

Estado del arte

Protonterapia: estado del arte y aplicaciones clínicas.

Protontherapy: state of the art and clinical applications.

Ignacio López Moranchel^{1,2,3} Patricia Irene Maurelos Castell^{1,4}

1) Centro de Formación Profesional San Juan de Dios, (2) GENUD Toledo Research Group. (Universidad de Castilla-La Mancha), (3) Universidad Pontificia Comillas, (4) Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Correspondencia: ignacio.lopez@ciclosformativosjd.es

Resumen

La terapia protones es la forma más común de radioterapia con partículas pesadas y en los últimos años ha captado la atención pública debido a las expectativas generadas sobre su eficacia y a la expansión de centros especializados por diferentes países, incluida España.

Este trabajo cualitativo documental revisa las propiedades físicas de la terapia con protones, su evolución histórica, sus ventajas e inconvenientes, técnicas de aplicación y evidencias de efectividad clínica comparada la radioterapia de fotones.

El interés en el uso de protones se debe a su comportamiento dosimétrico, que permite una mejor distribución de la dosis en la zona a tratar, una menor irradiación de los órganos críticos de riesgo y tejidos colindantes y, en consecuencia, una menor toxicidad.

Mientras que la principal desventaja se relaciona con la incertidumbre que existe en la estimación del pico de Bragg. Para la conformación del haz de protones se recurre a dos sistemas, uno pasivo (PSPT), más antiguo, y otro activo en el que los protones son dirigidos magnéticamente sobre la zona de tratamiento (PBS); es sobre este último, sobre el que se están introduciendo sistemas que mejoran la

precisión de la irradiación sobre el volumen tumoral (IMRT, SFUD). Actualmente, la protonterapia no ha demostrado ser un tratamiento más eficaz y seguro que la terapia con fotones para la mayoría de los tipos de tumores sólidos estudiados, si bien, la terapia con protones ha proporcionado mejores resultados en determinados aspectos evaluados para el meduloblastoma y algunos tumores pediátricos del sistema nervioso central, los tumores de la base del cráneo y el melanoma uveal. El consenso general es que existe la necesidad de realizar ensayos aleatorios y recopilar datos de resultados multicéntricos para demostrar inequívocamente la ventaja de los protones.

Palabras clave:

Radioterapia; Protonterapia; cáncer; terapia de partículas.

Summary

Proton therapy is the most common form of radiation therapy with heavy particles and in recent years has attracted public attention due to the expectations generated about its effectiveness and the expansion of specialized centers in different countries, including Spain. This qualitative documentary work explores the physical properties of proton therapy, its historical evolution, its advantages and disadvantages, application techniques and evidences of clinical effectiveness compared to photon radiotherapy. The interest in the use of protons is due to its dosimetric behavior that allows a better distribution of the dose in the area to be treated, a lower irradiation of the critical organs of risk and adjoining tissues and, consequently, a lower toxicity. While the main disadvantage is related to the uncertainty that exists in the estimation of the Bragg peak. For the conformation of the proton beam two systems are used, one passive (PSPT), older, and another active in which the protons are magnetically directed on the treatment zone (PBS); it is on this last one that systems are being introduced that improve the precision of the irradiation on the tumor volume (IMRT, SFUD). Currently, proton therapy has not proven to be a more effective and safe treatment than photon therapy for most types of solid tumors studied, although proton therapy has provided better results in certain aspects evaluated for medulloblastoma and some pediatric tumors of the central nervous system, tumors of the base of the skull and uveal melanoma. The general consensus is that there is a need to conduct randomized trials and collect multi-centric outcome data to unequivocally demonstrate the advantage of protons.

Keywords

Radiation therapy; Proton therapy; Cancer; Particle therapy

Introducción

De manera general, la radioterapia recurre a dos modalidades de aplicación de las dosis de tratamiento: la braquiterapia o BT (*brachys*, raíz griega que significa “corto”) que implica la colocación de un isótopo radiactivo encapsulado cerca o dentro del propio tumor y la teleterapia o terapia de haces externos (EBTR, *external beam radiation therapy* por sus siglas en inglés), que supone la irradiación del volumen de tratamiento mediante un dispositivo (generalmente un acelerador lineal) posicionado a cierta distancia del paciente⁽¹⁾. Si bien, ambas modalidades se emplean desde principios del siglo pasado para el tratamiento de distintos tipos de tumores malignos, su evolución ha sido desigual, y durante gran parte del siglo XX la terapia con fotones se ha considerado la modalidad estándar del tratamiento con radiación^(2,3), a pesar de los avances en la BT, cuyo uso ha aumentado como tratamiento paliativo en diferentes tipos de cáncer (especialmente en el de cuello de útero, próstata y mama⁽⁴⁾). No obstante, las propiedades de interacción de los rayos X con el tejido hacen que estos depositen dosis a lo largo de todo su recorrido, suponiendo en determinados casos un hándicap importante para determinados tratamientos, especialmente en tumores profundos próximos a estructuras anatómicas vitales o tumores pediátricos⁽⁵⁾. La técnica de radioterapia que parece solucionar, al menos en parte, el problema de la distribución de dosis sobre el tejido, permitiendo una mejor conformación de la dosis y preservando los órganos de riesgo es la protonterapia.

La protonterapia (PT) es la modalidad de hadronterapia (terapia que emplea haces de partículas cargadas o iones) más popular del momento, especialmente en nuestro país, donde dos importantes corporaciones médicas de nuestro país abrirán sendos centros de protonterapia en Madrid entre 2019 y 2020, contribuyendo a la expansión de centros destinados al tratamiento del

cáncer mediante esta técnica, que en el año 2018 supuso menos del 1% de los tratamientos de radioterapia de haces externos⁽⁶⁾. Actualmente, en Europa existen centros de protonterapia en Alemania, Francia, Italia, Polonia, República Checa, Reino Unido, Rusia, Suecia y Suiza, lo que supone un centro de protonterapia por cada 10 millones de habitantes, en contraste con los 60 centros de radioterapia convencional (la que usa haces de fotones) que existen por cada 10 millones de habitantes.

Según la sexta edición del informe *World Proton Therapy de MEDraysintell*⁽⁶⁾, el mercado global de dispositivos para tratamiento con partículas ha alcanzado los 1000 millones de dólares y se espera que en el año 2030 el número de pacientes que puedan acceder a tratamientos de protonterapia supere los 300.000, lo que supone un incremento del 1900% en 30 años.

Protones y radioterapia. Perspectiva histórica

El potencial terapéutico de los protones fue planteado por Wilson⁽⁷⁾ en 1946, quien teorizó sobre las posibilidades que ofrecían los protones para irradiar localizaciones precisas dentro del cuerpo, a grandes profundidades y con dosis cutáneas muy pequeñas. Dos años después de la publicación de este trabajo, el *Berkeley Radiation Laboratory* completó la construcción del ciclotrón que permitió acelerar haces de protones, deuterones e iones de helio con altas energías (hasta 340 MeV) y permitió el estudio de las propiedades físicas de las partículas que verificarían las previsiones de Wilson⁽⁸⁾. Tras prometedores resultados experimentales, el primer uso clínico de la protonterapia se produjo en 1954, irradiando la glándula pituitaria para el tratamiento de carcinoma de mama metastásico. Otros grupos de investigación de referencia en las etapas iniciales de la protonterapia se localizaron en Uppsala (Suecia), Harvard (EE. UU),

Dubna y Moscú (Rusia) o Chiba (Japón), durante varias décadas, desde ellos se aportaron los métodos de tratamiento, la tecnología y los resultados clínicos que han posibilitado la viabilidad de la terapia con protones.

Las instalaciones en las que se desarrollaban los tratamientos durante gran parte del pasado siglo, eran realmente laboratorios de física de partículas, hasta que en octubre de 1990, se produce lo que se considera el inicio de la era moderna de la protonterapia con la inauguración del primer centro de terapia con protones integrado en un hospital, concretamente en el Centro Médico de la Universidad de Loma Linda (California, EE.UU), donde la primera paciente sería una enfermera de 35 años diagnosticada de melanoma ocular⁽⁹⁾.

Interacciones de los protones con el tejido. Justificación de la terapia con protones

El interés en el uso de protones reside en la forma en la cual se produce la distribución de la dosis sobre el tejido con el que interactúan. La radiación X o gamma presenta una distribución de la dosis exponencial decreciente en función de la profundidad de penetración, con un depósito de dosis inicialmente alto (en superficie) y una importante dispersión lateral secundaria, con la consecuente irradiación de los tejidos sanos que rodean el tumor. Sin embargo, el comportamiento dosimétrico de los protones y otros iones pesados al atravesar un medio es distinto (figura 1). En este caso, la curva de Bragg (curva de distribución de dosis en función de la profundidad) se caracteriza por una serie de elementos relevantes: primero, bajas dosis de entrada (en superficie); segundo: un punto de depósito máximo de energía en las zonas profundas, cuando su velocidad es muy próxima a cero (pico de Bragg), producido como consecuencia del aumento de sección eficaz de interacción de la partícula incidente a medida que disminuye su velocidad; y tercero: un abrupto descenso en la dosis depositada

tras el pico (se reduce prácticamente a cero), lo que permite preservar órganos cercanos (véase en la figura 2).

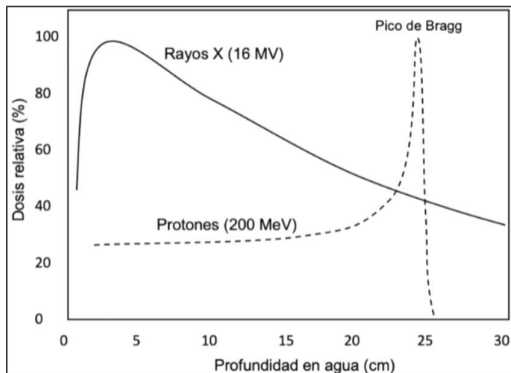


Figura 1. Curvas de dosis de profundidad para un haz de protones de 200 MeV en comparación con un haz de rayos X de 16 MV

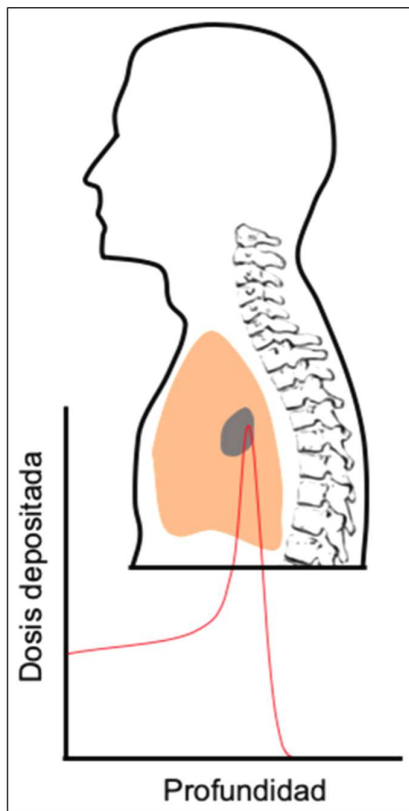


Figura 2. Representación sobre el tejido del efecto del pico de Bragg pristino sobre el tejido (adaptada de: Chu, Ludewig, & Renner, 1993)

Así, en un medio uniforme, los protones monoenergéticos recorrerán una distancia bien definida, perdiendo energía a un ritmo cada vez mayor a medida que disminuyen la velocidad, lo que determina la formación de la curva de Bragg característica de la Figura 1.

El comportamiento dosimétrico de los protones se debe a las diferentes formas de interacción con los tejidos, principalmente interacciones de Coulomb inelásticas con los electrones atómicos. Estas interacciones coulombianas determinan el rango de la partícula en el tejido, es decir, la profundidad a la que se localizará el pico de Bragg, cuyas dependencias aparecen expresadas en la ecuación de Bethe-Bloch⁽¹⁰⁾, y que como se comentó anteriormente, están en relación inversa al cuadrado de la velocidad de las partículas y con las características de los tejidos atravesados por los protones. Las dependencias directas con la energía inicial, permiten que, modulando la energía de los protones, se pueda extender la región del pico de Bragg para localizar la dosis en un volumen más extenso (correspondiente con el área a tratar) y hacerlas así adecuadas al uso clínico, es lo que se denomina pico de Bragg extendido (en inglés *Spread-Out Bragg Peak, SOBP*) que posibilita la distribución de altas dosis en la diana (figura 3), al tiempo que se mantienen bajas las dosis en las estructuras críticas adyacentes^(11, 12), lo que constituye la justificación principal de la terapia con protones.

Obsérvese sobre las figuras 1, 2 y 3 que la dosis depositada antes del pico de Bragg es aproximadamente el 30% de la dosis máxima, mientras que más allá del pico de Bragg, la dosis cae prácticamente a cero

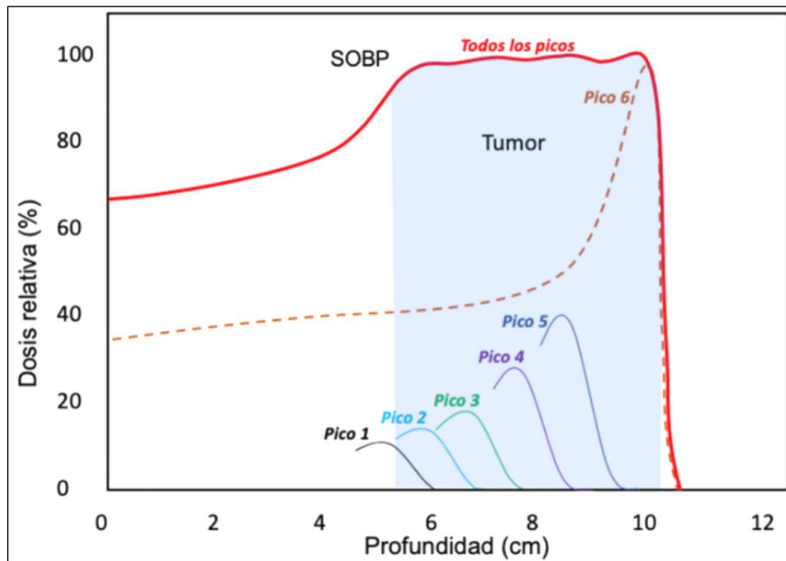


Figura 3. Curvas de dosis relativa en función de la profundidad que muestra el pico de Bragg extendido (SOBP) para adaptarse a la diana (tumor). El SOBP se compone de una serie de curvas de Bragg prístinas moduladas en profundidad por un conjunto de absorbentes de diferentes espesores.

Otro tipo de interacción es la que se produce entre los protones y los núcleos de los átomos del tejido. Esta situación se da cuando un protón pasa cerca de un núcleo y se desvía por la repulsión de Coulomb sin perder energía (dispersión coulombiana elástica). A pesar de que cada desviación

individual puede ser pequeña, la acumulación de desviaciones (dispersión de Coulomb múltiple), puede conducir a una importante propagación lateral de los protones (penumbra lateral).

Si la distancia de aproximación entre el protón y otro núcleo atómico es muy pequeña se pueden dar interacciones

nucleares; aunque estas interacciones se producen en menor medida que las anteriores, su probabilidad aumenta con el número atómico del núcleo objetivo y con la energía de los protones. En estas interacciones se puede producir dispersión del protón y otros eventos secundarios como desintegración en fragmentos más pequeños, emisión de radiación gamma o neutrones secundarios que pueden recorrer distancias relativamente grandes e incrementar la dosis biológica efectiva ^(3,13).

Tipo de interacción	Partículas implicadas	Efecto sobre el protón	Efecto dosimétrico
Dispersión coulombiana inelástica	Protón - electrones orbitales	Pérdida de energía	Determina el rango en el tejido
Dispersión coulombiana elástica	Protón - núcleo atómico	Cambio de trayectoria	Determina la penumbra lateral
Nucleares no elásticas	Protón - núcleo atómico	Remoción del protón del haz	Dispersión, desintegración, emisión gamma, neutrones secundarios

Tabla 1. Resumen y características de las interacciones de los protones con el tejido.

Ventajas y desventajas de la protonterapia sobre la radioterapia con fotones

Las principales ventajas que tiene la protonterapia sobre la radioterapia con fotones son: la mejor conformidad dosimétrica de la zona a tratar, una menor irradiación de los órganos críticos de riesgo y tejidos colindantes y, en consecuencia, una menor toxicidad.

Esto permite aumentar la escalada de dosis, además de técnicas de hipofraccionamiento, técnicas estereotácticas y, en definitiva, un mayor control tumoral local. Además, el hecho de tener un haz finito y una mayor conformidad dosimétrica supone un menor riesgo de sufrir cánceres secundarios radioinducidos ^(14,15,16,17,18).

La principal desventaja de la protonterapia es la incertidumbre que existe en la estimación del pico de Bragg, que puede dar lugar a un depósito de dosis fuera del tumor o no cubrirlo adecuadamente ⁽¹⁹⁾. Cuando los haces externos de fotones o protones progresan a través de los tejidos del paciente para alcanzar la diana, atraviesan órganos de diferentes densidades.

tejido que el tratamiento con protones ⁽²⁰⁾. La mayor dependencia de la homogeneidad de las terapias con protones supone que los cambios en la posición durante el tratamiento, expansión pulmonar o cambios en el volumen del tumor tengan consecuencias en la cobertura del objetivo y la dosis en las estructuras circundantes.

Aunque el movimiento del órgano (tanto entre fracciones como durante la administración del tratamiento de radioterapia) no es específico para la terapia con protones el impacto es mayor sobre esta debido a la mayor influencia de la heterogeneidad de los tejidos y el movimiento del órgano ^(21,22,23).

Generalmente se recurre a la adición de un margen de incertidumbre (en función del centro de tratamiento: 2,5 - 3,5% + 1-3 mm) para reducir la posible sobredosis de tumores en el tratamiento con protones ⁽²⁴⁾, lo que implica que en las inmediateces del tumor aumenten los depósitos de dosis. La ASTRO²⁵ (*American Society for Radiation Oncology*) recomienda seguir los informes 62 y 78 de la ICRU (*International Commission on Radiation Units & Measurements*) para la definición del

Modalidades de Radioterapia externa	RBE
Fotones	1
Electrones	1
Protones	1,1
Iones ligeros (12-C, 16-O, 14-N)	2,57 - 3,2
Neutrones	3,2
Terapia de captura neutrónica en Boro (BNCT)	3,8 tejido tumoral y 1,3 tejido sano

Tabla 2. Valores de RBE en modalidades de radioterapia externa.

El tratamiento convencional mediante fotones de alta energía está menos influenciado por la heterogeneidad del

volumen, con especial consideración a las fuentes de incertidumbre. Dado que el cálculo de la dosis para la terapia de protones es altamente sensible a las densidades, es esencial la caracterización

adecuada de cada unidad Hounsfield del escáner de TC a la potencia relativa de detención de protones (*proton stopping power*).

Cualquier dispositivo utilizado para la inmovilización del paciente debe ser compatible con protones, es decir, perturbar mínimamente el haz de partículas y evitar gradientes de densidad bruscos. La inmovilización y el apoyo al paciente deben considerarse para el cálculo de la dosis.

según el tipo de radiación (los valores para distintas modalidades de radioterapia se recogen en la tabla 2).

La RBE depende de la Transferencia Lineal de Energía (LET) que determina la tasa promedio de depósito de la energía por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria irradiada (comúnmente en $\text{keV}/\mu\text{m}$). Los protones, los fotones y los electrones son partículas de baja LET, mientras que los neutrones e iones pesados o ligeros son de alta LET. Una LET alta supone una alta densidad de ionización (o

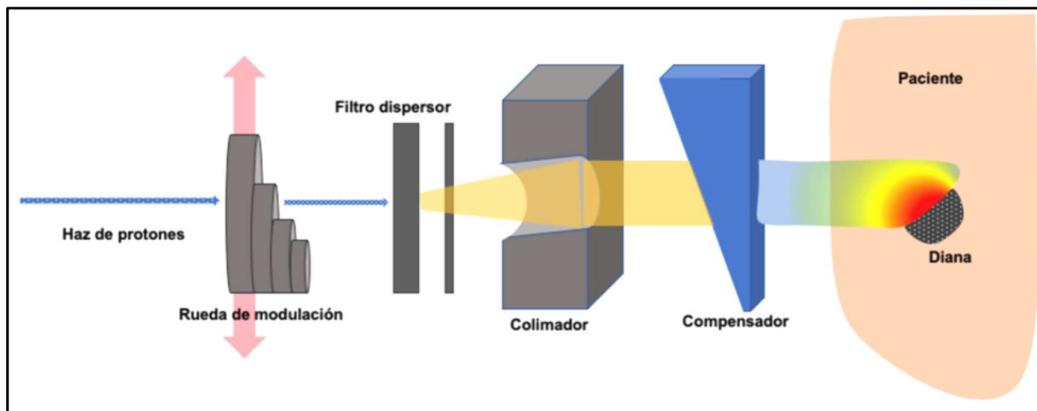


Figura 4. Esquema de funcionamiento del sistema pasivo de conformación del haz de protones (PSPT).

Las estrategias de compensación de movimiento son de gran importancia, especialmente en técnicas activas. Estos últimos aspectos están siendo mejorados con los nuevos métodos de planificación y evaluación estadística^(26,27), recomendándose el empleo de la simulación Monte Carlo para el cálculo de la dosis cuando este está disponible.

Otro de los aspectos importantes a tener en cuenta en cualquier modalidad de radioterapia es la eficacia biológica relativa (RBE) de la radiación sobre los tejidos.

La RBE es un parámetro determinado empíricamente que cuantifica la relación entre la dosis de radiación y las consecuencias biológicas, permitiendo comparar los efectos que producen cantidades idénticas de energía absorbidas

densidad electrónica), y puesto que son los electrones los principales responsables de los efectos biológicos, la consecuencia es un aumento del número de lesiones celulares no reparables (por ejemplo, en el ADN).

Se asume que la efectividad biológica de los protones en relación con los fotones tiene un valor fijo genérico de 1.1^(28,29). Este valor de RBE se basa en el promedio de resultados de numerosos experimentos in vitro e in vivo realizados en condiciones variadas. En la tabla 2 se observa que los protones son ligeramente más efectivos que los fotones, (concretamente un 10%). En la práctica clínica, la dosis ajustada de RBE se define como el producto de la dosis física (en Gy) y la RBE respectiva (1.1 para los protones en casi todas las instituciones), así, aunque el valor de una RBE no sea exacto para cada tejido, se asume el valor genérico de 1.1 como aceptable^(29,25).

Existe preocupación al respecto de la RBE cuando la irradiación afecta a los tejidos sanos críticos adyacentes o dentro del área de tratamiento.

sincrotrones tienen la capacidad de acelerar los protones a distintas energías, lo que elimina la necesidad de incorporar moduladores para ensanchar el pico de Bragg, pero son más caros y complejos. Los

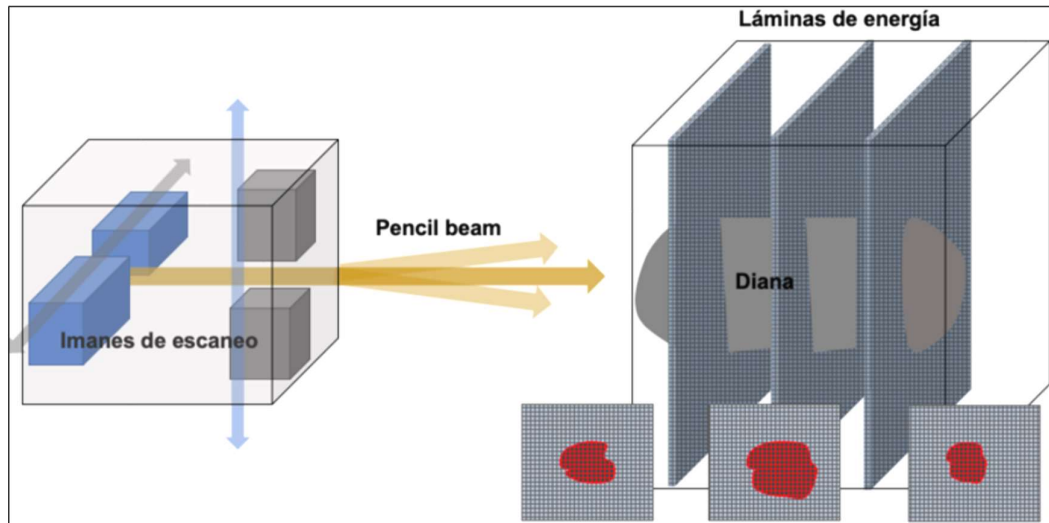


Figura 5. Esquema simplificado de funcionamiento del sistema de dispersión activa (PBS), en el que los protones son dirigidos magnéticamente sobre la zona de tratamiento.

Los cálculos muestran que la LET aumenta significativamente en el extremo terminal de un SOBP (*spread-out Bragg peak*). Este aumento, medible en RBE da como resultado una extensión del rango de efectividad del haz de unos mm^(30,31,32), lo que debe considerarse en la planificación del tratamiento, particularmente en las planificaciones cercanas a estructuras críticas.

Técnicas de aplicación de la protonterapia

Los haces empleados en protonterapia usan energías entre 60 y 300 MeV⁽²⁵⁾, en función de la profundidad (a mayor energía, mayor profundidad de tratamiento). Para acelerar los protones hasta estas energías se emplean dos tipos de aceleradores de partículas (ambos de trayectoria circular): el ciclotrón y el sincrotrón. El ciclotrón puede acelerar protones y también puede generar haces de neutrones, tiene la ventaja de ser compacto y la tecnología que se emplea es más sencilla que la del sincrotrón. Los

centros de terapia solo con protones o neutrones suelen estar equipados con ciclotrones. En los centros de terapia con protones y distintos iones ligeros se suelen usar sincrotrones, ya que se necesitan energías considerablemente superiores para acelerarlos. A la salida del acelerador, las partículas son dirigidas hasta el paciente por sistemas de haces de dirección fija o móvil^(33,34,35,36).

El haz de protones debe ser conformado al volumen tumoral, para ello, y de manera general, se recurre a dos sistemas, uno más antiguo: el sistema pasivo o de dispersión pasiva (PSPT *passively scattered proton therapy* o *scattering*)⁽³⁷⁾, que emplea diferentes elementos: modulador o rueda de modulación, filtro dispersor, colimador y un compensador fabricado a medida de cada localización (figura 4). El objetivo de los dispositivos acoplados en el sistema PSPT es modular el haz de protones de un valor fijo de energía para obtener un SOBP conformado al área de tratamiento.

El segundo sistema, más actual, es el denominado Scanning, sistema activo o PBS (del inglés *Pencil Beam Scanner*), en el que los protones son dirigidos magnéticamente sobre la zona de tratamiento. En los PBS no son necesarios los colimadores, compensadores y moduladores del haz del sistema pasivo, sino que la distribución de los protones se produce directamente sobre el paciente modulando de forma individual cada haz.

La variación de energía se puede llevar a cabo mediante cambio de energía en el acelerador cuando se usa un sincrotrón, cambios de energía realizados con un sistema de selección de energía cuando se usa un ciclotrón o cualquiera de los métodos anteriores más los absorbentes de energía en la boquilla de tratamiento. La intensidad de cada haz se calcula previamente para los volúmenes precisos de tejido que serán irradiados (vóxeles). Estos vóxeles son definidos mediante capas organizadas en matrices de puntos dentro del volumen de tratamiento. Al completar una capa, la energía cambia a la siguiente en la secuencia (figura 5).

Debido a su capacidad para controlar las energías e intensidades de los protones, el proceso produce distribuciones de dosis que, en general, son muy superiores no solo a las correspondientes técnicas basadas en fotones (es decir, radioterapia o IMRT con modulación de intensidad) sino también a PSPT.

Existen diferentes técnicas para optimizar la dosis, la SFUD (del inglés, *Single Field Uniform Dose*) optimiza la fluencia de cada punto (spot) individualmente y, en consecuencia, la dosis se deposita de forma homogénea por cada haz; en cambio, la IMPT (del inglés *Intensity Modulated Proton Therapy*) permite el uso de haces (spots) de protones heterogéneos (de diferentes energías) lo que permite obtener altos gradientes de dosis. La SFUD es más estable ante las incertidumbres producidas por la anatomía del paciente, las

heterogeneidades de los tejidos y a los errores de configuración, mientras que la IMPT se adapta mejor a zonas anatómicas complejas⁽¹⁷⁾. El desafío fundamental para la terapia de protones utilizando técnicas de escaneo es desarrollar métodos para reducir o eliminar las incertidumbres del tratamiento causadas por errores de rango o movimientos del objetivo. Los errores debidos al movimiento del objetivo durante la administración de los campos de tratamiento suponen un problema, en particular, para el tratamiento de tumores de pulmón.

Uso clínico de la protonterapia y perspectivas

Los resultados obtenidos al comparar planificaciones de tratamiento con fotones y protones proporcionaron pruebas sólidas de la posibilidad de que los haces de protones administren distribuciones de dosis que podrían mejorar los resultados clínicos.

Efectivamente, la dosis integral más baja (en los planes de tratamiento de protones fue de dos a tres veces menor que la dosis integral en los planes de fotones), y el gradiente de dosis más pronunciado de la terapia de protones, la convierten en una herramienta deseable en muchas situaciones clínicas^(38,39,40). A esta situación se han ido añadiendo una serie de avances tecnológicos, económicos y clínicos que en los últimos años han contribuido a despertar gran interés en la terapia con protones en todo el mundo. Sin embargo, distintas revisiones de la literatura han mostrado resultados desiguales en cuanto a las posibles ventajas de la terapia con protones en relación a la terapia con fotones^{13, 34, 35, 41}. Estos resultados poco concluyentes, en muchos casos, se relacionan con el número de centros (históricamente bajo), capaces hasta ahora, de administrar terapia con protones, con las dificultades de llevar a cabo ensayos clínicos que comparen protones con fotones, así como con los diferentes criterios de

evaluación utilizados en los estudios de revisión ⁽²⁾.

El Informe de evaluación de tecnología sanitaria publicado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad sobre protonterapia en el tratamiento del cáncer ⁽³⁴⁾ revisó la evidencia científica publicada sobre efectividad, indicaciones, seguridad y relación coste-efectividad de la protonterapia en el tratamiento del cáncer de diversas localizaciones, concluyendo que la terapia con protones proporcionaba mejores resultados generales en el tratamiento de meduloblastoma, mientras que sólo mejoraba en alguno de los aspectos analizados el tratamiento de algunos tumores pediátricos del sistema nervioso central (eficacia, efectividad y seguridad), los tumores de la base del cráneo (eficacia y efectividad) y el melanoma uveal (eficacia, efectividad y seguridad). Para el resto de los tumores estudiados en esta revisión la protonterapia no demostró ser un tratamiento más eficaz, coste-efectivo y seguro que la terapia con fotones.

Otras instituciones como la ASTRO ⁽²⁵⁾ apoyan en uso de la terapia con protones en los casos en los que la radioterapia basada en fotones no se puede administrar de manera adecuada y suponga un riesgo para el tejido normal circundante, tales casos incluyen situaciones en las que el volumen objetivo está cerca de una o más estructuras críticas, exista riesgo de toxicidad o se haya producido irradiación previa de la misma área o áreas adyacentes. En cualquier caso, antes de aplicar las técnicas de protonterapia se requiere una comprensión exhaustiva de los beneficios y consecuencias, justificando su uso en: tumores oculares (incluyendo melanomas intraoculares), tumores próximos o ubicados en la base del cráneo (incluidos cordomas, condrosarcomas), tumores primarios o metastásicos de la columna vertebral donde la tolerancia de la médula espinal se puede exceder con la radioterapia convencional o donde la

médula espinal ha sido irradiada previamente, cáncer hepatocelular, tumores sólidos primarios o benignos en niños tratados con intención curativa y tratamiento paliativo ocasional de tumores infantiles cuando se aplica al menos una de las situaciones mencionadas al comienzo del párrafo.

Por otro lado, existen recomendaciones para el uso de terapia con protones en diferentes localizaciones: sistema nervioso central, cabeza y cuello, pecho y pulmón, abdomen-páncreas, abdomen-hígado y próstata, que deben evaluarse en cada caso particular, sin embargo, aún no hay indicios suficientemente sólidos de que la protonterapia sea superior a los tratamientos basados en fotones para cada una de ellas ⁽¹³⁾.

El consenso general es que existe la necesidad de realizar ensayos aleatorios y recopilar mayor cantidad de datos y resultados multiinstitucionales para demostrar inequívocamente la ventaja de los protones. A la vista de los resultados, hay razones para ser optimistas sobre las posibles aplicaciones y desarrollo de la terapia de protones, especialmente a medida que se avance en las técnicas de administración y planificación, y la investigación prospectiva que se está realizando en los centros de todo el mundo. Sin ir más lejos, el pasado febrero ⁽⁴²⁾ publicaron los resultados del tratamiento con protones en neuroblastoma pediátrico de alto riesgo (datos de 2010 hasta 2015) donde se muestran unos resultados excelentes (82% de los pacientes vivos y el 97% sin recidiva del sitio primario, ni toxicidad renal o hepática a largo plazo), por lo que ya se dispone de una evidencia más de la efectividad de este tratamiento para esta población de pacientes.

Conclusiones

La terapia de protones se encuentra en un momento de transición, impulsada a un ritmo notable por la evolución tecnológica, en muchos casos por delante de los ensayos clínicos. Sin duda, durante la próxima década, se harán importantes avances en la administración del tratamiento, la planificación y los sistemas de garantía de calidad que mejorarán la eficacia, la utilidad en diferentes tumores y la precisión de la terapia con protones, aportando nuevas evidencias clínicas de su efectividad. También se espera que el coste de la tecnología disminuya, lo que hará que la terapia de protones sea más competitiva en con la terapia de fotones.

Los tratamientos IMPT estarán disponibles para su uso rutinario en un número cada vez mayor de instalaciones, y se desarrollarán métodos para mejorar la precisión de esta modalidad de tratamiento. Con la disponibilidad de técnicas avanzadas de IMPT, puede ser posible cuantificar los beneficios clínicos obtenidos de la terapia de protones optimizada y comparar los resultados clínicos de fotones y protones utilizando las mejores distribuciones de dosis para ambas modalidades. Será necesario desarrollar métodos para hacer que los cálculos dosimétricos de la terapia con protones sean más precisos y verificables en la administración de los tratamientos. No tiene sentido comparar los tratamientos de protones con los de fotones, a menos que podamos demostrar que las distribuciones de dosis superiores de los planes de tratamiento con protones se pueden administrar a los pacientes.

El progreso ahora se dirige al desarrollo de sistemas de terapia de protones más pequeños y baratos. Casi todos los proveedores de terapia de protones ya tienen, o están desarrollando, un sistema compacto (sala de tratamiento). Además de la terapia de protones, también hay un interés creciente hacia la terapia de carbono, con el surgimiento de varios

proyectos en algunas regiones del mundo, lo que deja clara la postura a favor de que estas formas de tratamiento se conviertan en parte real de la radioterapia del presente.

Bibliografía:

1. National Cancer Institute [internet]. [citado 20 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam>
2. Skowronek J. Current status of brachytherapy in cancer treatment – short overview. *J Contemp Brachytherapy* [Internet]. 2017 [citado 20 de abril de 2019];9(6):581-9. Disponible en: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/icb.2017.72607>
3. Mohan R, Grosshans D. Proton therapy – Present and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* [Internet]. enero de 2017 [citado 20 de abril de 2019];109:26-44. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X16303192>
4. Connell PP, Hellman S. Advances in Radiotherapy and Implications for the Next Century: A Historical Perspective. *Cancer Research* [Internet]. 15 de enero de 2009 [citado 20 de abril de 2019];69(2):383-92. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/0008-5472.CAN-07-6871>
5. Smith AR. Vision 20/20: Proton therapy: Proton Therapy. *Med Phys* [Internet]. 26 de enero de 2009 [citado 20 de abril de 2019];36(2):556-68. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.3058485>
6. Goethals PE, Zimmermann R. Proton Therapy. *World Market Report & Directory* [Internet]. MEDraysintell; 2018 Edition. Report No.: sexta. Disponible en: <http://www.medraysintell.com/resources/Proton%20Therapy%20Market%20Report%20and%20Directory%202018%20-%20Presentation.pdf>
7. Wilson RR. Radiological Use of Fast Protons. *Radiol* [Internet]. noviembre de 1946 [citado 20 de abril de 2019];47(5):487-91. Disponible en: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/47.5.487>

8. Raju MR. Particle Radiotherapy: Historical Developments and Current Status. *Radiat Res* [Internet]. abril de 1996 [citado 20 de abril de 2019];145(4):391. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/3579061?origin=crossref>
9. Slater JM, Archambeau JO, Miller DW, Notarus MI, Preston W, Slater JD. The proton treatment center at Loma Linda University Medical Center: Rationale for and description of its development. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. enero de 1992 [citado 20 de abril de 2019];22(2):383-9. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(92\)90058-P/pdf](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(92)90058-P/pdf)
10. Hendee WR. *Medical radiation physics*. 1st ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1970. 599 p.
11. Mitin T, Zietman AL. Promise and Pitfalls of Heavy-Particle Therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de septiembre de 2014 [citado 20 de abril de 2019];32(26):2855-63. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.55.1945>
12. McDonald MW, Fitzek MM. Proton Therapy. *Curr Probl Cancer* [Internet]. julio de 2010 [citado 20 de abril de 2019];34(4):257-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0147027210000528>
13. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* [Internet]. abril de 2012 [citado 20 de abril de 2019];103(1):8-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814012000588>
14. Moteabbed M, Yock TI, Paganetti H. The risk of radiation-induced second cancers in the high to medium dose region: a comparison between passive and scanned proton therapy, IMRT and VMAT for pediatric patients with brain tumors. *Phys Medicina Biol* [Internet]. 21 de junio de 2014 [citado 20 de abril de 2019];59(12):2883-99. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=12/a=2883?key=crossref.77ef7c7cf799ca6dab487d2cba6fe29>
15. Doyen J, Falk AT, Floquet V, Héroult J, Hannoun-Lévi J-M. Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy. *Cancer Treat Rev* [Internet]. febrero de 2016 [citado 20 de abril de 2019];43:104-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26827698>
16. Wilkens JJ, Oelfke U. Optimization of radiobiological effects in intensity modulated proton therapy: Optimization of radiobiological effects in IMPT. *Med Phys* [Internet]. 25 de enero de 2005 [citado 20 de abril de 2019];32(2):455-65. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.1851925>
17. Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, Danhier S, Geffrelet J, Levy C, et al. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* [Internet]. febrero de 2018 [citado 20 de abril de 2019];63:19-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29197746>
18. Walsh S, Roelofs E, Kuess P, van Wijk Y, Vanneste B, Dekker A, et al. Towards a Clinical Decision Support System for External Beam Radiation Oncology Prostate Cancer Patients: Proton vs. Photon Radiotherapy? A Radiobiological Study of Robustness and Stability. *Cancer* [Internet]. 18 de febrero de 2018 [citado 20 de abril de 2019];10(2):55. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2072-6694/10/2/55>
19. Andreo P. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. *Phys Medicina Biol* [Internet]. 7 de junio de 2009 [citado 20 de abril de 2019];54(11):N205-15. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0031-9155/54/i=11/a=N01?key=crossref.967f2baf8d248d77f75635ea3ed774fc>
20. Khan FM. *The physics of radiation therapy*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. 1 p.
21. Liu HH, Balter P, Tutt T, Choi B, Zhang J, Wang C, et al. Assessing Respiration-Induced Tumor Motion and Internal Target Volume Using Four-Dimensional Computed Tomography for Radiotherapy of Lung Cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. junio de 2007 [citado 20 de abril de 2019];68(2):531-40. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398035>
22. Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, He T, Pelizzari CA, Fontenla E, et al. Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. diciembre de 1995 [citado 20 de abril de 2019];33(5):1321-9. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(95\)00225-1/pdf](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(95)00225-1/pdf)
 23. Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix Regression and Motion During the Course of External Beam Chemoradiation for Cervical Cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. enero de 2009 [citado 21 de abril de 2019];73(1):235-41. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301608006500>
 24. Paganetti H. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys Medicina Biol* [Internet]. 7 de junio de 2012 [citado 21 de abril de 2019];57(11):R99-117. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=11/a=R99?key=crossref.4b6c83cb5125b4a360ead936994fceb4>
 25. ASTRO, ACR. ACR–ASTRO Practice parameter for the performance of proton beam-radiation therapy [Internet]. Report No.: Revised 2018. Disponible en: <https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Patient%20Care%20and%20Research/PDFs/Proton-Therapy-RO.pdf>
 26. Park PC, Zhu XR, Lee AK, Sahoo N, Melancon AD, Zhang L, et al. A Beam-Specific Planning Target Volume (PTV) Design for Proton Therapy to Account for Setup and Range Uncertainties. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. febrero de 2012 [citado 21 de abril de 2019];82(2):e329-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703781>
 27. Park PC, Cheung JP, Zhu XR, Lee AK, Sahoo N, Tucker SL, et al. Statistical Assessment of Proton Treatment Plans Under Setup and Range Uncertainties. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. agosto de 2013 [citado 21 de abril de 2019];86(5):1007-13. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613004331>
 28. Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys Medicina Biol* [Internet]. 21 de noviembre de 2014 [citado 21 de abril de 2019];59(22):R419-72. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0031-9155/59/i=22/a=R419?key=crossref.65e4182cbde19f19bc18ee5fba783bef>
 29. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* [Internet]. junio de 2002 [citado 21 de abril de 2019];53(2):407-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023146>
 30. Robertson J, Williams J, Schmidt A, Little J, Flynn D. Radiobiological Studies of a High-Energy Modulated Proton Beam Utilizing Cultured Mammalian Cells. *Cancer* [Internet]. 1975;35:1664-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1097-0142%28197506%2935%3A6%3C1664%3A%3AAID-CNCR2820350628%3E3.0.CO%3B2-%23>
 31. Wouters BG, Lam GKY, Oelfke U, Gardey K, Durand RE, Skarsgard LD. Measurements of Relative Biological Effectiveness of the 70 MeV Proton Beam at TRIUMF Using Chinese Hamster V79 Cells and the High-Precision Cell Sorter Assay. *Radiat Res* [Internet]. agosto de 1996 [citado 21 de abril de 2019];146(2):159. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/3579588?origin=crossref>
 32. Paganetti H, Goitein M. Radiobiological significance of beamline dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *Med Phys* [Internet]. mayo de 2000 [citado 21 de abril de 2019];27(5):1119-26. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1118/1.598977>
 33. Herranz JL, Herraiz E, Vicente S, España J, Cal-Gonzalez JL, Udías JM. Hadronterapia. En: *I Encuentro Complutense para la Divulgación en Física Nuclear y de Partículas* [Internet]. gfn; 2008. Disponible en: <http://nuclear.fis.ucm.es/CDTEAM/articulo/s%20pdf/PDF%20PUBLICACIONES%20IMA>

- [GEN%20MEDICA/HADRONTERAPIA-herranz-2008.pdf](#)
34. Grau M. La Protonterapia en el tratamiento del cáncer. Actualización [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad; 2018. Disponible en: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2018/protonterapia_cancer_actualizacion_red_aquas2018es.pdf
 35. Paganetti, Bortfeld T. New technologies in radiation oncology, chapter proton beam radiotherapy: the state of the art. Proton Beam Radiotherapy [Internet]. 2005; Disponible en: <https://www.aapm.org/meetings/05am/pdf/18-4016-65735-22.pdf>
 36. Chu WT, Ludewigt BA, Renner TR. Instrumentation for treatment of cancer using proton and light-ion beams. Review of Scientific Instruments [Internet]. agosto de 1993 [citado 21 de abril de 2019];64(8):2055-122. Disponible en: <http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.1143946>
 37. Mohan R, Mahajan A, Minsky BD. New strategies in radiation therapy: exploiting the full potential of protons. *Clin Cancer Res.* [internet] diciembre de 2013 [citado 21 de abril de 2019];19(23):6338-6343. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4547528/>
 38. Mitin T, Zietman AL. Promise and Pitfalls of Heavy-Particle Therapy. *J Clin Oncol.* 10 de septiembre de 2014;32(26):2855-63.
 39. Flynn RT, Barbee DL, Mackie TR, Jeraj R. Comparison of intensity modulated x-ray therapy and intensity modulated proton therapy for selective subvolume boosting: a phantom study. *Phys Medicina Biol* [Internet]. 21 de octubre de 2007 [citado 21 de abril de 2019];52(20):6073-91. Disponible en: <http://stacks.iop.org/0031-9155/52/i=20/a=001?key=crossref.54e4e8c93c60be34b7bf326365bb1154>
 40. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* [Internet]. mayo de 2007;83(2):123-32. Disponible en: [https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140\(07\)00093-X/fulltext](https://www.thegreenjournal.com/article/S0167-8140(07)00093-X/fulltext)
 41. Brada M, Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D. Proton Therapy in Clinical Practice: Current Clinical Evidence. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de marzo de 2007 [citado 21 de abril de 2019];25(8):965-70. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.10.0131>
 42. Hill-Kayser, Christine E. et al. Outcomes After Proton Therapy for Treatment of Pediatric High-Risk Neuroblastoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics* [Internet]. 7 de febrero de 2019 [citado 26 de abril de 2019]. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(19\)30190-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(19)30190-7/fulltext)

