

# Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes

## Conformed deep oncologic hyperthermia caused by electromagnetic fields

Félix Navarro Guirado<sup>1,\*</sup>, Jorge Contreras Martínez<sup>2</sup>, Álvaro Flores Sánchez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> U.G.C. Radiofísica Hospitalaria del H.R.U.de Málaga.

<sup>2</sup> Grupo de Trabajo de Hipertermia Oncológica en SEOR.

<sup>3</sup> GenesisCare.

Fecha de Recepción: 08/08/2017 - Fecha de Aceptación: 8/12/2017

En este artículo se revisan desde los fundamentos fisiológicos de la hipertermia oncológica hasta las guías de los procesos para asegurar la calidad en los tratamientos, pasando por los conocimientos necesarios para una correcta planificación, verificación y ejecución de los tratamientos. Los contenidos presentados son los imprescindibles para la comprensión y estudio crítico de los artículos científicos relacionados con la materia así como para la puesta en marcha y trabajo rutinario de una unidad de hipertermia oncológica conformada profunda provocada por campos electromagnéticos no ionizantes. Entre la información facilitada se incluyen los factores que justifican los valores de incertidumbre típicos de las planificaciones de tratamientos de hipertermia oncológica, superiores a lo habitual en las planificaciones de tratamientos de radioterapia externa.

**Palabras clave:** Hipertermia, termometría, planificación, protección ante radiación no ionizante.

Concepts from physiological principles to quality assurance guidelines passing through key knowledge for hyperthermia treatment planning and assessment are reviewed. The information compiled in this paper is essential for the comprehension and critical review of papers about hyperthermia. This information is also useful to set up and the procedures for the daily work with a conformed deep oncologic hyperthermia unit which uses non-ionizing electromagnetic fields. In the content is included the explanation of the factors which justify the uncertainty levels in the results of hyperthermia treatment plans which are higher than those resulting from external radiotherapy treatment plans.

**Key words:** Hyperthermia, thermometry, treatment planning, equipment, non-ionizing radiation protection.

### Tabla de contenido

<b>1. Justificación</b> .....	12
<b>2. Definición de hipertermia oncológica</b> .....	12
<b>3. Fundamentos fisiológicos</b> .....	13
3.1. Inhibición de los caminos reparadores de ADN .....	13
3.2. Aumento de la permeabilidad de la membrana .....	14
3.3. Reducción de regiones hipóxicas .....	15
3.4. Estimulación del sistema inmune .....	15
3.5. Termotolerancia .....	15
<b>4. Flujo de trabajo</b> .....	16
<b>5. Magnitudes usadas en hipertermia</b> .....	19
<b>6. Equipos de hipertermia</b> .....	21

\* Correspondencia  
felix.navarro.sspa@juntadeandalucia.es

<b>7. Interacción entre campos EM y el tejido</b> .....	24
<b>8. Planificación de tratamientos</b> .....	25
8.1. El proceso de la planificación.....	25
8.2. Solución de ecuaciones.....	27
8.2.1. Método de los elementos finitos (FEM).....	27
8.2.2. Método de las diferencias finitas en el espacio y en el tiempo (FDTD).....	28
8.3. Cálculo de SAR.....	28
8.4. Cálculo de temperaturas.....	29
8.5. Optimización.....	29
8.5.1. Optimización en SAR.....	30
8.5.2. Optimización en temperatura.....	30
8.6. Modificaciones durante la ejecución del tratamiento.....	30
8.6.1. Corrección de temperaturas descompensadas.....	31
8.6.2. Manejo de puntos calientes profundos.....	31
8.6.3. Manejo de puntos calientes superficiales.....	31
8.6.4. Modificación de frecuencia.....	31
8.7. Paquetes de cálculo comerciales.....	31
<b>9. Termometría</b> .....	32
9.1. Termometría invasiva.....	33
9.2. Termometría RM.....	33
<b>10. Sistema de calidad</b> .....	35
10.1. Responsabilidades del personal.....	35
10.2. Verificación del equipamiento.....	37
10.3. Documentación para el sistema de calidad.....	37
<b>11. Legislación aplicable</b> .....	38
<b>12. Siglas y significados</b> .....	39
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	40

## 1. Justificación

La hipertermia oncológica forma parte como complemento de tratamientos oncológicos, incluso de primera línea, incluidos en los procesos asistenciales de consenso en varios países como Alemania, Países Bajos, Suiza o EEUU. La hipertermia oncológica ya ha sido revisada positivamente en España por la agencia andaluza de evaluación de tecnología sanitaria (AETSA), esta ha considerado positivo su uso como complemento al tratamiento de radio-quimioterapia en casos de cáncer de cérvix avanzado y recidivas de mama.

La revisión positiva por parte de un miembro de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias hace prever su incorporación, a corto o medio plazo, de esta técnica en la cartera de servicios mínimos del sistema sanitario público y, con cierta inminencia, en centros privados. Ante la falta de experiencia en la mate-

ria dentro de nuestra Sociedad, el presente documento pretende facilitar conocimientos generales, desde los fundamentos hasta lo más avanzado en esta técnica. Además se ha recopilado una lista de referencias bibliográficas a la que acudir para ampliar conocimientos y dar respuesta a las dudas que puedan surgir.

## 2. Definición de hipertermia oncológica

La hipertermia oncológica se define como la elevación moderada de las temperaturas del tejido hasta el rango entre 39 °C y 45 °C con fin radio/quimio sensibilizador<sup>1</sup> y para estimulación del sistema inmune.<sup>2</sup>

Mantener células dentro de este rango de temperaturas por periodos prolongados de tiempo provoca varios efectos que hacen que, para una misma dosis de radiación o de tratamiento sistémico, se obtengan resul-

tados clínicos más favorables en muchas patologías.<sup>3</sup> Los motivos que explican estas mejoras se describen más adelante.

Otros tratamientos de hipertermia, que quedan fuera del contenido de este documento, son aquellos que utilizan valores de temperatura por encima de 45 °C con fines ablativos.

El punto de inflexión de la curva de Arrhenius de la tasa de muerte celular, para la mayoría de los cultivos de células tumorales estudiados en los ensayos preclínicos, se encuentran en el rango de 42.5 °C a 43 °C, valores que se reproducen para los ensayos *in vivo*.<sup>4</sup> Por este motivo, en la práctica, se utilizan estas como temperatura objetivo de los tratamientos.

Utilizando las curvas de Arrhenius de supervivencia como base para la obtención de valores de dosis térmicas isoeffecto y los resultados de los estudios preclínicos y clínicos, se utiliza como fraccionamiento típico, al igual que los 2 Gy/fracción en tratamientos radioterápicos, sesiones de 1 h a 43 °C.

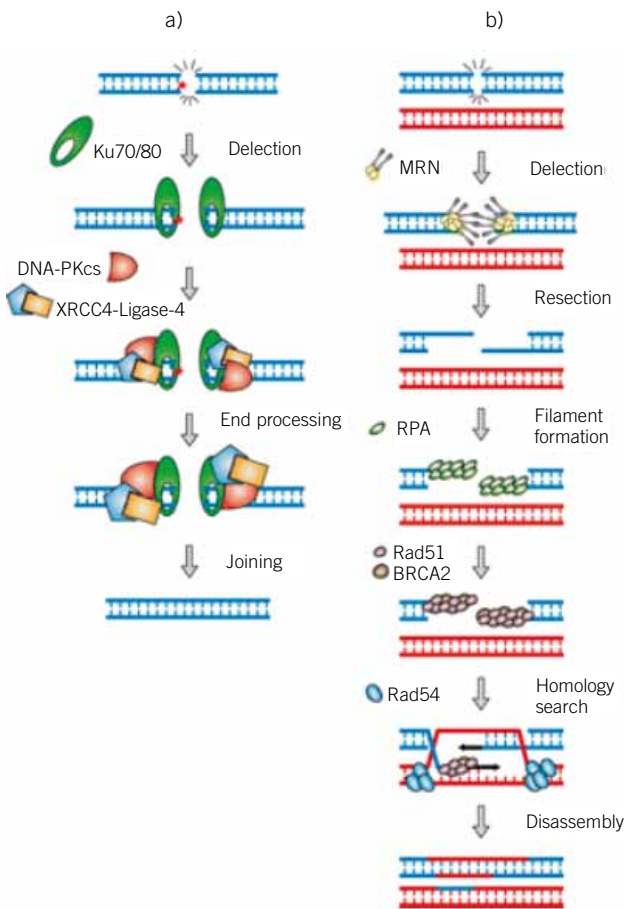
### 3. Fundamentos fisiológicos

Como se ha mencionado anteriormente, los propósitos de los tratamientos de hipertermia oncológica son el aumento de la eficacia del tratamiento radio/quimioterápico y la estimulación del sistema inmune contra las células tumorales. Estos objetivos se alcanzan como consecuencia de distintos efectos provocados por la exposición prolongada a temperaturas en el rango entre 39 °C y 43 °C.

#### 3.1. Inhibición de los caminos reparadores de ADN

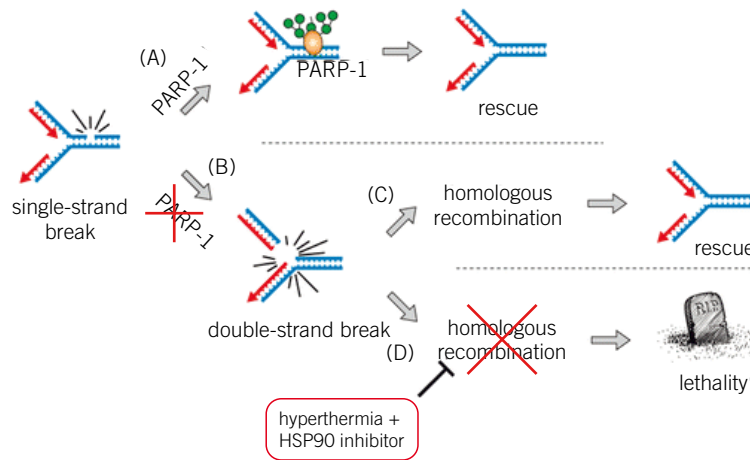
El objetivo principal de los tratamientos radio/quimioterápicos es generar un daño en el ADN de las células tumorales con el fin de provocar su muerte o la de sus descendientes. Uno de los principales enemigos de los tratamientos convencionales es la reparación de estos daños. Los mecanismos de reparación se pueden resumir en la interacción de distintas moléculas con los elementos dañados de la cadena de ADN que terminan por modificar la ruptura dejándola en su estado inicial o algún otro que evita la muerte de la célula o sus descendientes.<sup>5</sup>

Las interacciones reparadoras conocidas están compuestas por secuencias de reacciones químicas con proteínas o aminoácidos como DNA-PK, BRCA-2, Rad51, etc. como se puede ver en las figuras 1 y 2. Estas reacciones químicas se producen con determinada probabilidad en el estado energético normal. Al someter a estos elementos a una temperatura fuera del rango habitual mediante hipertermia (como conse-



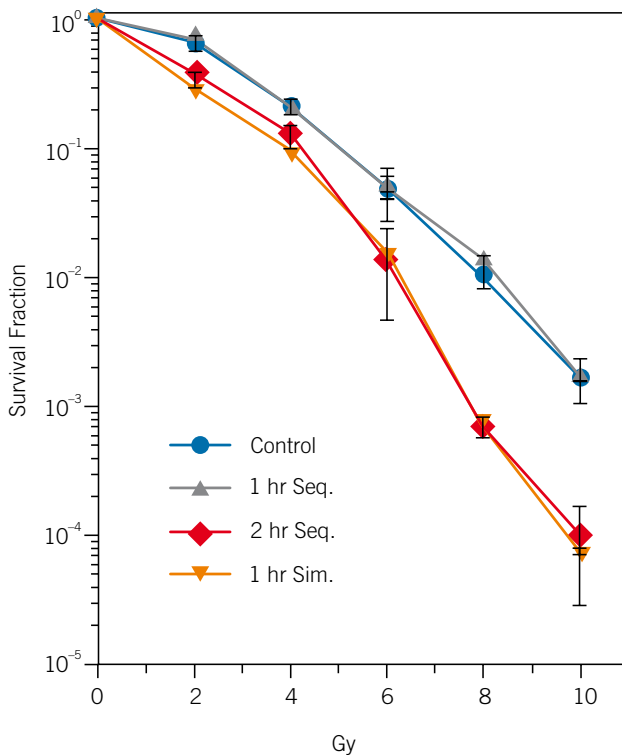
**Fig. 1.** a) Reparación por unión de homólogos tras una ruptura doble. b) Reparación por unión de no homólogos tras una ruptura doble. Reedición con permiso de ref. 6, cortesía de Eppink B. et al.

cuencia de la deposición de energía que se provoca por la aplicación de algún campo forzado artificialmente) se provoca un cambio en el estado energético de sus moléculas. Estar en estado energético diferente trae como consecuencia la modificación de la configuración espacial de las moléculas de los elementos intervinientes en la reparación. La hipertermia, además de las mencionadas modificaciones, provoca la aparición de otras nuevas proteínas como consecuencia de reacciones químicas factibles en este nuevo estado energético. La mayor parte de estas nuevas proteínas son conocidas por sus siglas del término inglés *heat shock proteins* (HSP). Esto es, al aplicar calor se cambia el modo en el que los elementos presentes se encuentran plegados (siempre que no se supere el umbral de temperaturas desnaturizantes donde las consecuencias son diferentes) y, además, aparecen nuevos actores que alteran la probable secuencia de sucesos de la reparación. Esta modificación espacial provoca un cambio de la probabilidad con la que se producen las reacciones químicas habituales mientras que la presencia de las nuevas HSP



**Fig. 2.** Letalidad inducida tras una ruptura simple en fase S. Acción de HSP90 en la inhibición de la reparación. Reedición con permiso de ref. 6, cortesía de Eppink B. et al.

ofrecen reacciones nuevas competitivas con las que provocan reparación del ADN.<sup>6</sup>



**Fig. 3.** Fracción superviviente de clonógenos NSY42129 mantenidas a 37 °C e irradiados (círculos). Fracción superviviente tras mantener durante 1 h (triángulos) y 2 h (diamantes) a 41.1 °C el cultivo e irradiar a continuación. Fracción superviviente manteniendo a 41.1 °C el cultivo durante 15 minutos simultáneamente con la irradiación (triángulos invertidos). El símbolo representa la media y las barras una desviación típica. Reproducción con permiso de la ref. 9 cortesía de Xu M. et al.

Los ensayos preclínicos que estudiaron los principios de funcionamiento de la hipertermia se centraron en la constatación de este efecto mediante la reducción de la fracción de supervivencia en cultivos de células tumorales ante la exposición a distintas dosis de radiación e hipertermia en distintos términos.<sup>7-9</sup> En la figura 3 se muestran las fracciones de supervivencia a distintas dosis de rayos X sin exposición a hipertermia y con distintas secuencias de exposición a rayos X e hipertermia. Nótese como, tras la exposición, hay mayor letalidad con la misma dosis de rayos X si se eligen determinadas combinaciones de tratamientos.

### 3.2. Aumento de la permeabilidad de la membrana

La membrana celular está compuesta por una capa bilipídica que impermeabiliza el interior de la célula. En esta capa existen proteínas que regulan el tránsito de moléculas (como las de los fármacos quimioterápicos) desde el exterior al interior. Los mecanismos de interacción entre los fármacos y la membrana celular no se conocen en su totalidad. Así, por ejemplo, se sabe que uno de los mediadores del proceso de incorporación del cisplatino a las células es la proteína CTR1.<sup>10</sup> La exposición prolongada a temperaturas del rango 40 °C a 43 °C incrementa la incorporación de cisplatino en cultivos de células tumorales en factores de hasta 8 a 1.<sup>10</sup>

En general, los efectos de la exposición de hipertermia en el rango de la hipertermia oncológica provocan en la membrana de las células varios efectos. Los más importantes para los tratamientos oncológicos son el aumento de la actividad de las proteínas permeabilizadoras, el descenso del potencial de membrana y el aumento de la concentración de iones K<sup>+</sup> en la superficie.<sup>11</sup> Todo esto explica, aunque no con demasiado

detalle, los incrementos de incorporación de fármacos quimioterápicos en los cultivos.

Existen otros efectos además de los que afectan a la membrana plasmática. Se ha comprobado que las modificaciones en las membranas de las mitocondrias y del núcleo provocan una alteración en la respiración celular y de la síntesis de proteínas en el núcleo y en el retículo endoplasmático.<sup>11</sup> Esto tiene consecuencias apreciables en la fracción de supervivencia tras la irradiación o la exposición a fármacos.

### 3.3. Reducción de regiones hipóxicas

Uno de los fundamentos del fraccionamiento de los tratamientos en radioterapia es la reoxigenación. Esto es debido a que el oxígeno es uno de los elementos intervinientes en la cadena de reacciones que causa el daño al ADN tras la radiólisis iniciada por la radioterapia.<sup>5</sup> De esta manera, las regiones hipóxicas de los tumores son más radiorresistentes debido al defecto de oxígeno que reduce el rendimiento de los radicales y el aumento de probabilidad de quiescencia de las células.

La exposición a hipertermia moderada provoca vasodilatación y un gran aumento de la perfusión sanguínea en el tejido sano. Esto ocurre también en el tejido tumoral,<sup>12,13</sup> aunque en menor medida, debido a lo aberrante de su vascularización. Este aumento de la perfusión sanguínea tiene como consecuencia la oxigenación del tumor por lo que, como se mencionó antes, aumenta su radiosensibilidad.

### 3.4. Estimulación del sistema inmune

De modo muy resumido los principales problemas que presentan los tumores para el sistema inmune son la infiltración irregular o reducida de los tumores y la ausencia de antígenos u otras moléculas que delaten su malignidad.

Los principales, aunque no los únicos, mecanismos de acción del sistema inmune contra los tejidos tumorales son dos: la intervención directa de los *natural killer* (NK) y la acción indirecta compuesta por la maduración de los linfocitos T tras el proceso de presentación de antígenos mediado por las células dendríticas (DC).<sup>14</sup>

En el proceso directo o innato se requiere que la célula NK se fije a la célula tumoral. La fijación se hace a través de moléculas activadoras y supresoras de su acción. Los interferones propician la fijación de las moléculas activadoras mientras que el complejo de máxima histocompatibilidad (MHC) tipo I provoca la fijación de las supresoras. La hipertermia en esta situación provoca un doble efecto: por un lado, reduce la actividad de las moléculas tanto activadoras como supresoras, pero por otro, aumenta la presencia de interferones

en la superficie de las células tumorales. Esto permite, ahora sí, la acción de los NK contra las células dañadas mediante lisis o causando su apoptosis.<sup>15</sup> En el proceso de la actuación de los NK contra el tumor, además, se liberan citocinas que provocan la llamada de una mayor población de NK. Esto hace que el conjunto de todos los efectos mencionados *in vivo* provoque una mayor actividad innata.<sup>16</sup>

El proceso indirecto o adquirido es una secuencia de varias fases. Las DC capturan un antígeno que contenga MHC propio y, principalmente, durante su migración al ganglio linfático más cercano, lo procesan en su interior. En este proceso se liberan unos péptidos que hacen de señal de activación para los linfocitos T a lo largo de todo el sistema linfático contra ese antígeno.<sup>17</sup> Este proceso resulta en la posible actuación de los linfocitos T contra células del tumor primario y contra metástasis en regiones lejanas. El efecto del tratamiento de una lesión y la repercusión en otras no tratadas es conocido como *abscopal* si son distales o *bystander* si son proximales.

La hipertermia afecta en varios sucesos del proceso de captura, maduración y migración de las DC, así como en la activación, penetración y actuación de los linfocitos T.<sup>17</sup> De todos los efectos de la hipertermia en este largo proceso el que mejor se conoce es el causado por las proteínas de choque térmico HSP70. La exposición por periodos prolongados a temperaturas elevadas provoca la aparición y migración a la membrana de estas proteínas para proteger a la célula del estrés térmico. Las HSP70 tienen la peculiaridad de actuar como aglutinante de antígenos causando la presencia de concentraciones elevadas de estos.<sup>18</sup> Altas concentraciones de antígenos aumentan la probabilidad de su adquisición por las DC sirviendo como disparador del proceso de inmunidad adquirida. Este efecto se explota para provocar un efecto vacuna al irradiar una lesión (con la consiguiente liberación de antígenos) y tratar con hipertermia local la región irradiada.<sup>14</sup>

### 3.5. Termotolerancia

La exposición a temperaturas elevadas de las células provoca en ellas la aparición de termotolerancia, esto es, resistencia a la muerte por exposición a temperaturas elevadas. Existen dos tipos de termotolerancia:<sup>19</sup> la aguda, que se extiende durante 2 h a 4 h tras la exposición a temperaturas mayores de 43 °C y la crónica, que se extiende durante unas 48 h tras la exposición al rango de la hipertermia oncológica moderada.

La aparición de HSP ocurre durante la exposición a temperaturas mayores de 40 °C por periodos prolongados y crece de forma potencial hasta los 43 °C.<sup>20</sup> Las HSP, tras su aparición, migran a la membrana por efecto de difusión de Fick y esto le confiere más resis-

tencia a la pared celular ante la muerte por exposición a temperaturas ablativas.

La desaparición de HSP no es inmediata tras la vuelta a la temperatura de reposo. Hay varias variables que ralentizan o aceleran este proceso, principalmente el pH. Un menor pH, como en los tumores, hace que las HSP vuelvan a concentraciones de equilibrio en unas 48-72 h. Por el contrario, en pH como el de los tejidos sanos, este proceso se alarga hasta unos 7 días.<sup>19</sup>

Esta diferencia entre la dilatación del periodo de termotolerancia del tejido sano y el tumor hace que el fraccionamiento de referencia de los tratamientos de hipertermia se haya fijado en 2 sesiones/semana con un Intervalo de 72 h.

El motivo de este fraccionamiento es aprovechar que los tejidos sanos son más resistentes ante la aparición de puntos calientes y que hay que proporcionar un margen de tiempo para la desaparición de las HSP. En este intervalo entre sesiones la concentración de HSP se aleja de los valores de saturación y, por tanto, se pueden volver a producir nuevas HSP.<sup>19</sup>

#### 4. Flujo de trabajo

El conjunto de tareas a realizar para la administración de tratamientos de hipertermia oncológica conformada profunda con equipos de radiofrecuencia requiere la participación de personal con conocimientos en distintos ámbitos.

Para asegurar la calidad de los tratamientos la Sociedad de hipertermia médica estadounidense, *Society for Thermal Medicine* (STM), homóloga a la europea *European Society for Hyperthermic Oncology* (ESHO), ha elaborado unas recomendaciones, entre otros aspectos, sobre el personal que debe participar en el tratamiento y los conocimientos con los que debe contar.<sup>21</sup>

Es importante que el curso clínico del paciente, en lo relacionado con el tratamiento de hipertermia oncológica, esté supervisado por un médico con conocimientos sobre la materia. En España los únicos especialistas con formación en hipertermia son los oncólogos radioterápicos.<sup>22</sup> El programa formativo de la especialidad de oncología radioterápica incluye, tanto el estudio de los fundamentos mencionados más atrás como de las indicaciones del tratamiento y las sinergias entre los tratamientos de radioterapia, quimioterapia e hipertermia. Es por tanto aconsejable que, al igual que ocurre en los tratamientos de radioterapia, el tratamiento de hipertermia esté bajo la dirección de un oncólogo radioterápico, ya que puede evaluar no solo la idoneidad del tratamiento de hipertermia para ese paciente sino también posibles morbilidades, necesidades de modificación del mismo o su suspensión e interacciones con otros tratamientos.

Para la aplicación de los tratamientos también es importante que el personal que los ejecuta disponga de formación. El programa formativo de los técnicos superiores en radioterapia y dosimetría españoles<sup>23</sup> incluye los efectos de la hipertermia en el tratamiento radioterápico. Es por tanto que se recomienda la ejecución de los tratamientos de hipertermia al personal técnico especialista de radioterapia.

Actualmente no existe contenido específico en los programas de formación de ninguna ingeniería ni en la especialidad de radiofísica hospitalaria que contenga formación en los aspectos técnicos de los tratamientos de hipertermia. Las tareas que la STM recomienda<sup>21</sup> que sean ejecutadas por radiofísicos hospitalarios guardan muchas similitudes con el proceso de radioterapia externa, por lo que es importante contar en el equipo con facultativos de esta especialidad para ellas.

Si bien los tratamientos de radioterapia no suelen requerir la presencia de personal más allá del técnico especialista, hay que tener en cuenta la naturaleza de los tratamientos de hipertermia. Las sesiones de referencia, como se dijo en la sección anterior, son de una hora a 43 °C. Para gestionar con el estrés sistémico que supone el tratamiento es aconsejable la presencia de personal de enfermería durante su ejecución, también para la evaluación en cada sesión de las posibles morbilidades aparecidas durante la misma.

El objetivo último del tratamiento de hipertermia conformada es la exposición del tejido objetivo durante un periodo determinado de tiempo a un intervalo de temperaturas prefijado minimizando el calentamiento del resto de tejidos. Es evidente la similitud con el tratamiento radioterápico que busca la exposición controlada a radiaciones ionizantes de determinados volúmenes manteniendo al mínimo posible la irradiación del resto de tejidos. Debido a que las temperaturas por encima de 43 °C comienzan a ser ablativas y que los resultados clínicos del tratamiento de hipertermia están altamente correlacionados con las temperaturas y tiempos de exposición a ellas,<sup>24</sup> es necesario prever y controlar los resultados de los tratamientos. La aparición de puntos calientes puede provocar efectos adversos de gravedad, mientras que no alcanzar la temperatura prevista en el volumen objetivo supondría el fracaso del tratamiento. No debe sorprender, por tanto, que el flujo de trabajo en los tratamientos de hipertermia sea muy similar al de los tratamientos de radioterapia.

En la figura 4 se muestra el procedimiento recomendado por ESHO<sup>25</sup> para garantizar, en la medida de lo posible, que se obtenga la dosis de hipertermia deseada en el volumen objetivo.

Para realizar el tratamiento cerca del límite inferior de las temperaturas ablativas es necesario conformar la potencia depositada con el fin de maximizar la relación de potencia depositada en el objetivo frente al resto de tejidos. Por este motivo es necesario realizar



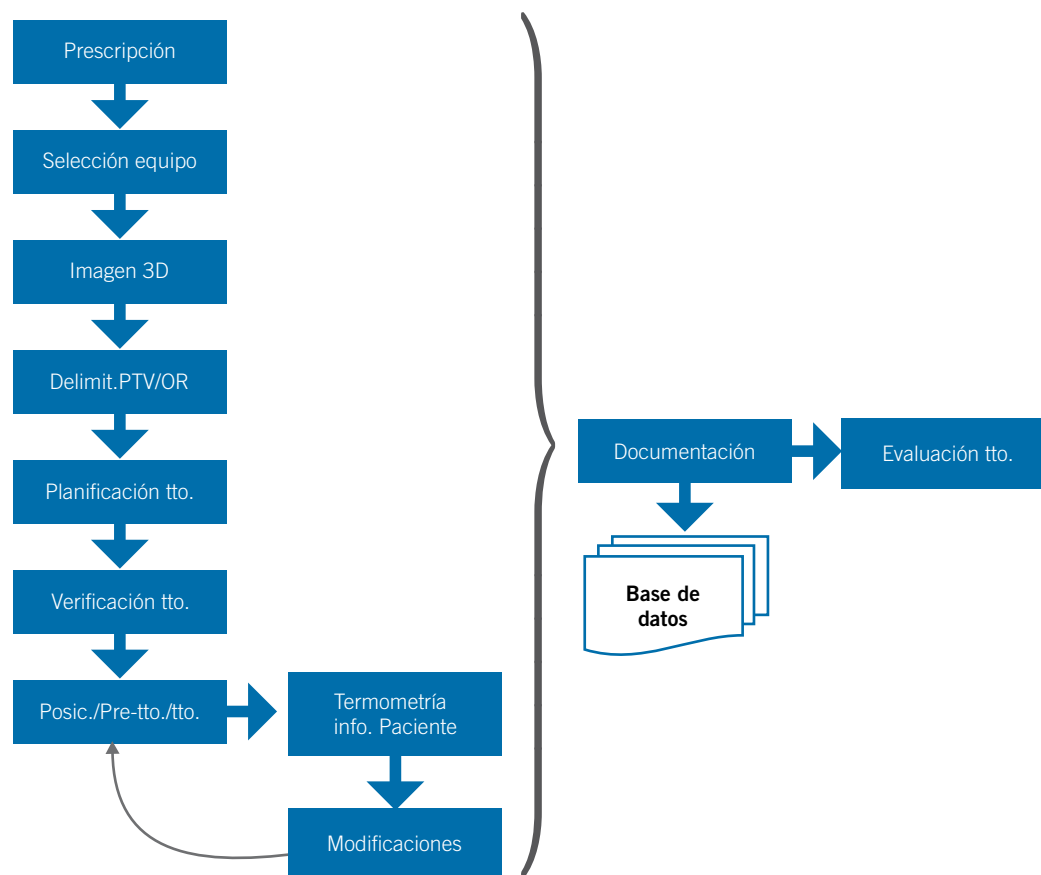


Fig. 4. Diagrama de flujo del proceso para un tratamiento de hipertermia oncológica conformada.

un cálculo para estimar y optimizar el resultado del tratamiento.

El proceso ideal requiere delimitar el volumen a tratar teniendo en cuenta las heterogeneidades del paciente. Para delimitar tanto el volumen de tratamiento (PTV) como los órganos de riesgo (OR) y asignarles la dosis de hipertermia objetivo o de tolerancia, es necesaria la intervención del médico, en el caso español, el oncólogo radioterápico. Los parámetros para la adquisición de estas imágenes, ya sean de tomografía computarizada con rayos X (TC) o de resonancia magnética (RM), se deben hacer de acuerdo con las especificaciones impuestas por el radiofísico y el médico. El objetivo es facilitar el contorno de los volúmenes, el cálculo con la herramienta de planificación si la hubiera y la disposición del paciente en el equipo de tratamiento de una forma cómoda y reproducible.

En este punto hay que adelantar que el proceso de cálculo requiere el conocimiento de más parámetros que el de radioterapia. Para refinar el cálculo se necesitan varios mapas de parámetros (conductividad térmica, conductividad eléctrica, etc.) o aproximarlos suponiendo valores uniformes por órgano. Por tanto, el resultado del cálculo, con datos de entrada sólo aproximados, debe tratarse con mucha cautela.

Este es uno de los motivos por los que es necesario realizar medidas de temperatura durante los tratamientos. La incertidumbre en los datos de entrada puede hacer que los resultados del proceso de planificación nos lleven a tratamientos subóptimos.<sup>26</sup> Aparte de las incertidumbres en el resultado del tratamiento hay que tener en cuenta que el organismo responde a los excesos de temperatura. Esta respuesta es altamente variable incluso en el mismo paciente. Es por esto que, sea cual sea el proceso de diseño del tratamiento, aunque careciese de imperfecciones, es necesario realizar medidas de temperatura en cada sesión como mínimo en varios puntos de la región involucrada en el tratamiento.

Existen dos prácticas habituales para esto: termometría intracavitaria y termometría 3D no invasiva mediante RM.

La termometría 3D con RM requiere que el equipo de tratamiento de hipertermia sea compatible con RM para poder introducirse en ella. En ese caso se realizan medidas periódicas computando los histogramas de temperatura-volumen en los volúmenes deseados y obteniendo mapas de incrementos de temperatura.

En el caso de no disponer de un equipo compatible con RM lo habitual es realizar medidas de temperatu-

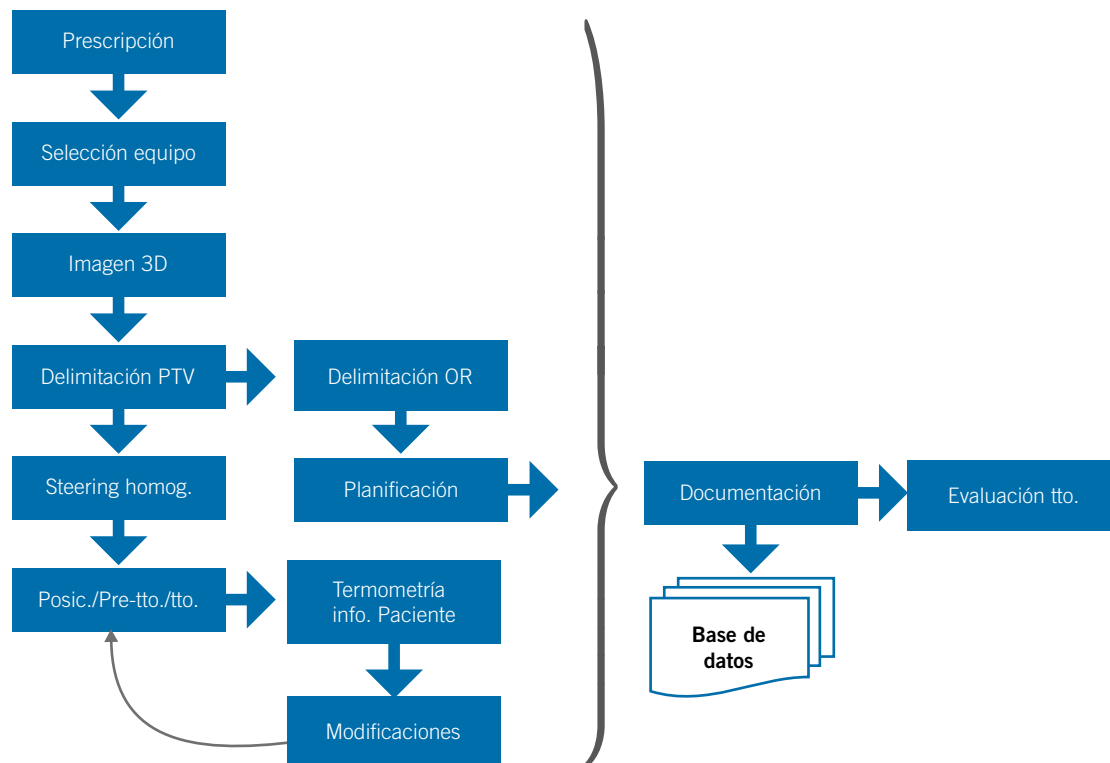
ra con varias sondas intracavitarias mecanizadas. La necesidad de realizar medidas intraluminales directamente en el tumor ha estado cuestionada desde hace muchos años<sup>27,28</sup> debido al riesgo y morbilidad que supone. Por este motivo se realizaron estudios comparativos entre las medidas intratumorales y en otros lugares más accesibles.<sup>28-30</sup> De esta forma, lo habitual es medir en unos puntos de referencia para extrapolar el resultado teórico al tumor.<sup>30</sup>

Sea cual sea el método elegido para realizar las medidas de temperatura, los resultados se utilizan para realizar el ajuste del campo emitido en cada sesión de tratamiento. Esto es, a diferencia de los tratamientos de radioterapia externa, los tratamientos conformados de hipertermia se modifican durante su ejecución. Salvo que se disponga de equipo compatible en RM sólo se puede monitorizar allí por donde pasen los catéteres, esto es, en una muestra pequeña del área bajo influencia de los campos. La aparición de puntos calientes fuera de los caminos monitorizados queda a expensas de la información del paciente. Las indicaciones del paciente, así como su nivel de estrés sistémico (presión arterial y pulso cardíaco), se usan como datos para realizar modificaciones durante la sesión. Ante la aparición de puntos calientes en el paciente detectados por la información aportada por este, no existe consen-

so sobre la forma de actuar. Sin embargo, sí que se han evaluado las prácticas seguidas en Erasmus MC (Rotterdam, Países Bajos) después de años de experiencia<sup>31</sup> y se han estudiado los efectos de las modificaciones durante el tratamiento mediante herramientas de planificación.<sup>32</sup>

El uso de cualquier elemento en la práctica clínica del tratamiento de un paciente requiere que este cumpla con la legislación referente a productos sanitarios.<sup>33</sup> Al no existir ningún planificador en el mercado que cumpla con la directiva europea, el procedimiento descrito en la figura 4 sólo es aplicable a ensayos clínicos. Para un procedimiento clínico ordinario, donde el planificador sólo se utilice para verificaciones adicionales, se puede seguir el siguiente flujo de trabajo, ilustrado en la figura 5.

El proceso conocido como *steering* es la planificación en el seno de un maniquí elíptico con conductividad y permitividad uniforme. En este proceso se fijan los radios mayor y menor del maniquí para ajustarlos a la elipse que inscribe el paciente. También se seleccionan los parámetros de amplitud y fase de las antenas para mover la posición de interferencias constructivas (foco objetivo) a la posición deseada. Como información de entrada para este proceso se utilizan las medidas del paciente y la localización del PTV. El médico responsa-



**Fig. 5.** Diagrama de flujo del proceso para un tratamiento de hipertermia oncológica conformada en la práctica clínica habitual.



ble del tratamiento de hipertermia define la profundidad de la lesión y en ella se ajusta el foco. Usando el tratamiento diseñado se puede realizar una previsión, únicamente con intención de documentar el historial del paciente (ya que los planificadores no cuentan con el distintivo de producto sanitario aún) sobre los resultados que se esperan al introducir las heterogeneidades.

Durante la ejecución del tratamiento se realizan modificaciones en base a las medidas de temperatura e indicaciones del paciente sobre la aparición de puntos calientes. Estas modificaciones deben seguir un procedimiento justificado<sup>31</sup> independientemente de que se use herramienta de planificación o no. Existen herramientas para la reoptimización de tratamientos durante la ejecución del mismo que se revisarán más adelante.

### 5. Magnitudes usadas en hipertermia

Se ha demostrado, tanto *in vitro*<sup>34</sup> como *in vivo*,<sup>35</sup> que la respuesta de los tratamientos en combinación con hipertermia tiene una clara correlación con las temperaturas alcanzadas. Por tanto, para poder evaluar los tratamientos de hipertermia, se atiende a distintas magnitudes que permiten caracterizarlos.

El punto de inflexión de la curva de Arrhenius, representación semilogarítmica de la fracción de supervivencia frente al inverso de la temperatura de tratamiento, donde comienza la ablación en la mayoría de las células de roedores (con las que se realizaron la mayoría de los estudios preclínicos) se encuentra en el entorno de 43 °C, motivo para establecer esta temperatura como valor de referencia.

En los ensayos *in vitro* se ha demostrado<sup>34</sup> que la fracción de clonógenos supervivientes ante una dosis de radiación se divide por la mitad ante incrementos de temperatura de 2 °C en el intervalo entre 39 °C y 43 °C, sin embargo, por encima de 43 °C, esta división ocurre cada incremento de 1 °C. Por ello, se define como dosis isoefecto (misma fracción de clonógenos supervivientes) los minutos de exposición equivalentes a 43 °C (CEM43). Su cómputo, por lo dicho anteriormente, se realiza según las ecuaciones (1) y (2):<sup>34</sup>

$$CEM43 = \int_0^{t_{ito}} R^{43-T(t)} \cdot dt \tag{1}$$

$$R = \begin{cases} 0.25, & \text{si } T(t) < 43 \text{ °C} \\ 0.5, & \text{si } T(t) \geq 43 \text{ °C} \end{cases} \tag{2}$$

donde  $T(t)$  es la temperatura medida (en grados Celsius) y  $t_{ito}$  el tiempo de exposición a hipertermia.

El resultado de los mismos experimentos para células humanas *in vitro*<sup>36</sup> repite el mismo comportamiento

que para células de roedores, pero con la temperatura de ruptura a 43.5 °C y siguiendo las ecuaciones (3) y (4):

$$CEM43 = \int_0^{t_{ito}} R^{43.5-T(t)} \cdot dt \tag{3}$$

$$R = \begin{cases} 0.233, & \text{si } T(t) < 43.5 \text{ °C} \\ 0.428, & \text{si } T(t) \geq 43.5 \text{ °C} \end{cases} \tag{4}$$

El uso de CEM43 para la documentación de los tratamientos ha sido la práctica habitual desde los inicios del uso clínico de la hipertermia.<sup>37</sup> De hecho, el CEM43, definido como en las ecuaciones (1) y (2), a pesar de usar el punto de inflexión de la curva de Arrhenius en roedores, es la definición recomendada para la documentación de ensayos clínicos.<sup>25</sup>

No hay que olvidar que los motivos que causan la mejora de resultados clínicos de la hipertermia incluyen muchos sucesos que solo ocurren *in vivo*. Este es el caso del aumento de la oxigenación por el aumento de perfusión, la activación del sistema inmune o el cambio de pH. La utilidad del CEM43 como unidad de prescripción de dosis térmica, tal y como está definida, es fuente de controversia<sup>38</sup> y su uso se restringe a la síntesis de las medidas realizadas en los tratamientos. Sin embargo, en animales de gran tamaño se ha podido comprobar la validez de esta unidad como dosis de tolerancia de órganos de riesgo ante determinados efectos adversos.<sup>39</sup>

Tampoco hay que olvidar que a temperaturas ablativas cambia la secuencia de sucesos y, por tanto, existen modificaciones al modelo y con ellos a la formulación de CEM43 aquí presentada.<sup>36</sup>

La instalación de unos pocos equipos compatibles con RM en el mundo permitirá, si se coordinan esfuerzos, recopilar información suficiente para la determinación de una nueva unidad de medida de dosis térmica o la validación del CEM43.

En hipertermia son de uso común los valores  $T_{min}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{50}$  y  $T_{90}$ . Estos valores determinan, en un instante del tratamiento, las temperaturas alcanzadas en distintas fracciones del volumen de tejido bajo estudio. En particular reflejan las temperaturas mínima, máxima y alcanzada por, al menos, el 50% y el 90% del volumen respectivamente.

Téngase en cuenta que la temperatura, al contrario que la dosis absorbida en radioterapia, no refleja un valor acumulado sino una magnitud instantánea. La magnitud acumulada en hipertermia es CEM43. Por tanto, el equivalente a  $D_{min}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_{50}$  y  $D_{90}$  de los tratamientos de radioterapia serían  $CEM43_{T_{min}}$ ,  $CEM43_{T_{max}}$ ,  $CEM43_{T_{50}}$  y  $CEM43_{T_{90}}$ . Éstas se calcularían según las ecuaciones (1) y (2) utilizando la tem-

peratura que corresponda como la representativa del volumen.

Obsérvese la necesidad de conocer mapas tridimensionales de temperatura precisos y exactos para poder obtener correctamente estos valores. Históricamente, cuando no había posibilidad de hacer estas medidas en tres dimensiones, se han aproximado mediante medidas equiespaciadas en catéteres insertados en los tumores. Por tanto, la definición de Tx que se puede leer en los ensayos clínicos es la temperatura que se alcanza en el x% de puntos medidos en las posiciones donde se atraviese el tumor, pues estas eran las únicas muestras de que disponían para el cálculo. Si además se tiene en cuenta que la práctica de realizar medidas intraluminales se abandonó por el riesgo que suponía, no debe sorprender que las medidas disponibles sean en puntos de la cavidad más cercana a la lesión. Por este motivo ha de tenerse en cuenta la validez relativa de los valores proporcionados en ensayos con medidas no obtenidas mediante mapas tridimensionales y atender a las peculiaridades que presenta el método de medida según la localización.

Así, por ejemplo, debe valorarse la dificultad del proceso de medida en el estudio donde se define la magnitud TRISE y se muestra que hay correlación entre resultados clínicos y ella.<sup>40</sup> Esta magnitud es la suma del tiempo de tratamiento ponderado por la diferencia del T50 con 37 °C y normalizado al tiempo total de tratamiento. Se formula de acuerdo con la ecuación (5):<sup>40</sup>

$$\text{TRISE} = \frac{\int_0^{t_{total}} (T50 - 37) \cdot dt}{t_{total}} \quad (5)$$

donde  $t_{total}$  es el tiempo que dura el tratamiento de hipertermia incluyendo la fase inicial transitoria hasta que se alcanzan los 60 minutos de tratamiento en la fase estacionaria.

Basados en la modificación de los parámetros  $\alpha$  y  $\beta$  del modelo lineal cuadrático (LQ) al aplicar hipertermia<sup>41</sup> se define una dosis equivalente de radioterapia (EQD<sub>RT</sub>) según la ecuación (6):<sup>42</sup>

$$\text{EQD}_{RT} = \frac{\alpha(T, t_{int}) \cdot D + G(\mu, t_{int}) \cdot \beta(T, t_{int}) \cdot D^2}{\alpha_{37} + \beta_{37} \cdot d_{ref}} \quad (6)$$

donde  $t_{int}$  es el intervalo de tiempo entre sesiones de radioterapia e hipertermia (en horas),  $D$  es la dosis total de radiación ionizante,  $\alpha_{37}$  y  $\beta_{37}$  son los parámetros del modelo LQ sin hipertermia,  $T$  es la temperatura representativa del vóxel y  $G$  es el factor de recuperación de Lea-Catcheside que depende de la tasa de reparación  $\mu$  y el tiempo de intervalo. Basándose en la distribución

volumétrica de esta dosis equivalente, se define la dosis uniforme equivalente de Niemierko.<sup>43</sup>

Como se ha mencionado varias veces, existe correlación entre los valores de temperatura alcanzados en el PTV y el resultado clínico.<sup>4,24</sup> Teniendo en cuenta que la homeostasis modifica la perfusión sanguínea para refrigerar los tejidos a temperaturas suprafisiológicas,<sup>44</sup> para estimar la temperatura sería necesario disponer de un modelo preciso sobre la variación de la perfusión.<sup>45</sup> Puesto que el flujo de sangre a temperatura de equilibrio sistémico hace de sumidero de calor variable, es necesario computar la potencia depositada en lugar de la energía total. El objetivo es hacer el balance de potencias suministrada, desalojada por la sangre y conducida hacia otros tejidos. Por este motivo se realiza, como primera fase del cálculo, el cómputo de la potencia depositada por unidad de masa, conocida por su acrónimo del inglés *Specific Absorption Rate* (SAR) y medida en W/kg.

Nótese la diferencia con los cálculos de radioterapia donde se busca conocer la energía impartida por unidad de masa ( $\text{Gy} = \text{J/kg}$ ) mientras que en hipertermia se busca la tasa de esta ( $\text{Gy/s} = \text{W/kg}$ ). Esto es debido a que la dosis absorbida impartida por radiaciones ionizantes se transforma en ionizaciones mientras que por radiaciones no ionizantes se transforma en calor, que acaba, en parte, siendo conducido o refrigerado por la sangre. Esto ha popularizado la expresión “en hipertermia los Gy se los lleva la sangre” y que da una idea de la necesidad de usar potencia en lugar de energía impartida para describir los tratamientos.

Aunque la síntesis de los valores del SAR en una única medida no se ha estandarizado<sup>46</sup> se recomienda que la descripción del tratamiento de hipertermia se acompañe del SAR previsto mientras que la magnitud acumuladora CEM43<sub>Tx</sub> se recomienda para describir las medidas tras la ejecución.<sup>25</sup>

Para comparar resultados con o sin hipertermia en los estudios relacionados, es común encontrar la información expresada en términos de factor de mejora por aplicación de hipertermia(TER).<sup>47</sup> TER es el cociente entre un determinado efecto al añadir hipertermia y el mismo efecto sin ésta. Inicialmente se diseñó para el cociente entre la dosis absorbida de rayos X frente a la absorbida añadiendo hipertermia de forma que ambas provoquen el mismo efecto.<sup>47</sup> Sin embargo, su uso se ha extendido para cualquier cociente entre un resultado añadiendo hipertermia y el resultado obtenido sin añadirla. Por ejemplo, para el cociente de control local entre los dos brazos de un ensayo con hipertermia o para la probabilidad de daño a tejido sano. En este último ejemplo TER mayor que 1 puede ser un resultado favorable o desfavorable.

En la tabla 1 se sintetiza la información sobre las magnitudes en hipertermia:

Tabla 1. Magnitudes en hipertermia.

Magnitudes	Unidades	Utilidad/Definición
Tx	°C	Sintetizar valores de temperatura en el PTV u OR. Temperatura que, al menos, alcanza el x% del volumen.
CEM43Tx	min	Síntesis de las medidas de temperatura durante la ejecución del tratamiento. Minutos del tratamiento isoefecto con Tx = 43 °C constantes.
SAR	W/kg	Descripción del tratamiento previsto. Potencia por unidad de masa depositada en el tejido.
TRISE	1	Descripción de la ejecución de un tratamiento. Valor normalizado del intervalo de tiempo de un tratamiento a temperaturas efectivas.
EQD <sub>RT</sub>	Gy	Dosis equivalente de RT sin HT isoefecto con el tratamiento de RT + HT. Descripción de la previsión del tratamiento RT + HT.
TER	1	Cociente entre el efecto con hipertermia y sin hipertermia.

## 6. Equipos de hipertermia

Dependiendo del objetivo del tratamiento de hipertermia se puede clasificar la hipertermia como: corporal total o local.<sup>1</sup>

La hipertermia corporal total se utiliza con objetivos de estimulación del sistema inmune y busca elevar

la temperatura sistémica a valores por debajo de los 41.8 °C.<sup>48</sup> Para este fin se utilizan equipos de radiación de infrarrojos. La luz es filtrada por una capa de agua de determinado espesor para modificar el espectro de la luz que llega al paciente. De esta forma la densidad espectral de potencia se concentra en el infrarrojo cercano eliminando la componente lejana que causa



Fig. 6. Equipo de hipertermia corporal total.

el calentamiento de las capas más superficiales y, así, se permite el calentamiento a la profundidad donde se encuentran los capilares.<sup>49</sup> El equipo se compone de una camilla, las lámparas, los filtros y un habitáculo formado por aislante térmico. El tratamiento habitual con estos equipos es de 90 minutos de fase de calentamiento más 120 minutos de mantenimiento donde el paciente se envuelve en el aislante térmico. La temperatura del paciente es monitorizada con sonda intrarrectal y la lectura se usa para controlar la potencia de las lámparas durante la fase de calentamiento.<sup>50</sup> En la figura 6 se muestra un equipo de hipertermia corporal total.

Si se quiere aplicar hipertermia en extremidades completas o en el peritoneo en su conjunto se aplica perfusión extracorpórea. La sangre se extrae del vaso principal que irriga la región a tratar, se calienta en el exterior y se vuelve a insertar a la temperatura deseada con o sin fármaco asociado. La principales aplicaciones de estos tratamientos se centran en extremidades<sup>51</sup> y la popularizada perfusión intraperitoneal (HIPEC) para cánceres localmente avanzados abdominales.<sup>52</sup>

Cuando se desea calentar una región del cuerpo sin necesidad de recurrir a procesos invasivos se utilizan equipos de campos electromagnéticos de acoplamiento capacitivo. Estos equipos están compuestos por dos electrodos refrigerados por bolus de agua salina que se ponen en contacto con el paciente. Estos equipos suelen trabajar, en Europa, en la frecuencia de 13.56 MHz o 27 MHz, dentro de la banda ISM. El motivo es que en esta banda no se requiere licencia para la emisión siempre que respeten las potencias máximas<sup>53</sup> y, por tanto, no es necesario apantallamiento en la sala donde se utilice el equipo. Esto quiere decir que la única limitación son las posibles interferencias causadas en equipos

cercanos que deben especificar la distancia requerida en función de la potencia emitida. En Japón se popularizó el uso de un equipo capacitivo con frecuencia de funcionamiento de 8 MHz<sup>54</sup> que, por no pertenecer a la banda ISM, nunca llegó al mercado europeo.

Los equipos capacitivos, como el mostrado en la figura 7, se popularizaron durante los años 90 por su facilidad de uso y precio. Éstos se utilizan colocando sus dos antenas paralelas y opuestas disponiendo entre ellas la región del paciente a tratar. Se genera un campo eléctrico con dirección paralela al eje entre las dos antenas sin posibilidad de conformación alguna más allá del rápido decaimiento fuera del cilindro que forman las dos antenas.<sup>55</sup> La existencia de dos tejidos contiguos de conductividad y permitividad relativa muy distinta como son el panículo adiposo subcutáneo y el músculo crea, según se desprende de las condiciones de contorno de las ecuaciones de Maxwell, corrientes en la unión. Por efecto Joule, estas corrientes hacen aparecer puntos calientes limitantes de los tratamientos.<sup>56,57</sup> Con el fin de atenuar estos puntos calientes se refrigeran las antenas así, por conducción térmica, se consigue reducir su temperatura. Aun refrigerando las antenas, por culpa de la baja conductividad térmica de la grasa, la utilidad de esta solución, para tratamientos profundos, está limitada a pacientes con panículo adiposo de muy poco espesor,<sup>58</sup> por debajo de los 3 cm.

Pero una ventaja de los equipos capacitivos es la versatilidad. Al utilizarse con dos antenas planas unidas mediante coaxial al equipo, permite colocarlas sobre prácticamente cualquier sección del paciente. Así, por ejemplo, para tratar de forma no invasiva regiones profundas del cráneo o el ápex pulmonar no queda otra opción que usar equipos capacitivos. Los equipos capacitivos quedan como única opción debido a que



Fig. 7. Equipo de acoplamiento capacitivo y antenas.

las características constructivas de los demás tipos de equipos hacen inviable su uso en esas regiones.

Otra ventaja de los equipos capacitivos es que permiten realizar tratamientos superficiales y profundos (aunque como ya se ha dicho no tienen posibilidad de conformar el SAR). Como las antenas son refrigeradas, bajando la temperatura de éstas y debido a la conducción térmica, se conseguirá con más o menos éxito (dependiendo del espesor del panículo adiposo) realizar tratamientos profundos. Sin embargo, si se utiliza un aislante térmico entre una de las antenas y la piel del paciente, el calentamiento incluirá la superficie no enfriada. Esto se puede acentuar usando una antena de menor diámetro en el extremo de la superficie a calentar. La densidad de líneas de campo aumenta a medida que éste se acerca a la antena pequeña y, por tanto, el SAR aumenta en la región más cercana a ese electrodo.<sup>59</sup>

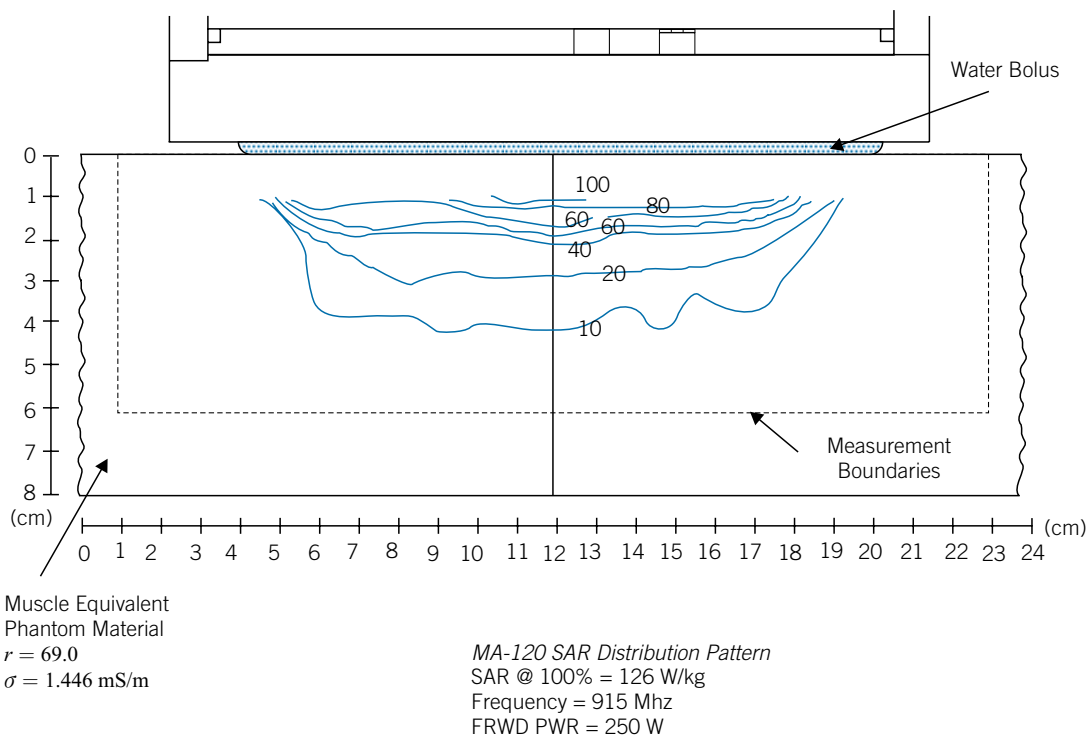
A pesar de poder utilizar los equipos capacitivos para tratamientos superficiales, los equipos de hipertermia provocada por campos de microondas permiten mejores resultados.<sup>57</sup>

La deposición de energía de las ondas electromagnéticas en el rango de las microondas decae exponencialmente con la profundidad<sup>60</sup> lo que hace que los equipos de microondas en hipertermia se usen en situaciones parecidas a los haces de electrones en radioterapia externa.

Los equipos de microondas comerciales se utilizan con frecuencias centrales de 434 MHz y 915 MHz por el mismo motivo que los equipos capacitivos usan 13.56 MHz, porque no se requiere una licencia específica para emitir en esas frecuencias al pertenecer a la banda científico médica ISM<sup>53</sup> (434 MHz para región 1 y 915 MHz para región 2). En cualquier caso, el diseño de las antenas de las que hacen uso los equipos comerciales son directivas y con el lóbulo principal del diagrama de radiación orientado hacia el paciente.<sup>61</sup> De esta manera los valores del campo a distancias del orden del metro ya se encuentran por debajo de los niveles que exigirían apantallamiento de la sala.

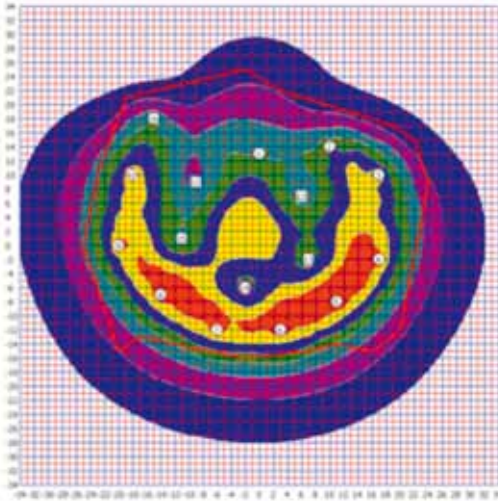
Las características de los tejidos y la profundidad de penetración a las frecuencias de 434 MHz y 915 MHz son muy similares,<sup>62,63</sup> lo que hace que ésta no sea una característica crítica en los resultados clínicos. En la figura 8 se muestra una disposición típica de curvas iso-SAR típica para estos equipos.

Utilizando este rango de frecuencias también existen equipos comerciales para hipertermia intersticial. La ventaja de esta técnica surge cuando se utilizan los catéteres utilizados para braquiterapia para aplicar hipertermia en la misma intervención. Como se muestra en la figura 9, disponer de varias antenas permite, modificando la amplitud y fase de la excitación de cada una de ellas, conformar el patrón de deposición de dosis de hipertermia.



**Fig. 8.** Medidas de SAR en profundidad en el plano central transversal para aplicador de microondas de 915 MHz cuando se usa bolus de 2 cm entre éste y el maniquí. Extracto del manual de usuario del aplicador MA-120 del equipo BSD-500.





**Fig. 9.** SAR planificado para un tratamiento de próstata impartido usando los catéteres insertados para braquiterapia de alta tasa.

Cuando el volumen a tratar es profundo, para poder alcanzar los valores de temperatura máximos en el PTV, es necesario conformar el SAR con el fin de evitar que puntos calientes en órganos de riesgo limiten el tratamiento. Con este fin existen dos tipos de equipos para tratamientos no invasivos: los equipos de ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) o los equipos radiativos con múltiples antenas.

Los equipos HIFU cuentan con múltiples transductores piezoeléctricos excitables de forma independiente y dispuestos en un paraboloide. Electrónicamente es posible cambiar la posición del foco y su intensidad. Es posible modificar el SAR depuesto cambiando la fase,

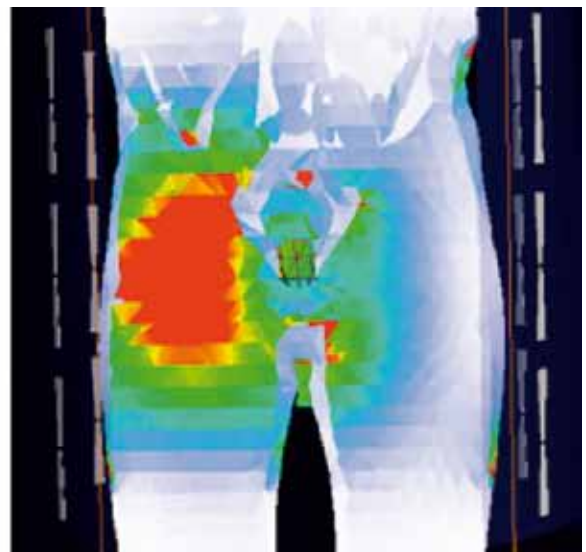
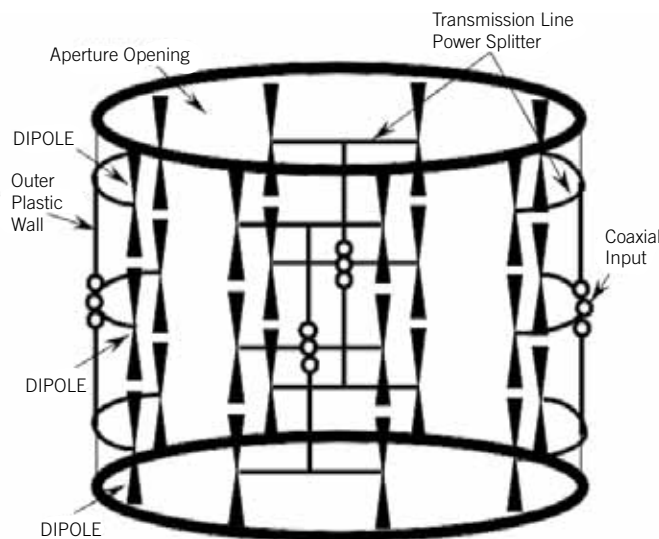
frecuencia y amplitud de cada cristal.<sup>64</sup> Estos equipos se utilizan, generalmente, para ablación de tumores con monitorización en directo de los efectos mediante RM.<sup>65</sup>

Para hipertermia profunda conformada lo más común es el uso de campos electromagnéticos de radiofrecuencia en el rango de los 70 MHz-140 MHz irradiados mediante antenas dipolo dispuestas en uno o varios anillos coaxiales.<sup>66</sup> La modificación de la fase, frecuencia y amplitud del campo emitido por cada antena permite conformar la forma del campo eléctrico y, por tanto, del SAR, como se muestra en la figura 10. Como consecuencia se puede conformar la región donde se provoca incremento de temperatura. Los anillos de antenas se adaptan al paciente mediante un bolus con agua refrigerada que sirve para, por un lado, evitar calentamiento superficial y, por otro, hacer de capa adaptadora para el campo electromagnético maximizando la absorción y minimizando la reflexión por parte del paciente.<sup>67</sup> Entre los equipos radiativos se pueden encontrar en el mercado aplicadores compatibles con RM. Esto permite tratar al paciente dentro de una RM para medir de forma no invasiva las temperaturas alcanzadas.

## 7. Interacción entre campos EM y el tejido

Dependiendo del rango de frecuencia cabe esperar la aparición de diferentes efectos en los tejidos.<sup>68</sup> Los efectos se dividen en efectos térmicos y no térmicos.<sup>69</sup>

Los efectos no térmicos aparecen en determinados rangos de frecuencia. Como ocurre en el caso de los efectos no estocásticos de las radiaciones ionizantes también aparecen al superar determinados umbrales



**Fig. 10.** Esquema de un aplicador de 24 dipolos distribuidos en tres anillos y deposición de SAR en maniquí homogéneo.



de campo, en este caso relacionados con el potencial de membrana. Estos aparecen principalmente para muy bajas frecuencias y para el infrarrojo lejano.<sup>68</sup>

En el caso de las microondas, en bandas muy estrechas de frecuencias del rango de los GHz, el mecanismo principal de interacción es la resonancia con la oscilación de moléculas polares. Esto se refleja en un pico estrecho en la función que representa el coeficiente de atenuación en función de la frecuencia. A las frecuencias de interés para hipertermia conformada profunda la deposición de energía se debe fundamentalmente a pérdidas dieléctricas y por efecto Joule.<sup>68</sup>

Por tanto, los efectos secundarios aparecidos en un tratamiento de hipertermia conformada profunda serán consecuencia de la exposición prolongada a temperaturas suprafisiológicas y son del tipo quemaduras o necrosis. Existen estudios en animales grandes que cuantifican la probabilidad de aparición de efectos secundarios derivados de la hipertermia en función de la dosis de hipertermia.<sup>70,71</sup> Los valores que se obtuvieron en ellos pueden ser utilizados como guía para la limitación de los tratamientos hasta la existencia de valores fiables provenientes de estudios con personas. Del mismo modo que se proporciona la información de dosis de hipertermia en los tumores mediante CEM43, para los órganos de riesgo se utiliza la misma unidad para la delimitación de dosis de tolerancia compartiendo protagonismo con valores de SAR máximo permitidos.<sup>39</sup> Adicionalmente, en la práctica clínica diaria, se establecen límites de temperatura que varían desde los 44 °C a los 46 °C dependiendo del tejido.<sup>71</sup>

Para la elección de secuenciación del tratamiento de hipertermia y de quimioterapia y/o radioterapia se ha de atender a la ventana terapéutica definida por el TER en los objetivos relacionados con el daño al tumor y el TER relacionado con el daño al tejido sano (del mismo modo que ocurre con la probabilidad de control tumoral y de daño a tejido sano en los tratamientos radioterápicos). De esta forma es necesario conocer la variación del TER del daño en tejido sano y de mejora

de fracción de supervivencia en el tumor según cambia el intervalo de tiempo entre el tratamiento principal y el de hipertermia.<sup>47</sup> Como se muestra en la figura 11, la diferencia entre la evolución temporal del TER para los tejidos condiciona la secuencia temporal entre los tratamientos.

## 8. Planificación de tratamientos

Las ecuaciones que rigen los cálculos de la dosis de hipertermia tienen solución algebraica, al contrario que la ecuación de transporte de Boltzmann. Sin embargo, las primeras incluyen términos que dependen de factores biológicos para los que aún no hay modelos precisos o parámetros que requieren medidas complejas. Esta realidad hace que la incertidumbre que se maneja en las planificaciones de tratamientos de hipertermia oncológica sea de un orden de magnitud mayor al acostumbrado en tratamientos de radioterapia externa. Por tanto, los resultados de las planificaciones de los tratamientos de hipertermia deben interpretarse con cautela atendiendo a las aproximaciones hechas durante el cálculo.

Como diferencia a la planificación de tratamientos de radioterapia externa, también es importante anticipar la ausencia de recomendaciones de homogeneidad de dosis de hipertermia en el volumen a tratar. La incertidumbre en la predicción de temperaturas junto con la imposibilidad, hasta hace muy pocos años, de obtener medidas de temperatura en tres dimensiones, tiene como consecuencia la falta de evidencia científica para establecer tales recomendaciones.

### 8.1. El proceso de la planificación

El proceso de cálculo en las planificaciones de hipertermia se compone de tres fases: una primera para calcular el SAR en los tejidos, una segunda en la

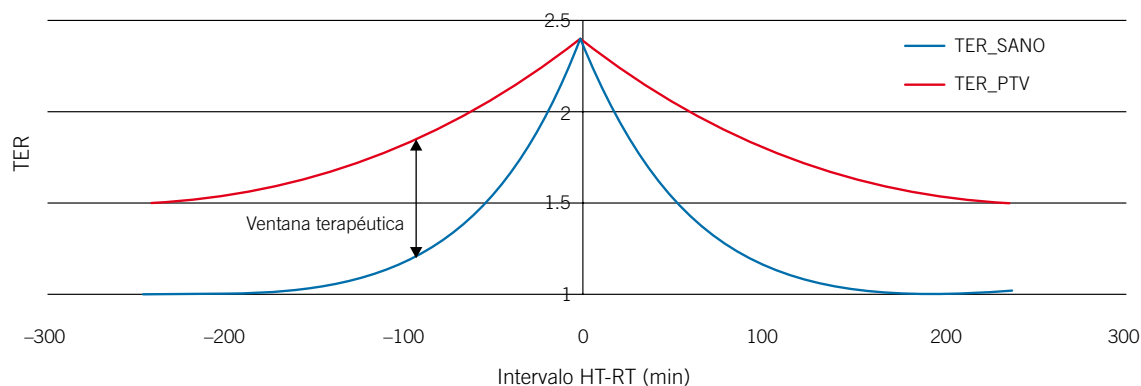


Fig. 11. Ejemplo de curvas usadas para la selección del intervalo entre tratamientos de hipertermia y radioterapia.

**Tabla 2.** Conductividad y permitividad relativa para 100 MHz de distintos tejidos a 20 °C.<sup>73</sup>

Tejido	$\sigma$ (S/m)	$\epsilon_r$
Aire seco	0	1
Hueso cortical	0.064313	15.283
Hueso trabecular	0.022733	6.4881
Músculo	0.70759	65.972
Material gris	0.55946	80.14
Materia blanca	0.32404	56.801
Grasa	0.036295	6.0741
Sangre	1.233	76.818
Piel seca	0.49122	72.929
Piel húmeda	0.5232	65.969
Pulmón en inspiración	0.30569	31.64
Pulmón en espiración	0.55882	67.108

que se realiza el balance de potencias para el cálculo de temperaturas y una tercera de optimización para la selección de la excitación que cumpla las restricciones que se impongan.<sup>72</sup>

El balance de potencias se computa haciendo el balance entre la potencia entregada por el campo, la saliente por conducción debida a gradientes de temperatura, la radiada al exterior, la disipada por el bolus externo y la absorbida y transportada por la sangre.

Los tejidos se pueden modelar como dieléctricos imperfectos con permitividad y conductividad dependiente de la frecuencia;<sup>73</sup> existen funciones para representar su variación con esta.<sup>74</sup> Por tanto, al exponer los tejidos a campos electromagnéticos generados de forma artificial se puede calcular el SAR usando las ecuaciones de Maxwell. En la tabla 2 se muestran los valores de los parámetros electromagnéticos para tejidos representativos.

Para el cómputo del balance de potencias entrantes y salientes se utilizan los valores de calor específico, conductividad térmica y se tiene en cuenta la perfusión de cada tejido. Si bien los valores de calor específico y conductividad térmica son medibles,<sup>75</sup> la perfusión sanguínea presenta un problema mayor debido a los muchos cambios que sufre con la temperatura, a que difiere con el tipo de tejido y tumor<sup>76</sup> y a la dificultad para determinar la estructura de la microvascularización con las técnicas de imagen disponibles.

El proceso de asignación de los valores a los parámetros para el cálculo del SAR y para la estimación de potencias tiene un gran impacto en la exactitud e incertidumbre de los resultados.<sup>27,77</sup> El procedimiento habitual es segmentar las imágenes, ya sean de TC o

RM, y suponer un valor uniforme de los parámetros en cada volumen segmentado.<sup>78</sup> Esta suposición hace que, tanto los valores de SAR como de temperatura ofrecidos como resultado de los cálculos, tengan un error de hasta el 20%,<sup>77</sup> incluso aunque la segmentación de tejidos sea exacta y detallada.<sup>79</sup> Esto es debido a que los parámetros pueden variar hasta el 50% dentro del mismo órgano.<sup>73</sup>

Los mapas con la conductividad y permitividad eléctrica de cada vóxel se pueden obtener usando una exploración de RM llamada tomografía de propiedades eléctricas (EPT).<sup>80</sup> Esta técnica presenta distintos problemas en las interfases entre tejidos por lo que está bajo desarrollo una mejora conocida como EPT con contraste de inversión de fuente (CSI-EPT)<sup>81</sup> para sobreponerse a este problema.

Para computar los efectos de la refrigeración causada por los vasos sanguíneos se recurre a la información aportada por angio-TC o angio-RM y otros mapas relacionados con la perfusión como IVIM, ASL o DSC. Los vasos no visibles en las imágenes son generados por modelos matemáticos.<sup>82</sup> La discretización de estos vasos y de las ecuaciones de transferencia de calor, usando los grandes vasos como condiciones de contorno, se conoce como modelo discreto vascular (DIVA).<sup>83</sup> Los detalles del cálculo usando modelos discretizados se pueden encontrar en la revisión realizada por Kok et al.<sup>84</sup>

Una vez obtenida la relación entre la señal emitida por cada antena y el SAR, realizado el balance de fuentes y sumideros de potencia para cada vóxel, ya sólo resta optimizar el resultado. En la optimización se eligen la combinación de frecuencia, fase y amplitud de los campos emitidos por cada antena para que la suma cumpla con las restricciones de SAR o temperatura impuestas para el tratamiento. Esta es la parte del proceso similar a la obtención de fluencias en planificación inversa de los planificadores de radioterapia externa.

Para la fase de optimización existen dos posibilidades: imponer las restricciones en SAR o en temperaturas. Las comparaciones entre los resultados obtenidos optimizando el resultado a partir de restricciones en SAR o en temperatura fallan a favor de usar las últimas.<sup>45</sup>

Las ventajas de realizar la optimización en SAR es que el cómputo es más sencillo y ocupa poco tiempo, pero la desventaja es que no se tienen en cuenta los efectos de refrigeración. Esto puede llevar a soluciones subóptimas donde los máximos de SAR pudieran no estar relacionados con puntos calientes a causa de la homeostasis.<sup>85</sup> Sin embargo, debido al elevado número de fuentes de incertidumbre en el modelado vascular, se requiere un buen conocimiento de las limitaciones del modelo utilizado para el cómputo de temperaturas con el fin de guiar el proceso de optimización e interpretar los resultados.

## 8.2. Solución de ecuaciones

Tanto las ecuaciones que describen el comportamiento del campo eléctrico y magnético mostrados en las ecuaciones (7) a (11)<sup>86</sup> como la del modelo más básico que define la transferencia de calor en cada punto del paciente mostrado en la ecuación (12),<sup>87</sup> son ecuaciones en derivadas parciales que pueden ser resueltas mediante los métodos numéricos habituales, al contrario de lo que ocurre con la ecuación de transporte de energía en el caso de las radiaciones ionizantes.

$$\nabla \cdot E = \frac{\rho_{e^-}}{\epsilon} \quad (7)$$

$$\nabla \times E = -M - \mu \frac{\partial H}{\partial t} \quad (8)$$

$$\nabla \cdot B = 0 \quad (9)$$

$$\nabla \times H = \sigma E + \epsilon \frac{\partial E}{\partial t} \quad (10)$$

$$SAR = \frac{\sigma |E|^2}{\rho} \quad (11)$$

$$\nabla \cdot (k_T \nabla \cdot T) + \rho(M' - B' + SAR) = \rho c_e \frac{\partial T}{\partial t} \quad (12)$$

donde  $\rho_{e^-}$  representa la densidad de carga eléctrica,  $M$  el vector de magnetización,  $\sigma$  la conductividad eléctrica,  $\mu$  la permeabilidad magnética,  $\epsilon$  la permitividad eléctrica,  $k_T$  la conductividad térmica,  $\rho$  la densidad de masa,  $c_e$  el calor específico,  $M'$  la tasa de calor metabólico por unidad de masa producido por las células,  $B'$  la potencia por unidad de masa extraída por la sangre,  $E$  el campo eléctrico,  $B$  la inducción magnética y  $H$  el campo magnético.

Los métodos numéricos para resolver estas ecuaciones (7) a (12) pueden basarse en la discretización de las ecuaciones presentadas, llamándose métodos diferenciales o, alternativamente, de los potenciales en la versión integral de las ecuaciones llamándose métodos integrales. También se pueden resolver las ecuaciones en el dominio del tiempo o sus transformadas de Fourier en el dominio de la frecuencia.<sup>88</sup>

Discretizar el volumen en el que se pretende conocer la temperatura o el campo eléctrico presenta dos ventajas: por un lado, para convertir las operaciones diferenciales en diferencias finitas y, por otro, poder asignar a cada vóxel parámetros diferentes para representar la heterogeneidad de tejidos. El proceso de discretización del paciente se conoce como mallado.<sup>89</sup> Según el método de resolución utilizado convendrá rea-

lizar el mallado en forma de paralelepípedos, en tetraedros (aumentando la fidelidad del mallado) o alguna otra forma no estructurada.

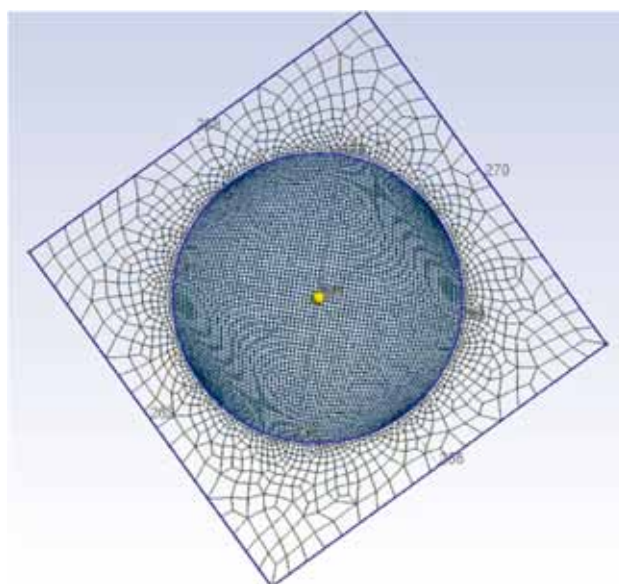
A continuación, se describen los dos métodos más utilizados para los cálculos en hipertermia.

### 8.2.1. Método de los elementos finitos (FEM)

La principal ventaja del método de elementos finitos es la flexibilidad de la forma en la malla donde se resuelven las ecuaciones. Durante el proceso de resolución se evalúan las ecuaciones a resolver en los vértices de los elementos de la malla sin ningún requisito en su posición o número de vértices vecinos.<sup>88</sup> Debido a esto la malla puede tener elementos de distintas formas y dimensiones, aumentando el detalle en los límites entre órganos y disminuyendo donde se estime una menor variación espacial del resultado, por ejemplo, fuera del paciente. En la figura 12 se muestra una malla de dimensiones irregulares.

Una vez obtenida la malla de cálculo se utilizan unas funciones de prueba que se estimen que puedan ser soluciones del problema. En estas funciones se insertan parámetros que se ajustan por un proceso de optimización para cumplir las ecuaciones a resolver.<sup>88</sup>

Para poder resolver el problema planteado en el método FEM hay que proveer las condiciones de contorno en la superficie que envuelve el problema y, gracias a la irregularidad de la malla que permite bajar la resolución, es fácil colocar una superficie absorbente de campos eléctricos alejada del paciente como condición



**Fig. 12.** Mallado irregular para el método FEM. Nótese la diferencia entre la densidad de vértices en la circunferencia y sus alrededores y las presente en las aristas periféricas.

de contorno sin que suponga un coste computacional inabordable.<sup>90</sup>

La función de prueba elegida, como no podía ser de otra manera, es la suma de ecuaciones de onda ponderadas, con los pesos, fases y número de ondas como parámetros a ajustar durante la optimización, mientras que la frecuencia bajo estudio se fija a la emitida por la fuente.<sup>91,92</sup>

Con este proceso se obtiene la solución estacionaria armónica del problema. La resolución espacial estará determinada por la densidad de vértices de la malla. Esta densidad se incrementa o reduce según el nivel de detalle necesario en cada región. Para la solución del sistema de ecuaciones se usa un algoritmo iterativo ya que una solución directa necesitaría un número de variables que requeriría una cantidad de memoria inasumible. A cambio, debido a las repeticiones en el proceso iterativo, se requiere un tiempo considerable para resolver el problema.

### 8.2.2. Método de las diferencias finitas en el espacio y en el tiempo (FDTD)

El método FDTD se basa en convertir en diferencias finitas tanto las derivadas parciales respecto al tiempo como al espacio.<sup>93</sup> En el método original es necesario el uso de vóxeles con forma de cubos uniformes para la composición de toda la malla de cálculo que representa el paciente. Mejoras posteriores han permitido utilizar distintas dimensiones para las unidades que componen la malla<sup>94</sup> de forma que se pueda resolver con más detalle en las regiones donde los gradientes espaciales de campo o temperatura son mayores. Con esta mejora se consigue que los resultados de las técnicas FDTD y FEM sean comparables.<sup>95</sup>

Discretizar el tiempo permite evaluar el periodo transitorio hasta alcanzar la estabilidad y calcular el resultado para un rango amplio de frecuencias, pero requiere iterar en el proceso de cálculo hasta llegar a la fase estacionaria. Las optimizaciones del proceso de cálculo ya permiten ejecutarlos en tiempos razonables.<sup>95</sup>

En el caso de las simulaciones FDTD, como condiciones de contorno se requiere la creación de capas perfectamente acopladas o absorbentes alrededor del volumen de cálculo. Estas capas se usan para el cálculo de campos electromagnéticos<sup>96</sup> y de temperatura. Para este último se usan modificaciones por la aparición de sudor.<sup>97</sup>

### 8.3. Cálculo de SAR

Como se dijo más atrás los fundamentos de uso de la hipertermia se deben a la exposición prolongada a temperaturas suprafiológicas.<sup>1</sup> Por tanto, de los

campos electromagnéticos interesa conocer la potencia disipada por los tejidos durante su avance por éstos para usar ese dato en la estimación de incremento de temperatura.

Las pérdidas de un campo electromagnético en un dieléctrico, en el caso de campos no ionizantes, se deben a la conducción iónica (bajas frecuencias), la rotación de dipolos (frecuencias del orden de los 100 MHz) y cambios en estados energéticos a nivel atómico (ya en el infrarrojo lejano).<sup>98</sup>

A las frecuencias de trabajo de los equipos radiativos para tratamientos conformados profundos (del orden de los 100 MHz) los tejidos no pueden considerarse como buenos dieléctricos. Por ejemplo, la tangente de pérdidas para el músculo a 100 MHz es 1.93 y la conductividad 0.751 S/m. Estos valores confieren a los tejidos características de malos conductores y malos dieléctricos. Por esto los incrementos de temperatura se deberán tanto al efecto Joule de los conductores como a las pérdidas de dieléctrico.

Sin despreciar ni la conductividad ni la disipación en el dieléctrico, el promedio en un periodo de la divergencia del vector de Poynting, que muestra el cambio de potencia promedio almacenado en el campo (y por tanto depuesto en el tejido), resulta:<sup>98</sup>

$$\begin{aligned} \text{SAR} &= \frac{\langle \vec{S} \rangle}{\rho} = \frac{1}{2\rho} (\omega\varepsilon'' + \sigma) |\vec{E}|^2 = \\ &= \frac{1}{2\rho} \sigma' |\vec{E}|^2 \text{ [W/kg]} \end{aligned} \quad (13)$$

donde  $S$  es el vector de Poynting,  $\omega\varepsilon''$  la conductividad iónica (siendo  $\varepsilon''$  la tangente de pérdidas del tejido multiplicada por la permitividad del mismo y  $\omega$  la frecuencia angular del campo),  $\sigma$  la conductividad por electrones de conducción,  $\sigma'$  la conductividad eficaz del tejido y  $\rho$  la densidad de la masa del tejido.

Como se deduce de la ecuación (13) basta con resolver las ecuaciones de Maxwell usando el método FEM o FDTD para obtener el módulo del campo eléctrico y, así, conocer el SAR. En ambos casos se ha de tener en cuenta la salinidad del bolus que adapta las antenas al paciente para poder asignarle una conductividad y permitividad relativa que lo modelen. En el caso de FEM hay que añadir un volumen auxiliar alrededor del problema para poder aplicar las condiciones de contorno en su superficie mientras que en FDTD basta con colocar una capa absorbente perfectamente acoplada de espesor suficiente.

Es importante mencionar que, como se deriva directamente de las ecuaciones de Maxwell, se puede aplicar el principio de superposición de campos para el cálculo. Por tanto, el proceso habitual es calcular los resultados para cada antena por separado (tenien-

do en cuenta el acoplamiento con otras antenas) y obtener para cada vóxel las matrices de contribución en función de la amplitud, fase y frecuencia. Se obtiene así una matriz de contribución al SAR para cada antena por separado.

## 8.4. Cálculo de temperaturas

En el cálculo de temperaturas hay bastante más consideraciones a tener en cuenta que en el cálculo del campo electromagnético. La diferencia se encuentra en el modelo usado para incluir la refrigeración causada por la sangre en la ecuación.

El modelo más básico y popular es el desarrollado por Pennes<sup>87</sup> descrito en la ecuación (12). Este modelo supone que la sangre es un sumidero de calor isótropo que absorbe una potencia proporcional al caudal, a la diferencia de temperatura entre el vóxel y a una temperatura sistémica representativa asignada a la sangre. Por tanto, la contribución de la perfusión al balance de potencias, medida en W/kg, resulta:

$$B = w \cdot \rho_b \cdot c_e (T - T_S) \quad (14)$$

donde  $w$  es la tasa de perfusión volumétrica medida en (ml/kg·s),  $\rho_b$  la densidad de la masa sanguínea,  $c_e$  el calor específico de la sangre,  $T$  la temperatura del tejido y  $T_S$  la sistémica.

A diferencia del modelo original de Pennes, la realidad es que los vasos tienen un recorrido marcado por la dirección y el sentido de circulación del torrente. Además, hay que tener en cuenta que, salvando el caso de los grandes vasos, el reducido volumen de sangre que fluye en los capilares hace que su temperatura no sea constante y que se vea influida por la potencia absorbida en el vóxel que le precede en su camino.

La primera mejora a realizar es modificar el flujo sanguíneo de una constante a una función dependiente de la temperatura y el tejido afectado.<sup>99</sup> Una segunda mejora introducida por Chen y Holmes<sup>100</sup> incluye tanto el incremento de temperatura de la sangre de los capilares como el trayecto y su sentido. Tiene en cuenta que la sangre se calentará por conducción en su propio vóxel y por una componente convectiva proveniente del vóxel del que precede. Para tener en cuenta la direccionalidad, en la ecuación (14), se añade un término con una conductividad eficaz que depende de la orientación del vaso y de su posición relativa en árbol vascular respecto a la arteria matriz.

El modelo más sofisticado disponible hasta el momento es el modelo de vascularización discretizado (DIVA).<sup>83,101</sup> En este modelo se obtienen, a partir de pruebas de imagen TC o RM, los vasos que se definen como curvas con distintos diámetros. Para proyectar

sobre la malla de cálculo se convierten a vóxeles de estimación (que determinan el factor de transferencia de calor) y otros se convierten a vóxeles de intercambio (que son los que efectivamente realizan el intercambio de calor tejido-vaso).

Comparaciones de este modelo con el de Pennes muestran diferencias de hasta 2 °C en las estimaciones de temperatura,<sup>102</sup> lo que demuestra la importancia de conocer los pormenores del modelo de cálculo utilizado en el planificador en uso. Sin embargo, la complejidad del cálculo y la cantidad de datos que se requieren para este modelo reducen su aplicación a volúmenes muy pequeños.

Para los modelos que incluyan vascularización será necesario incluir como datos de entrada de cálculo las angiografías obtenidas por RM o TC y los vasos térmicamente relevantes, estos últimos generados matemáticamente<sup>82</sup> al no ser visibles en las imágenes anteriores.

## 8.5. Optimización

La optimización del tratamiento es el proceso por el cual se ajustan la amplitud, fase y frecuencia de los campos emitidos por las antenas para obtener los resultados deseados.

Como primer paso del proceso hay que decidir qué es lo que se desea optimizar. La primera decisión es elegir si se quieren introducir los objetivos y restricciones en el SAR o en los valores de temperaturas obtenidos.

El SAR es calculado únicamente con la incertidumbre de los valores de permitividad y conductividad pero, por otro lado, aunque estos cálculos se realizaran con los mapas CSI-EPT para obtener la conductividad de cada vóxel, hay que tener en cuenta que un máximo en SAR fuera del PTV puede ser refrigerado por la sangre y no ser necesariamente el factor limitante del tratamiento.<sup>45</sup> Esto quiere decir que optimizar en SAR tiene como ventaja el hacerlo sobre valores con menos incertidumbre pero que pueden limitar el tratamiento acumulaciones de SAR que, a la postre, no acaben convirtiéndose en puntos calientes.

Realizar la optimización basando la función objetivo en restricciones impuestas en temperatura tiene como ventaja que se tienen en cuenta la refrigeración de los tejidos. Sin embargo, usar temperatura tiene como desventaja que los modelos de cálculo de temperatura ofrecen resultados con mucha incertidumbre y deben ser interpretados con el conocimiento profundo del modelo usado.

Como se dijo en la sección 4, los parámetros más relevantes clínicamente y que además sean decisivos para la determinación de efectos secundarios aún no han sido consensuados.<sup>4,24,38,39,95</sup> Por tanto, los valores



a optimizar cambian según la herramienta de cálculo y el centro que las utilice.

Cuando se optimiza usando SAR se aprovecha que éste se puede calcular aplicando el principio de superposición, esto es, que el campo eléctrico puede obtenerse como combinación lineal del emitido por cada antena. Por esto, el procedimiento es calcular la contribución al campo eléctrico en cada vóxel por cada campo de cada antena y modificar cada una de ellas por separado para obtener el total deseado.

En la ecuación de Pennes (12) para el cómputo de temperaturas sí que es posible aplicar el principio de superposición. Sin embargo, al incorporar el comportamiento no lineal de la vascularización con la temperatura e incluir términos convectivos, deja de ser posible. Por este motivo, el procedimiento habitual cuando se usan temperaturas en el proceso de optimización es, o usar la ecuación de Pennes aplicando el principio de superposición o, en el resto de casos, aplicar una de las siguientes tres opciones:<sup>103-105</sup>

- Calcular una base de excitaciones y elegir una combinación de aquellas que minimice la función objetivo.
- Crear un número menor de fuentes virtuales equivalentes y optimizar para éstas conociendo la relación entre la excitación de las fuentes virtuales y las reales.
- Combinar vóxeles de forma que el cálculo de temperaturas se haga para volúmenes en lugar de para vóxeles y aplicar la optimización a las temperaturas de estos volúmenes.

Usando este procedimiento se puede realizar una optimización del cálculo en cuestión de segundos tanto en SAR como en temperatura, lo que permite cambiar las restricciones durante las sesiones ante las quejas emitidas por los pacientes y obtener un plan reoptimizado.

### 8.5.1. Optimización en SAR

El equipo del Profesor van Rhoon ha estudiado los distintos criterios de optimización de SAR que se han utilizado en la literatura y, también, su correlación con las temperaturas obtenidas en el PTV.<sup>46</sup> Según esta revisión el criterio de optimización con más relación con la temperatura del PTV es minimizar el factor mostrado en la ecuación (15):

$$\text{SAR}_{\text{punto caliente/PTV}} = \frac{\text{SAR}(\text{V1})}{\text{SAR}_{\text{PTV}}} \quad (15)$$

donde  $\text{SAR}(\text{V1})$  es el promedio del SAR en la región V1 y  $\text{SAR}_{\text{PTV}}$  es el valor medio de dosis de hipertermia en el PTV. La región V1 es aquella de tejido sano que contiene dosis de hipertermia por encima del  $\text{SAR}1\%_{\text{total}}$ .  $\text{SAR}1\%_{\text{total}}$  es el valor de dosis de hipertermia que contiene, como mínimo, el 1% del volumen con mayor valor de dosis de hipertermia en el volumen total del paciente. Resumiendo, V1 es el volumen más caliente fuera del PTV.

La región V1 es aquella de tejido sano que contiene dosis de hipertermia por encima del  $\text{SAR}1\%_{\text{total}}$ .  $\text{SAR}1\%_{\text{total}}$  es el valor de dosis de hipertermia que contiene, como mínimo, el 1% del volumen con mayor valor de dosis de hipertermia en el volumen total del paciente. Resumiendo, V1 es el volumen más caliente fuera del PTV.

### 8.5.2. Optimización en temperatura

Las funciones objetivo más habituales para la optimización de temperaturas son variaciones menores de las diferencias cuadráticas de temperatura de los vóxeles del PTV con la temperatura de prescripción. Esto tiene el fin de garantizar la homogeneidad de la temperatura del PTV alrededor de la prescripción.<sup>95,103-107</sup> Habitualmente la función se complementa con la suma al cuadrado de la temperatura de los órganos de riesgo por encima de la temperatura limitante y un término adicional que asegure que no se supere una temperatura límite. Esta función objetivo queda formulada como sigue:

$$\begin{aligned} \Phi = & \sum_{\substack{x \in \text{PTV} \\ T_x < T_{\text{obj}}}} (T_{\text{obj}} - T_x)^2 + \sum_{\substack{x \notin \text{PTV} \\ T_x > T_{\text{sano}}}} (T_x - T_{\text{sano}})^2 + \\ & + p \cdot \sum_{\substack{x \notin \text{PTV} \\ T_x > T_{\text{lim}}}} (T_x - T_{\text{lim}})^2 \end{aligned} \quad (16)$$

donde  $T_{\text{obj}}$  es la temperatura objetivo (típicamente 43 °C),  $T_{\text{sano}}$  la temperatura definida como límite para los distintos órganos de riesgo (típicamente 44 °C<sup>39,71</sup>),  $T_{\text{lim}}$  la temperatura límite que no se debe sobrepasar en el tejido sano bajo ningún concepto (típicamente 46 °C).  $p$  es un factor para ponderar el término que incluye la temperatura límite (típicamente 1000).

## 8.6. Modificaciones durante la ejecución del tratamiento

La predicción de la temperatura alcanzada durante el tratamiento cuenta con la incertidumbre de la respuesta de la perfusión<sup>45</sup> y de la presencia de vasos no visibles en las pruebas de imagen.<sup>82</sup> Con los fines de proporcionar seguridad en los tratamientos, certificar el resultado en la ejecución y recopilar datos para la toma de decisiones clínicas, es imprescindible la medida de temperaturas durante el tratamiento.<sup>21</sup>

Durante la ejecución es común la aparición de quejas por parte del paciente ante las molestias causadas por puntos calientes. Ante este suceso se puede reoptimizar añadiendo nuevas restricciones durante



la ejecución o aplicar unas guías de práctica clínica compuestas por unas acciones cuyos resultados se han evaluado previamente en un planificador. La aplicación de una u otra técnica es indiferente en el caso de tratamientos pélvicos<sup>32</sup> mientras que el uso de replanificación en directo se ha comprobado que es la mejor opción en el caso de tratamientos de cabeza y cuello,<sup>108,109</sup> única localización en la que se puede usar la herramienta de replanificación en directo.

Tras el tratamiento de más de 400 pacientes, el centro MC Erasmus en Rotterdam,<sup>31</sup> ha desarrollado una guía de actuación para tratamientos en pelvis. Para su creación se han justificado cada una de las actuaciones con medidas en la práctica y estudios en el planificador.

La guía propone la actuación de acuerdo con los siguientes pasos: primero modificar los desfases, segundo realizar cambios en la relación de amplitudes y como última opción o en casos muy específicos propone cambios de frecuencia en el campo emitido por las antenas. Los cambios de fase son más eficientes en el desplazamiento del foco mientras que el aumento de frecuencia concentra el SAR hacia el foco en la dirección lateral. Además, se recomienda colocar el centro del aplicador en el plano situado a 2 cm desde el centro del PTV en la dirección craneal.

Los únicos terminales nerviosos cuya señal es capaz de discernir temperatura se encuentran en la superficie corporal.<sup>110</sup> El resto de terminales nerviosos no notan exceso de calor por debajo de los 43 °C ni son capaces de ser interpretados como cambios en la temperatura.<sup>111</sup> Por tanto, no es de extrañar que la aparición de puntos calientes, según esta guía, pueda detectarse mediante medidas, las quejas del paciente o evoluciones anormales de su presión sanguínea. Los efectos de puntos calientes profundos se interpretarán como ganas repentinas de orinar, presión, dolor de espalda, náuseas o incluso presión del bolus externo.<sup>31</sup>

En ausencia de quejas, teniendo como objetivo alcanzar 43 °C en el punto de medida de referencia del PTV, el tratamiento comienza incrementando 100 W cada 5 minutos, suspendiendo los incrementos si hay quejas y continuando con esta tasa tras 5 minutos sin quejas. El periodo transitorio de incremento de temperatura se estima en los primeros 30 minutos de tratamiento.

### 8.6.1. Corrección de temperaturas descompensadas

En los tratamientos de cérvix se colocan sondas vesical, vaginal y rectal. Si las medidas, que se realizan cada 5 minutos, en la vejiga son mayores en media que en el recto, se corrigen variando la posición del foco en la dirección anteroposterior hacia el extremo donde se hayan medido temperaturas menores.

### 8.6.2. Manejo de puntos calientes profundos

Para comprobar que se debe a un exceso de potencia se pausa la emisión del equipo y, en caso de que el síntoma de punto caliente profundo desaparezca al pausar la transmisión, se modifica la posición del foco alejándolo de la zona donde se ha detectado el síntoma.

### 8.6.3. Manejo de puntos calientes superficiales

Tras detectar que se deben al campo emitido pausando la irradiación se cambia la relación de potencias entre antenas hacia el extremo opuesto, pero manteniendo la potencia total y posición del foco.

### 8.6.4. Modificación de frecuencia

Si aparecen puntos calientes en lugares opuestos o no funcionan las técnicas anteriores se recomienda el cambio de frecuencia. Al aumentar la frecuencia aumenta la concentración de SAR en el foco a costa de que puedan aparecer puntos fríos en el PTV.<sup>112</sup> La frecuencia de comienzo recomendada es de 77 MHz.

## 8.7. Paquetes de cálculo comerciales

A la fecha en que se redacta este documento, los únicos equipos de hipertermia conformada profunda con aprobación de la CEE y la FDA para su uso como producto sanitario son los de la serie BSD-2000 (Pyrexar Medical Corp., Salt Lake City, Utah, EE. UU.). Sin embargo, no existe ningún planificador con el distintivo de producto sanitario para su uso en la práctica clínica habitual.<sup>78</sup>

Para los cálculos de SAR y estimaciones de temperatura se utilizan tanto herramientas dedicadas como conjuntos de herramientas para resolución de problemas físicos generales que cubran las tareas de mallado, cómputo de SAR, cómputo de temperatura, optimización y visualización de los resultados.

Sigma Hyperplan<sup>92,113</sup> (Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, ZIB, Berlín) es la herramienta de planificación más usada.<sup>78</sup> Está basada en el software para manejo y visualización de estructuras 3D AMIRA (Konrad-Zuse-Zentrum für Informationstechnik, ZIB, Berlín) más una herramienta de resolución de ecuaciones diferenciales específica para hipertermia tanto mediante FEM como FDTD. El cálculo de SAR se realiza por superposición del causado por cada antena asignando a cada órgano segmentado unos valores predefinidos de conductividad y permitividad uniformes. El programa trae predefinidas las mallas que describen las antenas de la serie SIGMA de los equipos de la serie BSD-2000. El cálculo de temperaturas se realiza mediante FDTD usando el modelo de Pennes y la optimización se realiza minimizando la ecuación (17):<sup>114</sup>

$$\Phi = \sum_{\substack{x \in \text{PTV} \\ T_x < T_{\text{obj}}}} (T_{\text{obj}} - T_x)^2 + p \cdot \sum_{\substack{x \notin \text{PTV} \\ T_x > T_{\text{sano}}}} (T_x - T_{\text{sano}})^2 \quad (17)$$

donde  $T_{\text{obj}}$  es la temperatura objetivo,  $T_{\text{sano}}$  la temperatura definida como límite para los distintos órganos de riesgo y  $p$  es un factor de peso a la restricción en tejido sano.

SIM4LIFE (Schmidt & Partner Engineering AG, Zúrich, Suiza) es el heredero de la herramienta SEMCADX del mismo fabricante. Esta herramienta de simulación se utiliza para múltiples fenómenos físicos, entre ellos, los relacionados con hipertermia. Las mallas que definen al Hypercollar (Erasmus MC, Róterdam, Países Bajos) y a los aplicadores de los equipos de la serie BSD-2000 se incluyen predefinidas. Para los pacientes se pueden usar unos modelos de pacientes típicos definidos con mucho detalle o, como alternativa, se pueden segmentar las imágenes de los mismos. Se pueden incluir imágenes angio-RM o angio-TC para la determinación de los vasos para el cálculo de temperaturas. Las imágenes EPT se pueden incorporar de forma indirecta mediante *scripts* programados Python para asignar valores de conductividad y permitividad a cada vóxel. Esta herramienta de cálculo permite el uso de los vasos para las delimitaciones de condiciones de contorno en su versión comercial mientras que ya está en pruebas en algunos centros su uso para cálculo según el modelo DIVA. La optimización se puede realizar tanto imponiendo las restricciones en SAR como en temperatura.

PLAN2HEAT<sup>115</sup> (AMC, Ámsterdam, Países Bajos) incluye las mallas que modelan los equipos experimentales AMC4 y AMC8 (AMC, Ámsterdam, Países

Bajos). Los cálculos se realizan mediante FDTD para las ecuaciones completas de Maxwell usando valores de base de datos (dependientes de la temperatura) para los parámetros eléctricos y térmicos de los órganos. Las mallas para el cálculo están compuestas por cubos dado que el software está basado en geometrías de vóxel. Los cálculos de temperatura se realizan utilizando datos dinámicos para la perfusión y el modelo DIVA para computar la influencia de los vasos. La optimización es posible realizarla tanto para SAR como para temperaturas.

VEDO<sup>107,108</sup> (Erasmus MC, Róterdam, Países Bajos) es una herramienta para reoptimización durante los tratamientos. Importa las matrices de influencia de cada antena sobre los mapas de SAR y permite, de forma gráfica, imponer nuevas restricciones sobre puntos calientes para reoptimizar rápidamente y modificar el tratamiento en curso. Está diseñado para su uso con Hypercollar.

En la tabla 3 puede encontrarse un resumen de las herramientas de planificación comerciales que hay disponibles.

## 9. Termometría

Debido a la incertidumbre en la estimación del planificador, para evaluar el incremento de temperatura que está causando el campo impartido por el equipo de hipertermia, se recomienda hacer medidas durante el tratamiento.<sup>1,21,25,116</sup>

Si bien el uso de medidas intersticiales ha estado discutido desde un principio<sup>28,29</sup> la recomendación actual es medir intracavitariamente en los puntos más cerca-

**Tabla 3.** Características de los planificadores disponibles.

Herramienta	Datos del paciente	Equipos	Cálculo de SAR	Cálculo de la temperatura	Optimización
<b>Hyperplan</b>	TC/RM Cubos/tetraedros Segmentación manual/ Importa RT. Struct	BSD Sigma XX BSD Sigma Ellipse BSD Sigma Eye	FDTD/FEM Tejidos predefinidos	Pennes	Temperatura
<b>Sim4Life</b>	Modelos de pacientes TC/RM Cubos/tetraedros/sin restricción	BSD Sigma XX BSD Sigma Ellipse BSD Sigma Eye	FDTD/FEM Tejidos predefinidos	Pennes, DIVA Perfusión dinámica	SAR/Temperatura
<b>Plan2Heat</b>	TC/RM	AMC-4 AMC-8 Intersticial Microstrip	FDTD EPT/Tejidos predefinidos	Pennes, DIVA Angio RM/TC Generación matemática de vasos pequeños	SAR/Temperatura (reoptimización en directo de la temperatura)
<b>VEDO</b>	TC/RM Importa RT. Struct	HyperCollar HyperCollar 3D	FDTD EPT/Tejidos predefinidos	NO	SAR (reoptimización en directo)

nos al PTV posibles o, si se dispone del equipamiento necesario, realizar medidas no invasivas.<sup>1,21,25,116</sup>

## 9.1. Termometría invasiva

Al estar inmersas en un campo electromagnético intenso, las sondas de temperatura deben estar diseñadas específicamente para su uso en este ambiente. De no ser así, debido a las interferencias o al calentamiento por efecto Joule, las medidas durante el tratamiento, incluso con el campo detenido, podrían tanto arrojar medidas falsas como provocar quemaduras en el paciente. Las opciones comerciales para estas medidas son las sondas Bowman<sup>117</sup> o las sondas de fibra óptica.

Los equipos de hipertermia profunda incluyen habitualmente varios canales de medida con una sonda mecanizada en cada uno de ellos. Gracias a la mecanización es posible programar el desplazamiento y la lectura de temperaturas a lo largo del camino del catéter que las contiene para obtener perfiles de temperatura periódicos. Esto requiere que la sonda esté conectada por cable o fibra óptica al transductor externo.

En caso de tratar lesiones accesibles, ya sea porque son superficiales o son accesibles mediante alguna vía natural, o en aquellos tratamientos donde se inserten catéteres por motivos clínicos relacionados con el tratamiento (como puede ser la braquiterapia de alta tasa) sí que es factible colocar las sondas de temperatura directamente en la lesión. Sin embargo, en la mayor parte de los casos estas medidas no son posibles.

La práctica habitual para la medida de temperatura es la colocación de catéteres en las cavidades más cercanas a la región de tratamiento.<sup>40,118-120</sup> Sobre el recorrido del catéter se define un rango representativo coincidente con la proyección del PTV sobre este. El valor de temperatura  $T_x$  será la temperatura que superen al menos el x% de las medidas en la parte representativa durante cada recorrido del catéter.

No todas las medidas de temperatura peritumorales están correlacionadas con las temperaturas intratumorales<sup>28-30</sup> debido a la perfusión de los tejidos intermedios. Sin embargo, muchas de estas medidas peritumorales sí que lo están con el resultado clínico.<sup>30</sup> Por tanto, el resultado de las medidas hay que interpretarlo de dos modos:

- Medidas en puntos de referencia<sup>30</sup> que, con corrección, representan la temperatura del PTV porque se ha demostrado la correlación entre ambas.
- Medidas que representan el valor de temperatura de tejido sano y que hay que mantener por debajo del límite de tolerancia.

En el caso de las medidas en puntos de referencia se busca ajustar la potencia para obtener medidas lo

más cercanas posible a la temperatura de tratamiento (43 °C) mientras que en el caso de temperaturas no correlacionadas con la del PTV el ajuste de potencia se hace con el objetivo de mantener las medidas justo por debajo de la temperatura de tolerancia del tejido donde está alojada la sonda.

Las modificaciones de potencia se hacen teniendo en cuenta la predicción de puntos calientes (ya sea en SAR o temperatura) predichos por el planificador y las indicaciones del paciente. El procedimiento de modificación se realiza según lo descrito en la sección 7.6.

## 9.2. Termometría RM

La medida de temperatura mediante resonancia magnética permite obtener mapas tridimensionales de incremento de temperatura de forma no invasiva.<sup>121</sup> Al existir aplicadores compatibles con RM\* es posible tratar a pacientes en el interior de estos equipos. Si bien, debido al movimiento del agua de los bolus, es necesario detener el tratamiento para poder realizar medidas.

Existen muchas exploraciones en RM que permiten medir distintos parámetros de los tejidos y que dependen de la temperatura. Ejemplos de esto son los mapas T1, T2, del coeficiente de difusión aparente del agua o de la transferencia de magnetización. Con todos ellos se realizan dos exploraciones en las que la diferencia está relacionada con la temperatura. Por este motivo no existen maniqués para calibración trazables a valores patrón. Por tanto, si se comparan medidas de varios centros debe hacerse con precaución verificando que el procedimiento y los parámetros usados sean similares.

En artículos de revisión<sup>122</sup> se detalla cómo obtener los cambios de temperatura a partir de cada parámetro del tejido además de sus figuras de mérito†. De entre todos los parámetros estudiados, el que ofrece los mejores resultados, es la variación de la frecuencia de precesión.<sup>123</sup> Esto es debido a que la variación del coeficiente de deriva con la temperatura en función del tejido estudiado (excepto la grasa) es mínimo y, además, su valor absoluto es utilizable en la práctica clínica.

Al cambiar la temperatura cambia el apantallamiento químico, con él la frecuencia de precesión y, como consecuencia, la frecuencia del eco emitido. Para poder tener mapas de variación de la frecuencia de precesión (PRFS) se recurre a la fase recibida. Esto hace que la diferencia de fase entre dos exploraciones

\* El fabricante de equipos compatibles con RM, PYREXAR ([www.pyrexar.com](http://www.pyrexar.com)) facilita la lista de RM con los que han probado la interoperabilidad con su dispositivo.

† El anglicismo “figura de mérito” hace referencia a un valor cuantitativo para evaluar el rendimiento de algo en relación con el fin para el que se utiliza.

sea proporcional a la diferencia de temperatura. La relación entre el cambio de fase y de temperatura se obtiene como sigue:<sup>123</sup>

$$B_{\text{local}}(T) \cong B_{\text{macro}} - \left( \frac{2\chi}{3} + \sigma(T) \right) B_0 \quad (18)$$

$$\Delta\varphi \cong -\gamma T_E (B_{\text{local}}(T_2) - B_{\text{local}}(T_1)) \quad (19)$$

$$\Delta T = \frac{\Delta\varphi}{\alpha \cdot \gamma \cdot T_E \cdot B_0} \quad (20)$$

siendo  $\Delta T$  el incremento de temperatura,  $\Delta\varphi$  el incremento de fase<sup>‡</sup>,  $\sigma$  el apantallamiento químico,  $\alpha$  la deriva con la temperatura de  $\sigma$ ,  $\gamma$  la constante giromagnética,  $T_E$  el tiempo de eco y  $B_0$  el valor de la inducción magnética principal del equipo.

El hecho de que la medida de temperatura se base en una diferencia de imágenes comporta determinadas complicaciones. Estas complicaciones son debidas al movimiento entre las exploraciones, a veces inevitable, como en el caso del corazón. Además, hay que tener en cuenta que hay otros parámetros que también tienen deriva con la temperatura o el tiempo y que son de magnitud comparable al coeficiente de variación con la fase.<sup>124</sup>

Para compensar la deriva de la inducción magnética principal ( $B_0$ ) entre la exploración de referencia y la exploración en el momento de la medida (recuérdese que el tratamiento de hipertermia se extiende a más de una hora) se aprovecha la práctica invariabilidad de la frecuencia de precesión del tejido adiposo con la temperatura<sup>123</sup> ( $\alpha_{\text{agua}} \approx 56 \cdot \alpha_{\text{grasa}}$ ). Se supone que cualquier cambio en la frecuencia de precesión de la grasa se debe exclusivamente a variaciones en el campo magnético principal<sup>125</sup> en lugar de a la temperatura. También se puede estudiar el cambio en la frecuencia de precesión en una muestra que no varíe su temperatura o que pueda medirse de forma directa. Así, por ejemplo, es habitual encontrar pequeños recipientes con aceites u otro líquido graso en la zona de exploración, pero fuera del área de tratamiento de hipertermia con una sonda de temperatura de fibra óptica para monitorizar su temperatura.

Debido a que la grasa imbricada en los vóxeles del resto de tejidos puede falsear las lecturas, también se suelen usar algunas de las técnicas de supresión de grasa para las exploraciones de lectura de fase.<sup>124</sup>

La conductividad de los tejidos también cambia con la temperatura en una magnitud comparable al cambio provocado en la diferencia de fase. Debido a este cambio en la conductividad se producirán como consecuencia cambios en la velocidad de fase del gradiente<sup>126</sup> de excitación de la RM. Para solucionar esto se utiliza una exploración con doble eco quedando la ecuación (20) modificada como sigue:<sup>126</sup>

$$\Delta T = \frac{(\Delta\varphi_m(T_{E2}) - \Delta\varphi_m(T_{E1})) - (\Delta\varphi_r(T_{E2}) - \Delta\varphi_r(T_{E1}))}{\alpha \cdot \gamma \cdot (T_{E2} - T_{E1}) \cdot B_0} \quad (21)$$

siendo  $\varphi_m$  el tejido de muestra bajo estudio y  $\varphi_r$  una región de referencia que se mantiene a temperatura constante o de alto contenido en lípidos para corregir la variación de  $B_0$ .

A pesar de todas estas técnicas, cuando el tejido es de alto contenido en grasa como la mama, los cambios en la susceptibilidad magnética de esta comprometen la exactitud de la medida. Por tanto, en tejidos con mucha grasa la medida con la técnica PRFS debe interpretarse con precaución.<sup>127</sup> Para estos casos, como en la mama, es posible sustituirla por medidas de temperatura basadas en T2.<sup>128</sup>

Una segunda causa de cambio de susceptibilidad magnética es la perfusión sanguínea. Las medidas basadas en PRFS infra o sobreestiman la temperatura debido a esto.<sup>125,129</sup> Si se esperan cambios importantes de perfusión en la región de interés se podrían utilizar técnicas como IVIM, ASL, DCE o DSC para la cuantificación del flujo con el fin de conocer dónde se sobreestima o se subestima la temperatura siempre que el incremento de tiempo de medida sea aceptable.

Cuando se desea monitorizar el cambio de temperatura de órganos que se mueven (como los pulmones o el corazón) puede optarse por varias opciones: corrección del movimiento usando alineación de las secuencias imágenes, corrección usando ecos piloto, monitorización del movimiento (*gating*) o adquirir varias imágenes de referencia en distintas fases del movimiento para comparar con aquella que coincide con el momento de la exploración de medida.<sup>124</sup>

El auge de la ablación HIFU en pulmón ha forzado al desarrollo de técnicas PRFS sin imágenes de referencia. Para poder hacer esto se estima la fase inicial mediante la interpolación de la fase de grasa cercana a la región de interés o de tejidos no afectados por la hipertermia.<sup>124</sup> Esto limita la validez a regiones de medida relativamente pequeñas para que la interpolación de fases sea precisa.<sup>130</sup>

Para realizar las medidas hay que tener ciertas precauciones con el fin de evitar la aparición de artefactos. Por ejemplo, si el equipo de hipertermia emite a una frecuencia cercana a la de precesión causada por la RM hay que detener la irradiación para hacer las medi-

‡ No todos los fabricantes de RM incluyen la información de fase para protocolos de práctica clínica. General Electric requiere una licencia de investigación para obtener los mapas de fase y amplitud.

das. Un equipo de 1.5 T tiene la cadena de recepción de señal sintonizada alrededor de los 64 MHz mientras que un equipo de hipertermia puede funcionar en el rango de los 100 MHz. Debido a la alta sensibilidad de la cadena de recepción de la RM y, también, a la alta potencia de emisión del equipo de hipertermia, se ha de introducir un filtro paso banda a la frecuencia de precesión en la RM y un filtro paso alto para frecuencias superiores a la misma en el equipo de hipertermia. Pero la precaución que más tiempo consume es la necesidad de esperar a que deje de moverse el agua que circula por el bolus. Habitualmente el agua está circulando para refrigerarse pudiendo ser necesarios hasta 2 minutos para su detención.<sup>25</sup> Usando secuencias rápidas 2D de eco de gradiente “spoiled”, la medida PRFS puede realizarse en unos 3 s por plano.<sup>131</sup>

La medida de temperatura con resonancia magnética, como ocurre en casi todos los aspectos de RM, es un compromiso entre resolución y el par tiempo de medida-relación señal a ruido. La práctica habitual en hipertermia profunda conformada donde la región de interés para la medida no es pequeña es el uso de PRFS con doble eco y el uso de valores de referencia en el tejido graso local.<sup>125,129</sup>

La versatilidad de la RM permite que, además de la medida de temperatura, se puedan realizar varias medidas de otros parámetros al comienzo y final del tratamiento. Así, por ejemplo, se puede medir la perfusión pre y post tratamiento en la región de interés o comprobar la integridad de los tejidos para detectar quemaduras mediante imágenes T2 con supresión de grasa.

## 10. Sistema de calidad

La estructura y tareas de un sistema de calidad para los tratamientos de hipertermia no difieren de la de cualquier otro tratamiento como puede ser el de radioterapia. El conjunto de componentes del sistema son exactamente los mismos: planificación, diseño del proceso completo del paciente y su información, proceso de garantía de calidad, control de los indicadores resultantes de la ejecución del proceso, evaluación del sistema completo y mejora continua.

El conjunto de tareas y módulos que componen un sistema de calidad<sup>116</sup> puede verse en la tabla 4. La mayor parte son similares a las de un tratamiento de radioterapia externa con la diferencia de que los tratamientos son monitorizados mediante la medida de temperatura y que puede usarse planificador o *steering*.

### 10.1. Responsabilidades del personal

Los documentos de referencia para este capítulo son las guías elaboradas por consenso de la STM,

ESHO y RTOG.<sup>21,25</sup> En ellos puede encontrarse una descripción detallada de este aspecto.

Durante las sesiones de hipertermia, debido a que los pacientes sufren el estrés fisiológico del incremento de temperatura, se recomienda que haya supervisión de un médico y presencia de personal de enfermería además del personal técnico que ejecuta el tratamiento,<sup>25</sup> salvo en el caso de tratar pacientes sedados donde la presencia del médico también está recomendada.

Según las recomendaciones,<sup>25</sup> tanto para los médicos responsables como para los físicos,<sup>21§</sup> y para los técnicos, se considera como una formación práctica adecuada la recibida en el tratamiento de 20 pacientes. Para los técnicos se recomienda además una formación teórica adicional. Tras este entrenamiento se puede considerar al personal como capacitado para los tratamientos de hipertermia.

El médico responsable será el encargado de decidir si el paciente es candidato o no a recibir hipertermia. Para esta responsabilidad, en caso de dudas sobre la posibilidad de incrementar la temperatura en lo necesario o la factibilidad del tratamiento por motivos técnicos, dispondrá del asesoramiento de un físico. No obstante, el médico debe contar con el conocimiento sobre las pautas generales del comportamiento de cada equipo. Si el médico decide que el paciente es candidato para el tratamiento, entonces es el responsable de determinar el PTV y los órganos de riesgo. También será el responsable de definir el fraccionamiento, la dosis de hipertermia objetivo (SAR, CEM43, o temperaturas) del PTV y de restricción fuera de éste. Bajo su decisión se determinan los controles a los que debe someterse el paciente antes, durante y después del tratamiento. En caso de no usarse planificación sino *steering* será el encargado de delimitar la posición del tumor (ya sea mediante pruebas de imagen o haciendo uso de un ecógrafo si no dispone de ellas). La decisión en lo relativo a las modificaciones de potencia durante el tratamiento deben ejecutarse conforme a una guía de actuación desarrollada en consenso entre los radiofísicos y médicos de la unidad de hipertermia, como se describió en la sección 7.6. Pero la decisión sobre si el SAR previsto en el PTV con la potencia tolerada por el paciente es suficiente y procede continuar el tratamiento son, de nuevo, responsabilidad del médico.

En caso de usar sondas de temperatura para controlar la ejecución de los tratamientos su ubicación será decidida de acuerdo entre el radiofísico y el médico responsable de forma que su posición y recorrido faciliten medidas significativas y su colocación sea segura.

§ En el texto se utiliza el término *Radiofísico* cuando la información es de elaboración propia. Por el contrario, cuando se hace referencia a la información de [21,25], se utiliza el término *físico*. En estas publicaciones se menciona explícitamente que el término *físico* abarca a físicos, físicos médicos e ingenieros.

Tabla 4. Componentes del sistema de calidad. Adaptado de [116].

Módulo GC	Proceso/Procedimiento	Requisito
Planificación de calidad	Definición de procesos y recursos necesarios	Definición de los objetivos a alcanzar
Guía de calidad	Definición de guías	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requisitos exigibles para los equipos</li> <li>• Requisitos exigibles al personal</li> <li>• Requisitos para la documentación</li> <li>• Responsables del diagnóstico, de las prescripciones y de los aspectos técnicos</li> <li>• Responsable de la documentación</li> </ul>
Garantía de calidad	Manuales y procedimientos clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicaciones</li> <li>• Planes de tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interacción con RT y/o QT</li> <li>– Definición PTV y OR</li> <li>– Dosis, fraccionamiento y secuenciación</li> <li>– Seguimiento</li> </ul> </li> <li>• Calidad durante el tratamiento <ul style="list-style-type: none"> <li>– Cuidados preventivos</li> <li>– Tratamiento de efectos secundarios</li> </ul> </li> <li>• Documentación</li> </ul>
	Aspectos físicos y técnicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instrumentación necesaria</li> <li>• Pruebas de aceptación</li> <li>• Pruebas de constancia</li> <li>• Pruebas rutinarias</li> <li>• Imágenes simulación/posicionamiento</li> <li>• CC durante los tratamientos</li> <li>• Seguridad del paciente</li> <li>• Modos de control de la potencia</li> <li>• Termometría</li> <li>• Documentación físico-técnica</li> </ul>
Control de calidad	Definición de niveles de acción/investigación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consecuencias de la violación de niveles</li> </ul>
	Evaluación científica de los resultados de los tratamientos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Propuestas de mejora en documentación</li> </ul>
Mejoras en la calidad	Cambios para la obtención de mejores resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoras en el proceso</li> <li>• Acciones para cumplir recomendaciones internacionales</li> </ul>

En caso de requerir el uso de un sistema de planificación de tratamiento o medida de temperatura mediante RM, el físico será el encargado de ejecutar estas tareas además de velar por la validez de los datos de entrada y la coherencia de los resultados.

Además de conocer las características del efecto de los equipos, la interacción de los campos con el tejido y las herramientas de planificación, los físicos deben conocer los fundamentos fisiológicos, el sistema de calidad y los sistemas de termometría.<sup>21</sup> Durante la ejecución del tratamiento, tras las modificaciones según la guía de actuación pactada, si la potencia resultante y el SAR estimado no alcanzan lo previsto, el físico puede proponer modificaciones en la colocación de los

aplicadores, el posicionamiento o algún otro parámetro. En caso de que estos cambios sean infructuosos queda en manos del médico evaluar si continuar con el tratamiento o desistir.

El físico es el responsable de la aceptación, caracterización y verificación de la constancia del funcionamiento del equipo, así como de determinar si se encuentra en condiciones aceptables para el tratamiento de pacientes. Del mismo modo debe actuar sobre el resto de los elementos implicados en el tratamiento como las herramientas de medida de temperatura o las herramientas de planificación de tratamientos. Es reseñable que no haya mención a la eficacia e integridad del apantallamiento de la sala en las recomendaciones publicadas.



Los técnicos deben tener conocimientos sobre los efectos de la hipertermia en el paciente además del conocimiento del manejo del equipo en modo clínico. Deben estar formados para la ejecución de las modificaciones necesarias sobre el tratamiento según la guía de actuación y el contenido de la documentación a cumplimentar sobre cada sesión de tratamiento. Los técnicos son los encargados de ejecutar los tratamientos manipulando los equipos y colocando y retirando al paciente.

Las guías de actuación para las modificaciones durante la sesión deben estar bien fundamentadas. Para ello los físicos de la unidad realizarán las simulaciones y medidas necesarias, así como constataciones de su eficiencia con el asesoramiento de los médicos en lo relativo a la seguridad del paciente.

El contenido de la documentación de cada sesión debe ser de utilidad para la evaluación de la efectividad de la sesión y tomar posibles decisiones sobre modificaciones. Además, también debe servir para la evaluación clínica del tratamiento global. Estos documentos de seguimiento de sesión se redactarán de acuerdo con las indicaciones de médicos y físicos.

## 10.2. Verificación del equipamiento

Tanto el equipo de hipertermia como las herramientas de planificación y de medida de temperatura (sondas o RM) deben estar en condiciones óptimas para el tratamiento y disponer de las prestaciones necesarias para conseguir los objetivos propuestos.

La legislación española<sup>33</sup> requiere que los productos sanitarios reciban el mantenimiento adecuado. Por tanto, es importante comprobar en el programa de garantía de calidad que se cumplen las intervenciones preventivas indicadas por el fabricante y las correctivas cuando sean necesarias antes de dar el visto bueno al equipo para su uso clínico.

Con el fin de garantizar las prestaciones de los equipos, los físicos realizarán, de acuerdo con el distribuidor, una batería de pruebas para certificar que el equipo tiene las prestaciones que se le suponen, ya sea tras la instalación o tras una reparación.

Una vez aceptada la unidad de tratamiento el equipo de físicos de la unidad debe registrar detalladamente el comportamiento del equipo para fijar un estado de referencia inicial con la información necesaria para tomar las decisiones futuras.

Aunque existen informes detallados de la AAPM<sup>132</sup> para este fin, debido a su antigüedad, han quedado obsoletos tanto en el equipamiento al que van dirigidos como en las herramientas que recomiendan para su ejecución. Actualmente, para caracterizar el equipo se pueden utilizar matrices de diodos Schottky para medir el campo eléctrico en el seno de un maniquí homogéneo<sup>133</sup>

mientras que, para el control de constancia, se pueden usar matrices de diodos LED.<sup>134</sup> Otro procedimiento propuesto incluye las mediciones de variaciones de fase para la determinación de las correcciones a la matriz S considerando el sistema como un cuadripolo.<sup>135</sup>

Para la caracterización del equipo de medida de temperatura formado por distintas sondas se comprueba la exactitud, precisión, estabilidad, el tiempo de respuesta además de la exactitud, precisión y velocidad de su movimiento en catéteres.<sup>136</sup>

Para la termometría con RM no existen aún procedimientos de consenso, aunque sí se proponen algunos maniquíes homogéneos con distintos compuestos para ejecutar sobre ellos medidas de temperatura comparadas con baterías de medidas con sondas de temperatura.<sup>137,138</sup>

Además de las medidas de caracterización y constancia se recomienda realizar pruebas diarias para comprobar la funcionalidad del equipo antes de comenzar a tratar pacientes con fines de garantizar la seguridad.

Para los planificadores de hipertermia no existe una guía sobre los procedimientos de aceptación y verificación, pero sí algún ejemplo sobre la evaluación de estos.<sup>115</sup>

## 10.3. Documentación para el sistema de calidad

Con el fin obtener conclusiones para la evaluación de los tratamientos de los pacientes y la mejora continua del sistema de calidad es crítico recoger la información necesaria sin que ello suponga un sobrecoste injustificado.

Se recomienda el registro del comportamiento del equipo, así como el mantenimiento de un libro de actuaciones sobre este. Este conjunto de documentos tiene el fin de permitir comprobar la constancia frente a los valores de referencia y tener criterios de juicio para descartar o achacar al equipo la aparición de determinados efectos.

Las tareas para control de calidad, el diseño de los tratamientos (tanto el posicionamiento del paciente como las pautas para planificación o *steering*), la medida de temperatura, las modificaciones a realizar durante las sesiones, las prescripciones de dosis y los fraccionamientos deben estar protocolizados para garantizar la uniformidad de actuación aun habiendo cambios en el personal.

La prescripción de tratamiento se recomienda que sea mediante un documento que recoja la información necesaria de forma que el resto del equipo interviniente en el tratamiento no encuentre dudas en el objetivo del mismo. Por tanto, el volumen a tratar, los órganos de riesgo, la dosis de hipertermia, los límites de tolerancia,

el fraccionamiento y las precauciones excepcionales deben registrarse al comienzo del proceso.

Puesto que el tratamiento suele sufrir modificaciones durante su ejecución es importante registrar los parámetros utilizados finalmente y las medidas de temperatura obtenidas. También es importante registrar cómo y dónde se obtuvieron, así como si se completó totalmente la sesión o sus posibles causas de finalización prematura.

## 11. Legislación aplicable

El programa de formación del especialista en oncología radioterápica, según la legislación actual,<sup>22</sup> indica que tras su finalización el médico especialista debe disponer de los conocimientos necesarios incluidos en las recomendaciones para liderar los tratamientos de hipertermia. Del mismo modo los técnicos especialistas también incluyen en su decreto de formación<sup>23</sup> conocimientos de interacción de radioterapia e hipertermia. En el programa de formación de radiofísica hospitalaria<sup>139-141</sup> no hay mención a tratamientos de hipertermia pero sí de control de calidad de equipos que usan radiaciones no ionizantes para diagnóstico y menciones a protección radiológica.

La exposición a campos electromagnéticos de estos rangos de frecuencia ha sido objetivo de estudios epidemiológicos que han dado como fruto, por parte del ICNIRP, un informe con una guía para la limitación de exposición a campos electromagnéticos.<sup>69</sup> Esta guía sirvió como base a la Unión Europea para la creación de la Directiva 2013/35<sup>142</sup> para la limitación de la exposición de trabajadores a campos electromagnéticos. La Directiva se traspuso a la normativa española en el RD 299/2016.<sup>143</sup>

En esta normativa se cuantifican para trabajadores unos valores límite de exposición expresados en términos de SAR y unos niveles de acción de los campos

eléctrico y magnético que provocarían esos valores límite de exposición.

La guía de buenas prácticas para la implementación de la Directiva 2013/35<sup>144</sup> recomienda el uso de los datos del fabricante del equipo para la estimación de la exposición de los trabajadores frente a la realización de medidas propias descrita en la norma UNE-EN 50499:2009<sup>145</sup> que indica en su capítulo 6 medidas exhaustivas para equipos de tratamiento que utilizan fuentes de radiofrecuencia con potencias de más de 100 mW.

Para el público, sin embargo, se debe atender al RD 1066/2001<sup>146</sup> en el que se establecen los límites de exposición del público. En este decreto se conocen como restricciones básicas los niveles de exposición relacionados con efectos biológicos y niveles de referencia aquellas magnitudes que provocan que se alcancen las restricciones básicas. De este RD se emitieron correcciones para el campo H máximo.<sup>147,148</sup>

En la tabla 5 se sintetizan los límites descritos en los respectivos decretos.

Si se atiende a las posibles interferencias a otros equipos también se ha de tener en cuenta la banda de frecuencias de funcionamiento. La banda ISM es una banda de frecuencia habilitada para uso común para aplicaciones científico-médicas en la que todos los equipos deben estar preparados para recibir interferencias, pues no se requiere título habilitante para su uso por debajo de determinados niveles de potencia y ancho de banda.<sup>149</sup> Este es el motivo por el que varios equipos de hipertermia utilizan frecuencias centradas en 13.56 MHz, 27 MHz, 433 MHz y 2.4 GHz que están asignadas a usos industriales, científicos y médicos en el cuadro nacional de atribución de frecuencias.<sup>150</sup> Sin embargo, los equipos de hipertermia conformada profunda funcionan en la banda de los 70 MHz a los 120 MHz por lo que no le son aplicables los límites definidos para estas bandas especiales sino los definidos para la protección de trabajadores,<sup>143</sup> público<sup>146</sup> y los

**Tabla 5.** Limitaciones para campos de frecuencias entre 70 MHz y 120 MHz. Los valores de SAR deben estar promediados durante 6 minutos y la masa promediada corresponde a 10 g en un paralelepípedo homogéneo. Los valores de referencia de pico se obtienen multiplicando los valores rms correspondientes por 32. *f* es la frecuencia del campo.

\*Corregido en BOE posteriores<sup>147,148</sup> respecto al RD 299/2001.<sup>146</sup>

Profesional expuesto <sup>143</sup>			Público <sup>146</sup>	
	Valor límite exposición	Nivel de acción (rms)	Restricción básica	Nivel de referencia (rms)
Media en cuerpo entero	SAR < 0.4 W/kg	E < 61 V/m	SAR < 0.08 W/kg	E < 28 V/m H < 0.073 A/m*
Cabeza, cuello y tronco	SAR < 10 W/kg	B < 0.2 μT (salvo RM)	SAR < 2 W/kg	B < 0.092 μT
Extremidades	SAR < 20 W/kg	I <sub>inducida</sub> < 100 mA	SAR < 4 W/kg	S < 2 W/m <sup>2</sup>

máximos para garantizar la compatibilidad electromagnética del equipo.

Cualquier aparato activo del mercado requiere la verificación de su inmunidad ante perturbaciones radiadas según el RD 1591/2009<sup>33</sup> si es un equipo electromédico o según el RD 186/2016<sup>151</sup> para el resto de productos. Los procedimientos de medida de las perturbaciones radiadas se describen en las normas UNE-EN-60601-1-2<sup>152</sup> y UNE-EN 55011:2008/A2:2008<sup>153</sup> para equipos médicos y UNE-EN-55016<sup>154</sup> el resto de productos no sanitarios. Los equipos sanitarios deben ser inmunes a 3 V/m,<sup>152</sup> con este valor y con los procedimientos de los profesionales más la ubicación del público se puede determinar el valor de la atenuación del apantallamiento de la sala donde se instale, sin olvidar el límite inferior impuesto por la recomendación del fabricante.

Los equipos de hipertermia oncológica que usan campos electromagnéticos están considerados como productos sanitarios de categoría IIb<sup>33</sup> estando sometidos, como consecuencia, al cumplimiento del Real Decreto 1591/2009<sup>33</sup> para su uso en la práctica clínica habitual. Esto implica que deben estar distribuidos por una empresa con licencia previa de funcionamiento emitida por la Agencia Española del Medicamento y estar inscrita en su registro de productos sanitarios

además de ser mantenidos conforme a los requisitos del fabricante y usados bajo las indicaciones y restricciones descritas en su etiquetado.<sup>33</sup>

El Real Decreto 188/2016<sup>155</sup> que hace referencia, entre otras materias, a los aspectos de interferencias y protección de trabajadores y público en lo relativo a campos electromagnéticos, tiene su ámbito limitado a equipos radioeléctricos. Este mismo decreto restringe su cumplimiento a equipos destinados a telecomunicaciones. De este modo, los equipos de hipertermia oncológica quedan fuera de su ámbito de aplicación.

Todo esto implica que, antes de instalar un equipo de hipertermia se debe comprobar que el equipo está inscrito en el registro de productos sanitarios, que el distribuidor dispone de autorización y estudiar las indicaciones de seguridad del etiquetado del producto para conocer los requisitos de la instalación además de los diagramas de radiación. Tras la instalación es necesario verificar que no se sobrepasan los niveles de campo que limitan la compatibilidad electromagnética del resto de equipos, los niveles de acción para la protección de trabajadores y los niveles de referencia para público. Esto último puede requerir un proyecto previo para determinar la atenuación necesaria de un posible apantallamiento de la sala donde se instale el equipo.

## 12. Siglas y significados

AETSA	Agencia de evaluación de tecnología sanitaria de Andalucía
ASL	Arterial Spin Labeling
CEM43	Cumulative Equivalent Minutes at 43 °C
CSI-EPT	Contrast Source Inversion Electric Properties Tomography
DC	Dendritic Cell
DIVA	Discrete Vascular
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
EPT	Electrical Properties Tomography
EQD	Equivalent Dose
ESHO	European Society for Hyperthermic Oncology
FDTD	Finite Domain Time Domain
FEM	Finite Elements Method
HIFU	High Intensity Focused Ultrasound
HIPEC	Hypertermic Intraperitoneal Chemotherapy
HSP	Heat Shock Proteins
IVIM	Intra Voxel Incoherent Motion
LQ	Linear Quadratic

MHC	Maximum Histocompatibility Complex
NK	Natural Killer
OR	Organ at Risk
PTV	Planning Target Volume
RM	Resonancia Magnética
SAR	Specific Absorption Rate
STM	Society for Thermal Medicine
TC	Tomografía Computarizada
TER	Thermal Enhancement Ratio

## Referencias bibliográficas

- van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugaharad T. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus. *Int J Hyperthermia* 2008;24(2):111-22.
- Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investing Drugs* 2009;10(6):550-8.
- Datta NR, Gómez Ordóñez S, Gaipil US, et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):742-53.
- Field SB, Morris CC. The relationship between heating time and temperature: its relevance to clinical hyperthermia. *Rad Oncol* 1983;1:179-86.
- Sanjuanbenito Ruiz de Alda W, Guirado Llorente D. Principios básicos. En: Guirado Llorente D. *Radiobiología Clínica*. Ed. 1. España: SEFM; 2003. p. 12-20.
- Eppink B, Krawczyk P M, Stap J, Kanaar R. Hyperthermia-induced DNA repair deficiency suggests novel therapeutic anti-cancer strategies. *Int J Hyperthermia* 2012;28(6):509-17.
- Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (43 °C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int Hyperthermia* 2004;20(2):131-9.
- Oei AL, Vriend LEM, Crezee J, Franken NAP, Krawczyk PM. Effects of hyperthermia on DNA repair pathways: one treatment to inhibit them all. *Rad Onc* 2015;10:165.
- Xu M, Myerson RJ, Straube WL, et al. Radiosensitization of heat resistant human tumors cells by 1 hour at 41.1 °C and its effect on DNA repair. *Int J Hyperthermia* 2002;18(5):385-403.
- Landon CD, Benjamin SE, Ashcraft KA, Dewhirst MW. A role for the copper transporter Ctr1 in the synergistic interaction between hyperthermia and cisplatin treatment. *Int J Hyperthermia* 2013;29(6):528-38.
- Leyko W, Bartosz G. Membrane effects of ionizing radiation and hyperthermia. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986;49(5):743-70.
- Winslow TB, Eranki A, Ullas S, et al. A pilot study of the effects of mild systemic heating on human head and neck tumour xenografts: Analysis of tumour perfusion, interstitial fluid pressure, hypoxia and efficacy of radiation therapy. *Int J Hyperthermia* 2015;31(6):693-701.
- Song CW, Shakil A, Griffin RJ, Okajima K. Improvement of tumor oxygenation status by mild temperature hyperthermia alone or in combination with carbogen. *Seminars in Oncology*. 1997;24(6):626-32.
- Toraya-Brown S, Fiering S. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2014;30(8):531-9.
- Zänker KS, Lange J. Whole body hyperthermia and natural killer cell activity. *Lancet* 1982;1(8280):1079-80.
- Shen RN, Hornback NB, Shidnia H, Shupe RE, Brahmi Z. Whole-body hyperthermia decreases lung metastases in lung tumor-bearing mice, possibly via a mechanism involving natural killer cells. *J Clin Immunol* 1987;7:246-53.
- Frey B, Weiss EM, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. *Int J Hyperthermia* 2012;28(6):528-42.
- Chen T, Guo J, Han C, Yang M, Cao X. Heat shock protein 70, released from heat-stressed tumor cells, initiates antitumor immunity by inducing tumor cell chemokine production and activating dendritic cells via TLR4 pathway. *J Immunol* 2009;182(3):1449-59.
- Urano M. Kinetics of Thermotolerance in Normal and Tumor Tissues: A Review. *Cancer Res* 1986;46(2):474-82.
- Peer AJ, Grimm MJ, Zynda ER, Repasky EA. Diverse immune mechanisms may contribute to the survival benefit seen in cancer patients receiving hyperthermia. *Inmunol Res* 2010;46(1-3):137-54.
- Myerson RJ, Moros EG, Diederich CJ, et al. Components of a hyperthermia clinic: recommendations for staffing, equipment, and treatment monitoring. *Int J Hyperthermia* 2014;30(1):1-5.
- Orden Ministerial 3142/2006 de 20 de Septiembre por la que publica y aprueba el programa formativo de la especialidad de Oncología Radioterápica. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 245, de 13 de octubre de 2006, pp. 35519-35527.
- Real Decreto 772/2014, de 12 de septiembre, por el que se establece el título de Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría y se fijan sus enseñanzas mínimas. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 241, de 4 de octubre de 2014, pp. 79393-79459.

24. Cox RS, Kapp DS. Correlation of thermal parameters with outcome in combined radiation therapy hyperthermia trials. *Int J Hyperthermia* 1992;8(6):719-32.
25. Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R., et al. European Society for Hyperthermic Oncology. Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. *Strahlen therapie Und Onkologie* 2012;188(2):198-211.
26. de Greef M, Kok HP, Correia D, et al. Uncertainty in hyperthermia treatment planning: The need for robust system design. *Phys Med Biol* 2011;56:3233-50.
27. van der Zee J, Peer-Valstar JN, Rietveld PJ, de Graaf-Strukowska I, van Rhoon GC. Practical limitations of interstitial thermometry during deep hyperthermia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1205-12.
28. Wust P, Gellermann J, Harder C, et al. Rationale for using invasive thermometry for regional hyperthermia of pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1129-37.
29. Van Vulpen M, De Leeuw AAC, Van De Kamer JB, et al. Comparison of intra-luminal versus intra-tumoural temperature measurements in patients with locally advanced prostate cancer treated with the coaxial TEM system: report of a feasibility study. *Int J Hyperthermia* 2003;19(5):481-97.
30. Wust P, Cho CH, Hildebrandt B, Gellermann J. Thermal monitoring: Invasive, minimal-invasive and non-invasive approaches. *Int J Hyperthermia* 2006;22(3):255-62.
31. van der Wal E, Franckena M, Wielheesen DHM, van der Zee J, van Rhoon GC. Steering in locoregional deep hyperthermia: Evaluation of common practice with 3D-planning. *Int J Hyperthermia* 2008;24(8):682-93.
32. Franckena M, Canters R, Termorshuizen F, Van der Zee J, Van Rhoon GC. Clinical implementation of hyperthermia treatment planning guided steering: A cross over trial to assess its current contribution to treatment quality. *Int J Hyperthermia* 2010;26:145-57.
33. Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios. Boletín oficial del estado, núm. 268, de 6 de Noviembre de 2009, pp. 92708-92778.
34. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:787-800.
35. Oleson JR, Samulski TV, Leopold KA, Clegg ST, Dewhirst MW, Dodge RK, et al. Sensitivity of hyperthermia trial outcomes to temperature and time: Implications for thermal goals of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:289-97.
36. Pearce JA. Comparative analysis of mathematical models of cell death and thermal damage processes. *Int J Hyperthermia* 2013;29(4):262-80.
37. Dewey WC, van der Wal E, Franckena M, et al. Arrhenius relationships from the molecule and cell to the clinic. *Int J Hyperthermia* 2009;25(1):3-20.
38. van Rhoon GC. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? *Int J Hyperthermia* 2016;32(1):50-62.
39. Van Rhoon GC, Samaras T, Yarmolenko PS, et al. CEM 43 °C thermal dose thresholds: a potential guide for magnetic resonance radiofrequency exposure levels? *Eur Radiol* 2013;23:2215-27.
40. Franckena M, Fatehi D, de Bruijne M, Canters RAM, van Norden Y, Mens JW, et al. Hyperthermia dose-effect relationship in 420 patients with cervical cancer treated with combined radiotherapy and hyperthermia. *Eur J Cancer* 2009;45:1969-78.
41. Kok HP, Crezee J, Franken NAP, et al. Quantifying the combined effect of radiation therapy and hyperthermia in terms of equivalent dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:739-45.
42. van Leeuwen CM, Crezee J, Oei AL, et al. 3D radiobiological evaluation of combined radiotherapy and hyperthermia treatments. *Int J Hyperthermia* 2017;33(2):160-9.
43. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24:103-10.
44. Horsman MR. Tissue physiology and the response to heat. *Int J Hyperthermia* 2006;22:197-203.
45. de Greef M, Kok, HP, Correia D, Bel A, Crezee J. Optimization in hyperthermia treatment planning: The impact of tissue perfusion uncertainty. *Medical Physics* 2010;37(9):4540-50. doi: 10.1118/1.3462561.
46. Canters RAM, Wust P, Bakker JF, Van Rhoon GC. A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardisation. *Int J Hyperthermia* 2009;25(7):593-608.
47. Overgaard J. Simultaneous and sequential hyperthermia and radiation treatment of an experimental tumor and its surrounding normal tissue in vivo. *Int Journal Rad Onc Biol Phys* 1980;6(11):1507-17.
48. Robins HI. Meeting report. Systemic Hyperthermia Oncological Working Group. *Oncology* 1995;52:260-3.
49. Wehner H, Von Ardenne A, Kalto S, et al. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. *Int J Hyperthermia* 2001;17(1):19-30.
50. Jia D, Liu J. Current devices for high-performance whole-body hyperthermia therapy. *Expert Review of Medical Devices* 2010;7(3):407-23.
51. Coit DG. Hyperthermic isolation limb perfusion for malignant melanoma: A review. *Cancer Investig* 1992;10:277-84.
52. Ceelen WP, Hesse U, De Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surgery* 2000;87:1006-15.
53. Directiva 2014/53/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014, relativa a la armonización de las legislaciones de los Estados miembros sobre la comercialización de equipos radioeléctricos, y por la que se deroga la Directiva 1999/5/CE Texto pertinente a efectos del EEE. Diario Oficial de la Unión Europea, L 153, 22 de mayo de 2014. Pp. L 153/62-106.
54. Matsuda T. The present status of hyperthermia in Japan. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25(3):420-4.
55. Kroeze H, van de Kamer JB, de Leeuw AAC, Kikuchi M, Legendijk JJW. Treatment planning for capacitive regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003;19(1):58-73.
56. van Rhoon GC, van der Zee J, Broekmeyer-Reurink MP, et al. Radiofrequency capacitive heating of deep-seated tumours using pre-cooling of the subcutaneous tissues: results on thermometry in Dutch patients. *Int J Hyperthermia* 1992;8(6):843-54.
57. Kok HP, Crezee JA. comparison of the heating characteristics of capacitive and radiative superficial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2017;33(4):378-6.

58. Rhee JG, Lee CK, Osborn J, Levitt SH, Song CW. Precooling prevents overheating of subcutaneous fat in the use of RF capacitive heating. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20(5):1009-15.
59. Song CW, Rhee JG, Lee CK, Levitt SH. Capacitive heating of phantom and human tumors with an 8 MHz radiofrequency applicator (Thermotron RF-8). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12(3):365-72.
60. Vorst A. Fundamentals in electromagnetics. En: Vorst A, van der A, Rosen A, Kotsuka Y. RF/microwave interaction with biological tissues. Ed 1. EEUU: John Wiley & Sons; 2006. p. 7-62.
61. Kok HP, De Greef M, Correia D, et al. FDTD simulations to assess the performance of CFMA-434 applicators for superficial hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2009;25:462-76.
62. Gabriel S, Lau RW and Gabriel C. The dielectric properties of biological Tissues: Measurements in the frequency range of 10 Hz to 20 GHz. *Phys Med Biol* 1996;41:2251-69.
63. Guy AW, Lehmann JF, Stonebridge JB. Therapeutic applications of electromagnetic power. *IEEE Proc* 1974;62(1):55-75.
64. Partanen A, Yarmolenko PS, Viitala A, et al. Mild hyperthermia with magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for applications in drug delivery. *Int J Hyperthermia* 2012;28(4):320-36.
65. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia* 2015;31(3):302-9.
66. Fatehi D, van Rhooon GC. SAR characteristics of the Sigma-60-Ellipse applicator. *Int J Hyperthermia* 2008;24(4):347-56.
67. Leybovicht LB, Myerson RJ, Emami B, Straube WL. Evaluation of the Sigma 60 applicator for regional hyperthermia in terms of scattering parameters. *Int J Hyperthermia* 1991;7(6):917-35.
68. Sheppard AR, Swicord ML, Balzano Q. Quantitative evaluations of mechanisms of radiofrequency interactions with biological molecules and processes. *Health Phys* 2008;95(4):365-96.
69. ICNIRP. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). *Health Phys* 1998;74(4):494-522.
70. Dewhirst MW, Viglianti BL, Lora-Michiels, M, et al. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003;19(3):267-94.
71. Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. *Int J Hyperthermia* 2011;27(4):320-43.
72. Paulides MM, Stauffer PR, Neufeld E, et al. Simulation techniques in hyperthermia treatment planning. *Int J Hyperthermia* 2013;29(4):346-57.
73. Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: II. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz, *Phys Med Biol* 1996;41:2251-69.
74. Gabriel S, Lau RW, Gabriel C. The dielectric properties of biological tissues: III. Parametric models for the dielectric spectrum of tissues, *Phys Med Biol* 1996;41:2271-93.
75. Duck FA. Thermal Properties of Tissue. En: Duck FA. *Physical Properties of Tissues, a Comprehensive Reference Book*. San Diego: Academic Press Ltd.; 1990. p. 9-42.
76. Song, CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: a review. *Cancer Res* 1984;44(10 Suppl):4721s-30s.
77. van de Kamer JB, Van Wieringen N, De Leeuw AAC, Legendijk JJW. The significance of accurate dielectric tissue data for hyperthermia treatment planning. *Int J Hyperthermia* 2001;17:123-42.
78. Kok HP, Wust P, Stauffer PR, et al. Current state of the art of regional hyperthermia treatment planning: a review. *Radiat Oncol* 2015;10:196.
79. Verhaart RF, Fortunati V, Verduijn GM, et al. The relevance of MRI for patient modeling in head and neck hyperthermia treatment planning: A comparison of CT and CT-MRI based tissue segmentation on simulated temperature. *Medical Phys* 2014;41:123302.
80. Katscher U, Voigt T, Findeklee C, Vernickel P, Nehrke K, Dossel O. Determination of electric conductivity and local SAR via B1 mapping. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:1365-74.
81. Van den Berg PM, Abubakar A. Contrast source inversion method: state of art. *Prog Electromagn Res* 2001;34:189-218.
82. van Leeuwen GM, Kotte AN, Legendijk JJ. A flexible algorithm for construction of 3-D vessel networks for use in thermal modeling. *IEEE Trans Biomed Eng* 1998;45:596-604.
83. Baish JW. Formulation of a statistical model of heat transfer in perfused tissue. *J Biomech Eng* 1994;116:521-7.
84. Kok HP, Gellerman J., van den Verg C. A. T., et al. Thermal modelling using discrete vasculature for thermal therapy: A review. *Int J Hyperthermia* 2013; 29(4):336-45.
85. Canters RA, Franckena M, van der Zee J, van Rhooon GC. Optimizing deep hyperthermia treatments: Are locations of patient pain complaints correlated with modelled SAR peak locations? *Phys Med Biol* 2011;56:439-51.
86. Maxwell JK. A dynamical theory of the electromagnetic field. *Phil Trans R Soc Lond* 1865;155:459-512.
87. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1948;1:93-122.
88. Ames WF. Numerical methods for partial differential equations. Ed. 3. San Diego: Academic Press Ltd.; 1996.
89. Das SK, Clegg ST, Anscher MS, Samulski TV. Simulation of electromagnetically induced hyperthermia: a finite element gridding method. *Int J Hyperthermia* 1995;11(6):797-808.
90. Jin JM. *The Finite Element Method in Electromagnetics*. Ed. 3. New York: Wiley; 2014.
91. Lynch DR, Paulsen KD, Strohbehn JW. Finite element solution of Maxwell's equations for hyperthermia treatment planning. *J Comput Phys* 1985;58(2):246-69.
92. Deuffhard P, Schiela A, Weiser M. Mathematical cancer therapy planning in deep regional hyperthermia. *Acta Numerica* 2012;21:307-78.
93. Yee K. Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation* 1966;14(3): 302-7.
94. Das SK, Clegg ST, Anscher MS, Samulski TV. Simulation of electromagnetically induced hyperthermia: a finite element gridding method. *Int J Hyperthermia* 1995;11(6):797-808.
95. Sreenivasa G, Gellermann J, Rau B, et al. Clinical use of the hyperthermia treatment planning system HyperPlan to predict effectiveness and toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):407-19.



96. Berenger JP. A perfectly matched layer for the absorption of electromagnetic waves. *J Comput Phys* 1994;114(2):185-200.
97. Neufeld E. High resolution hyperthermia treatment planning. Ed 1. Suiza: SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH; 2008.
98. Jiao S, Luan D, Tang J. Principles of radio-frequency and microwave heating. En: Awuah GB, Ramaswamy HS, Tang J. Radio-frequency heating in food processing : principles and applications Ed. 20141008 version). Nueva York: CRC Press; 2015.
99. Lakhssassi A, Kengne E, Semmaoui H. Investigation of non-linear temperature distribution in biological tissues by using bioheat transfer equation of Pennes' type. *Natural Science* 2010;2(3):131-8. doi
100. Chen MM, Holmes KR. Microvascular contributions in tissue heat transfer. *Ann N Y Acad Sci* 1980;335:137-50.
101. Kotte ANTJ, van Leeuwen GMJ, de Bree J, et al. A description of discrete vessel segments in thermal modelling of tissues. *Phys Med Biol* 1996;41:865-84.
102. Van den Berg CAT, van de Kamer JB, De Leeuw AAC, et al. Towards patient specific thermal modeling of the prostate. *Phys Med Biol* 2006;51:809-25.
103. Das SK, Clegg ST, Samulski TV. Computational techniques for fast hyperthermia temperature optimization. *Med Phys* 1999;26:319-28.
104. Kok HP, Van den Berg CAT, Bel A, Crezee J. Fast thermal simulations and temperature optimization for hyperthermia treatment planning, including realistic 3D vessel networks. *Med Phys* 2013;40:103303.
105. Cheng KS, Stakhursky V, Craciunescu OI, et al. Fast temperature optimization of multi-source hyperthermia applicators with reduced-order modeling of 'virtual sources'. *Phys Med Biol* 2008;53:1619-35.
106. Kok HP, Van Haaren PMA, Van de Kamer JB, et al. High-resolution temperature-based optimization for hyperthermia treatment planning. *Phys Med Biol* 2005;50:3127-41.
107. Erdmann B, Lang J, Seebass M. Optimization of temperature distributions for regional hyperthermia based on a nonlinear heat transfer model. *Ann N Y Acad Sci* 1998;858:36-46.
108. Rijnen Z, Bakker JF, Canters RAM, et al. Clinical integration of software tool VEDO for adaptive and quantitative application of phased array hyperthermia in the head and neck. *Int J Hyperthermia* 2013;29(3):181-93.
109. Canters R, Franckena M, Van der Zee J, Van Rhooon G. Complaint adaptive PD-optimization as a tool for HTP-guided steering in deep hyperthermia treatment of pelvic tumors. *Phys Med Biol* 2008;53(23):6799-820.
110. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S. Thermosensitivity of muscle: High-intensity thermal stimulation of muscle tissue induces muscle pain in humans. *J Physiol* 2002;540:647-56.
111. Tominaga M, Caterina MJ. Thermosensation and pain. *J Neurobiol* 2004;61:3-12.
112. Van Rhooon GC, Van Der Heuvel DJ, Ameziane A, et al. Characterization of the SAR distribution of the Sigma-60 applicator for regional hyperthermia using a Schottky diode sheet. *Int J Hyperthermia* 2003;19:642-54.
113. Stalling D, Seebass M, Hege HC, Roland F. HyperPlan - an integrated system for treatment planning in regional hyperthermia. C. Franconi, G. Arcangeli and R. Cavaliere (Eds.), Proceedings of the 17th Congress on Hyperthermic Oncology, 1996, April 9-13, Rome, Italy, Vol. 2, pp. 552-554, 1996.
114. Gellermann J, Wust P, Stalling D, et al. Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1145-56.
115. Kok HP, Kotte ANTJ, Crezee J. Planning, optimisation and evaluation of hyperthermia treatments. *Int J Hyperthermia* 2017;33(6):593-607.
116. Bruggmoser G. Some aspects of quality management in deep regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2012;28(6):562-9.
117. Olsen RG, Bowman RR. Simple nonperturbing temperature probe for microwave/radio frequency dosimetry. *Bioelectromagnetics* 1989;10:209-13.
118. Rau B, Wust P, Tilly W, et al. Preoperative radiochemotherapy in locally advanced or recurrent rectal cancer: Regional radiofrequency hyperthermia correlates with clinical parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:381-91.
119. Tilly W, Gellermann J, Graf R, et al. Regional hyperthermia in conjunction with definitive radiotherapy against recurrent or locally advanced prostate cancer T3 pNO MO. *Strahlenther Onkol* 2005;181:35-41.
120. Franckena M, Stalpers LJ, Koper PC, et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2008;70(4):1176-82.
121. van Rhooon GC, Wust P. Introduction: Non-invasive thermometry for thermotherapy. *Int J Hyperthermia* 2005;21(6):489-95.
122. Rieke V, Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Med* 2008;27:376-90.
123. Peters RT, Hinks RS, Henkelman RM. Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry. *Magn Reson Med* 1998;40:454-9.
124. Winter L, Oberacker E, Paul K, et al. Magnetic resonance thermometry: Methodology, pitfalls and practical solutions. *Int J Hyperthermia* 2016;32(1):63-75.
125. Gellermann J, Wlodarczyk W, Hildebrandt B, et al. Noninvasive magnetic resonance thermography of recurrent rectal carcinoma in a 1.5 Tesla hybrid system. *Cancer Res* 2005;65:5872-80.
126. Peters RD, Henkelman RM. Proton-resonance frequency shift MR thermometry is affected by changes in the electrical conductivity of tissue. *Magn Reson Med* 2000;43:62-71.
127. Sprinkhuizen SM, Konings MK, van der Bom MJ, et al. Temperature-induced tissue susceptibility changes lead to significant temperature errors in PRFS-based MR thermometry during thermal interventions. *Magn Reson Med* 2010;64:1360-72.
128. Baron P, Ries M, Deckers R, et al. In vivo T2-based MR thermometry in adipose tissue layers for high-intensity focused ultrasound near-field monitoring. *Magn Reson Med* 2014;72:1057-64.
129. De Poorter JD, De Wagter CD, De Deene YD, et al. Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method: In vivo results in human muscle. *Magn Reson Med* 1995;33:74-81.
130. Kickhefel A, Rosenberg C, Roland J, et al. A pilot study for clinical feasibility of the near-harmonic 2D referenceless PRFS thermometry in liver under free breathing using MR-guided LITT ablation data. *Int J Hyperthermia*. 2012;28:250-66.

131. Zaccagna F, Anzidei M, Sandolo F, et al. MRgFUS for liver and pancreas cancer treatments: The Umberto I Hospital experience. *Transl Cancer Res* 2014;3:430-41.
132. AAPM Hyperthermia TG1. AAPM report no. 26. Performance evaluation of hyperthermia equipment. Nueva York, NY, EEUU: American Institute of Physics in Medicine Ed.; 1989.
133. Van Rhooen GC, Van Der Heuvel DJ, Ameziane A, et al. Characterization of the SAR-distribution of the Sigma-60 applicator for regional hyperthermia using a Schottky diode sheet. *Int J Hyperthermia* 2003;19:642-54.
134. Schneider CJ, Van Dijk JDP, De Leeuw AAC, Wust P, Baumhoer W. Quality assurance in various radiative hyperthermia systems applying a phantom with LED matrix. *Int J Hyperthermia* 1994;10:733-47.
135. Hornsleth SN, Frydendal L, Mella O, Dahl O, Raskmark P. Quality assurance for radiofrequency regional hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1997;13:169-85.
136. Shrivastava PN, Saylor TK, Matloubieh AY, Paliwal BR. Hyperthermia thermometry evaluation: Criteria and guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:327-35.
137. Xin XG, Han JJ, Wang D, et al. Development of a calibration phantom set for MRI temperature imaging system quality assurance in M Long Ed: World congress on medical physics and biomedical engineering; 2012 May 26- 31, Beijing, China. *IFMBE Proceedings* 39:1460-3.
138. Samson RS, Thornton JS, McLean MA, et al. 1H-MRS internal thermometry in test-objects (phantoms) to within 0.1 K for quality assurance in long-term quantitative MR studies. *NMR Biomed* 2006;19(5):560-5.
139. Real Decreto 220/1997, de 14 de febrero, por el que se crea y regula la obtención del título oficial de Especialista en Radiofísica Hospitalaria. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 52, de 1 de marzo de 1997, pp. 6914-8.
140. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 45, de 21 de febrero de 2008, pp. 10020-35.
141. Consejo Nacional de especialidades médicas. Radiofísica Hospitalaria en Guía de Especialidades Médicas. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo;1996 [Citado 7 Diciembre 2017] [https://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Radiofísica\\_Hospitalaria.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/Radiofísica_Hospitalaria.pdf)
142. Directiva 2013/35/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 26 de junio 2013, relativa a la seguridad de mínimo y de salud relativas a la exposición de los trabajadores a los riesgos derivados de los agentes físicos (campos electromagnéticos).
143. Real Decreto 299/2016, de 22 de julio, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a campos electromagnéticos. *Boletín Oficial del Estado* núm. 182, de 29 de Julio de 2016, pp. 52811-29.
144. Dirección General de Empleo, Asuntos Sociales e Inclusión de la Comisión Europea. Unidad B3. Volumen 1: Guía práctica, en: Guía no vinculante de buenas prácticas para la aplicación de la Directiva 2013/35/UE sobre campos electromagnéticos. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones de la Unión Europea; 2015.
145. AENOR. Norma UNE-EN 50499:2009. Procedimiento para la evaluación de la exposición de los trabajadores a los campos electromagnéticos. España: AENOR; 2009.
146. Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establece condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 234, de 29 de septiembre de 2001, pp. 36217-27.
147. Ministerio de la Presidencia. CORRECCIÓN de errores del Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establecen condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. *Boletín Oficial del Estado* núm. 91, de 16 de Abril de 2002.
148. Ministerio de la Presidencia. CORRECCIÓN de errores del Real Decreto 1066/2001, de 28 de septiembre, por el que se aprueba el Reglamento que establecen condiciones de protección del dominio público radioeléctrico, restricciones a las emisiones radioeléctricas y medidas de protección sanitaria frente a emisiones radioeléctricas. *Boletín Oficial del Estado* núm. 93, de 18 de Abril de 2002.
149. Real Decreto 123/2017, de 24 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento sobre el uso del dominio público radioeléctrico. *Boletín Oficial del Estado* núm. 57, de 8 de marzo de 2017, pp. 17029-95.
150. Orden IET/787/2013, de 25 de abril, por la que se aprueba el cuadro nacional de atribución de frecuencias. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 111, de 9 de mayo de 2013, pp. 35006-30.
151. España. Real Decreto 186/2016, de 6 de mayo, por el que se regula la compatibilidad electromagnética de los equipos eléctricos y electrónicos. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 113, de 10 de mayo de 2016, pp. 31015-38.
152. AENOR. Norma UNE-EN 60601-1-2:2008 CORR:2010, equipos electromédicos. Parte 1-2: Requisitos generales para la seguridad básica y características de funcionamiento esencial. Norma colateral: Compatibilidad electromagnética. Requisitos y ensayos. España: AENOR; 2008.
153. AENOR. Norma UNE-EN 55011:2008/A2:2008. Límites y métodos de medida de las características relativas a las perturbaciones radioeléctricas de los aparatos industriales, científicos y médicos (ICM) que producen energía en radiofrecuencia. España: AENOR; 2008.
154. AENOR. Norma UNE-EN 55016-2-3:2011/A2:2015. Especificación para los métodos y aparatos de medida de las perturbaciones radioeléctricas y de la inmunidad a las perturbaciones radioeléctricas. Parte 2-3: Métodos de medida de las perturbaciones radioeléctricas y de la inmunidad a las perturbaciones radioeléctricas. Medidas de las perturbaciones radiadas. España: AENOR;2015.
155. Real Decreto 188/2016, de 6 de mayo, por el que se aprueba el Reglamento por el que se establecen los requisitos para la comercialización, puesta en servicio y uso de equipos radioeléctricos, y se regula el procedimiento para la evaluación de la conformidad, la vigilancia del mercado y el régimen sancionador de los equipos de telecomunicación. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 113, del 10 Mayo de 2016.

# imagine

...el doble de láminas al doble de velocidad



## Con Agility™, esto es realidad.

El MLC más avanzado para la radioterapia actual, Elekta Agility esculpe con precisión la radiación gracias a 160 láminas de gran resolución en un campo de 40 cm × 40 cm. Con capacidad de gestionar el abanico de terapias más amplio, Agility también dispone de un movimiento de lámina ultrarrápido, con una fuga extraordinariamente baja para maximizar el potencial de técnicas avanzadas tales como SRS (sistema de radiocirugía estereotáctica), SRT (sistema de radioterapia estereotáctica) y VMAT (arcoterapia modulada volumétrica).

*La licencia de Agility no se comercializa en todos los mercados. Para obtener más información, póngase en contacto con el representante local de Elekta.*

4513 371 0993 03:12



Experience the Elekta Difference  
Más información en: [elekta.com/imagine](http://elekta.com/imagine)

