea]. Available: <http://www.psi.ch/swissfel/>.
- [20] S. S. Korreman, «Motion in radiotherapy: photon therapy,» *Phys. Med. Biol*, vol. 57, nº 23, 2012.
- [21] A. Knopf, «Special report: Workshop on 4D-treatment planning in actively scanned particle therapy—Recommendations, technical challenges, and future research directions,» *Med. Phys.* 37, September 2010.
- [22] E. Pedroni, «The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization,» *Med. Phys.*, nº 22, pp. 37-53, 1995.
- [23] D. M. C. B. S. S. a. S. Z. E. Pedroni, «Pencil beam characteristics of the next-generation proton,» *Eur. Phys. J. Plus*, nº 126, p. 66, 2011.
- [24] N. K. Julia F. Barrett, «Artifacts in CT: Recognition and Avoidance,» *RadioGraphics*, nº 24, pp. 1679-1691, 2004 .
- [25] G. d. EEUU, «Official U.S. Government information about the Global Positioning System (GPS),» [En línea]. Available: <http://www.gps.gov/>.
- [26] K. R. Information-analytical centre, «Information-analytical centre official website,» [En línea]. Available: <http://glonass-iac.ru/en/>.
- [27] ESA, «Galileo Information Portal,» [En línea]. Available: <http://www.galileo-navigationssystem.com/indexe.htm>.
- [28] G. d. China, «BeiDou Navigation Satellite System,» [En línea]. Available: <http://en.beidou.gov.cn/>.
- [29] D. d. E. d. I. India, «Indian Space Research Organisation,» [En línea]. Available: [Isro.org](http://Isro.org).
- [30] R. Mautz, «Indoor Positioning Technologies,» ETH, Zurich, 2012.
- [31] M. Farjas Abadía, «Triangulación y trilateración,» de *Curso abierto OCW de Topografía*, Universidad Politécnica de Madrid, 2007.

- [32] A. L. Yanying Gu, «A Survey of Indoor Positioning Systems for Wireless Personal Networks,» *IEEE COMMUNICATIONS SURVEYS & TUTORIALS*, vol. 11, nº 1, pp. 13-32, 2009.
- [33] O. -. M. MANU, «A Study of Indoor Localization Techniques,» “Ștefan cel Mare” University, Suceava, 2011.
- [34] H. LTD, «[www.hexamite.com](http://www.hexamite.com/),» [En línea]. Available: <http://www.hexamite.com/sensors.htm>.
- [35] Cricket, «<http://cricket.csail.mit.edu/>,» MIT, [En línea]. Available: <http://cricket.csail.mit.edu/>.
- [36] A. S. tracking, «<http://www.amedo-gmbh.com/>,» Amedo, [En línea]. Available: <http://www.amedo-gmbh.com/>.
- [37] V. R. K. S. S. V. a. R. M. P. J. Keall, «Potential radiotherapy improvements with respiratory gating,» *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine*, vol. 25, nº 1, pp. 1-6, 2002.
- [38] H. D. K. a. B. C. Hill, «Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, nº 1, 1996 .
- [39] E. Y. S. J. L. S. K. R. G. M. P. Giraud, «Reduction of organ motion effects in IMRT and conformal 3D radiation delivery by using gating and tracking techniques,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 10, nº 5, pp. 269-282, 2006.
- [40] D. B. C. T. A. J. L. a. A. K. Ye Zhang, «Respiratory liver motion estimation and its effect on scanned proton beam therapy,» *Phys. Med. Biol.*, nº 57, p. 1779–1795, 2012.
- [41] T. I. S. S. T. T. S. M. K. N. a. T. K. Takuji Furukawa, «Design study of a raster scanning system for moving target irradiation in heavy-ion radiotherapy,» *Medical Physics*, vol. 34, nº 3, p. 1085, 2007.
- [42] D. Lifar, Hatha Yoga, Buenos Aires: Editorial Kier, 2003.
- [43] Calypso®, «<http://www.calypsomedical.com/>,» [En línea].
- [44] A. S. B. C. D. R. J. W. P. P. J. P. L. N. H. C. S. K. P.J. Keall, «Electromagnetic-guided dynamic multileaf collimator tracking enables motion management for intensity-modulated arc therapy.,» *nternational Journal of Radiation Oncology Biology and Physics*, vol. 1, nº 79, pp. 312-20, 2011.
- [45] «Prospecto de Vision RT,» Vision RT, [En línea]. Available: [http://www.visionrt.com/site\\_files/VRTBrochure.pdf](http://www.visionrt.com/site_files/VRTBrochure.pdf).

- [46] «Sistema de enventanado respiratorio RPM,» Varian, [En línea]. Available: [http://www.varian.com/us/oncology/radiation\\_oncology/clinac/rpm\\_respiratory\\_gating.html](http://www.varian.com/us/oncology/radiation_oncology/clinac/rpm_respiratory_gating.html).
- [47] «Cinturón Anzai,» Anzai-med, [En línea]. Available: <http://www.anzai-med.co.jp/en/product/item/az733v/index.html>.
- [48] P. T. C.-O. G. PTCOG, «Particle therapy facilities in operation,» [En línea]. Available: <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>. [Último acceso: 12 Agosto 2013].
- [49] S.Scheib, «Spot scanning mit Protonen: experimentelle Resultate und Therapieplanung,» ETH Zurich Dissertation Nr. 10451, Zurich, 1993.