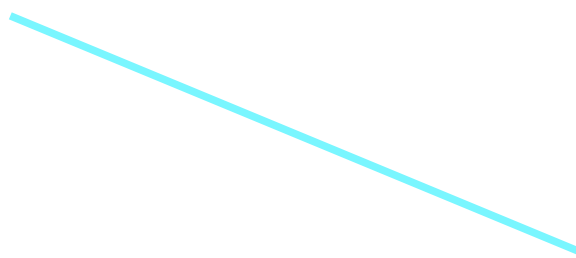




**RECOMENDACIONES**  
DE LA SEOR PARA LA  
**PROTONTERAPIA**  
— EN ESPAÑA —

**SEOR**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA



# PARTICIPANTES

**Sonia García** (Córdoba)

**Patricia Cabrera** (Sevilla)

**Ismael Herruzo** (Málaga)

**Raúl Matute** (Madrid)

**Javier Aristu** (Pamplona)

**Felipe A. Calvo** (Madrid)

**Diego Azcona** (Madrid)

**Mª José Ortiz** (Sevilla)

**Eloísa Bayo** (Sevilla)

**Jordi Giralt** (Barcelona)

[Editor](#)

**Marta LLoret** (Las Palmas)

[Editora](#)

**Carlos Ferrer** (Castellón)

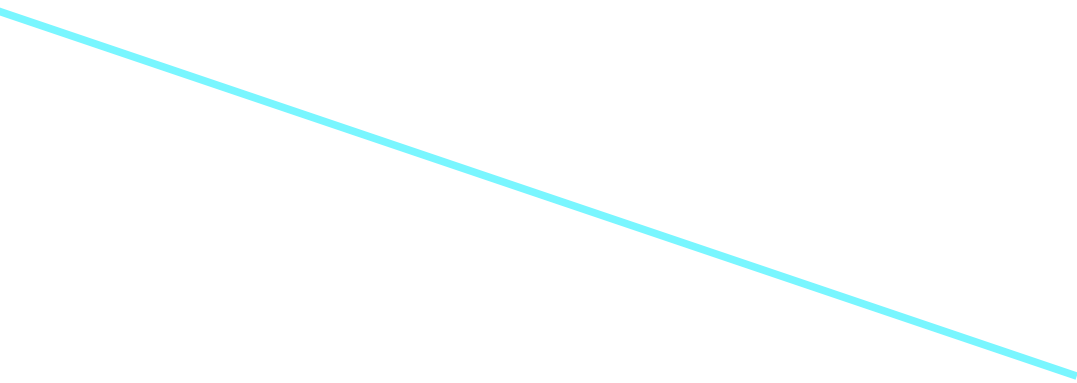
[Editor](#)

**Alejandro Mazal** (Institut Curie, Paris. Francia)

[Revisor Externo](#)

**Carmen Ares** (MAASTRO clinic, Maastricht. Holanda)

[Revisora Externa](#)



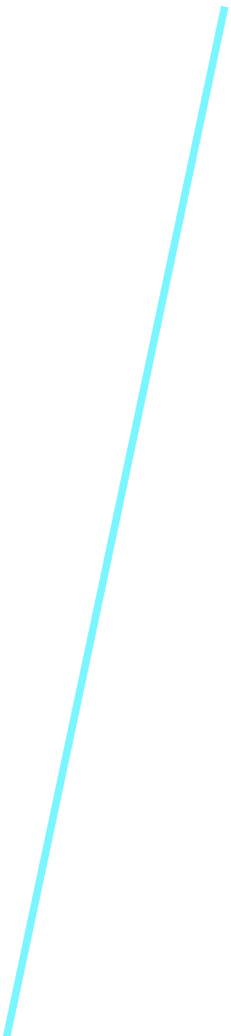
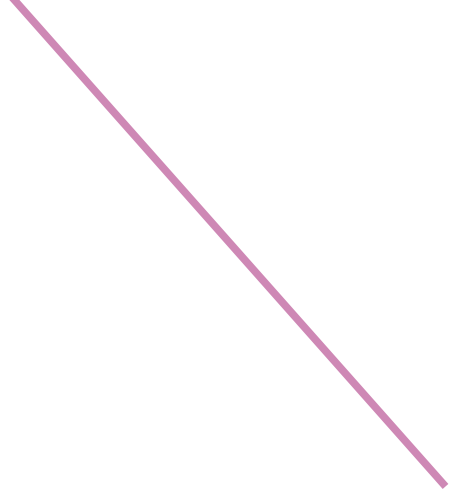
# PRÓLOGO

El presente documento viene a llenar un espacio huérfano en nuestro medio que es la ausencia de un documento donde se recojan las recomendaciones e indicaciones para el uso de protones en España; espacio que no ha sido cubierto por las administraciones Sanitarias Central o Autonómicas pese a que en España se remiten un buen número de pacientes a tratamientos a centros fuera de nuestras fronteras todos los años.

Ante esta situación la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) ha asumido su responsabilidad, como Sociedad Científica que representa a los Oncólogos Radioterápicos Españoles y ha creado un documento colaborativo, que se revisará y actualizará periódicamente, generado por expertos Españoles en el uso terapéutico de las radiaciones ionizantes y que ha contado además, con la inestimable supervisión de 2 expertos de lengua española que trabajan en prestigiosos centros Europeos, como el Instituto Curie en París (Dr. A. Mazal) y Maastrich en Holanda (Dra. Ares).

Desde aquí agradecer a ellos y a todos los especialistas que han colaborado en la redacción del documento en nombre de SEOR y de todos los pacientes que se beneficiarán en el futuro, del indudable avance en la mejora del índice terapéutico y reducción de toxicidad, que va a representar el conocimiento y difusión de las indicaciones terapéuticas de la Protonterapia.

**Carlos Ferrer Albiach**  
*Presidente de SEOR*



## Qué es la protonterapia?

La protonterapia es una modalidad especial de radioterapia que utiliza partículas pesadas (protones) en lugar de rayos X o electrones. Estas partículas destacan por su característica distribución de dosis en los tejidos que atraviesan, siendo la deposición de la dosis muy baja tras la entrada del haz de protones, administrando el máximo de dosis antes de la detención del haz.

## Cuáles son sus beneficios?

La protonterapia permite una liberación más localizada de la radiación, lo que comporta una mejor distribución de la dosis y una menor irradiación del tejido sano circundante.

Los beneficios son la disminución de efectos adversos tardíos en los órganos y tejidos que rodean al tumor y la reducción del riesgo de desarrollar segundos tumores. Esto adquiere especial relevancia en los largos supervivientes, especialmente en la población pediátrica.

Debido a la dosis limitada a los tejidos sanos peritumorales, se puede realizar una escalada de dosis siendo posible mejorar el control de tumores resistentes a la radiación.

## Indicaciones

Se realiza una adaptación de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), basadas en 4 principios (tumores cerca de estructuras críticas, a irradiar en forma homogénea, reduciendo la dosis integral o en casos de reirradiación). Se justifica el uso de protones en las siguientes situaciones clínicas:

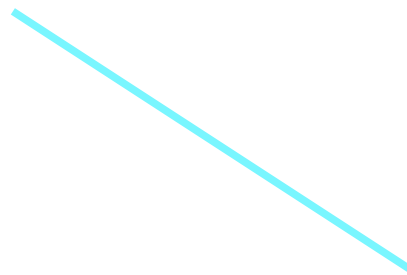
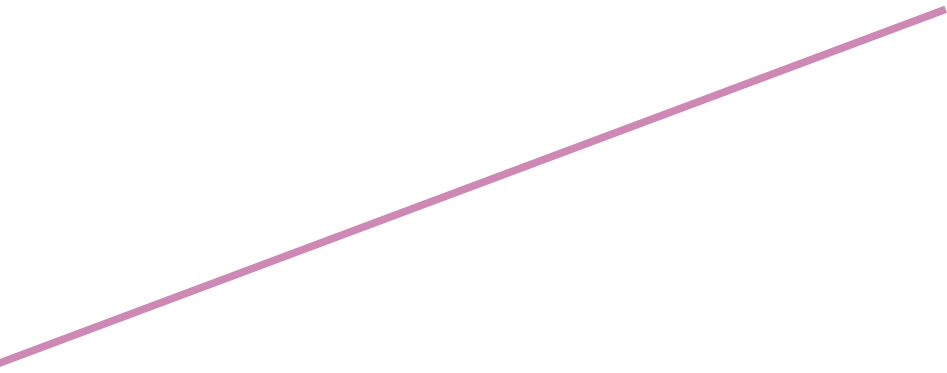
1. Tumores oculares, incluyendo melanomas oculares.
2. Tumores próximos o en la base del cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas.
3. Tumores primarios o metastásicos en la médula espinal/columna vertebral.
4. Tumores en población pediátrica, fundamentalmente los localizados en SNC y/o próximos a órganos de riesgo (médula, corazón, pulmones).
5. Pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
6. Reirradiación en casos seleccionados.

Para otras localizaciones clínicas se sugiere que se genere evidencia sobre su beneficio real

## Necesidades en España

Se estima que las necesidades de protonterapia para España se situarán a corto plazo en el 2% de los pacientes de cáncer y a medio plazo en el 11% de pacientes. Esto abarcaría desde la situación más restrictiva solo con las indicaciones consideradas estándar, 725 pacientes/año, hasta incluir todas las posibles indicaciones con un total aproximado de 17000 pacientes/año.

Esto se traduce en el momento actual en la necesidad en España de tres salas de radioterapia, como comienzo de la actividad, que se podrían ir ampliando progresivamente.





# ÍNDICE

<b>1. PROTONTERAPIA: CONCEPTOS BÁSICOS</b> .....	<b>8</b>
1.1 Introducción .....	<b>8</b>
1.2 Concepto .....	<b>8</b>
<b>2. ASPECTOS TECNOLÓGICOS</b> .....	<b>10</b>
2.1 Introducción .....	<b>10</b>
2.2 Descripción de la técnica .....	<b>10</b>
<b>3. VENTAJAS DEL TRATAMIENTO CON PROTONES</b> .....	<b>14</b>
3.1. Ventajas dosimétricas .....	<b>14</b>
3.2. Ventajas radiobiológicas .....	<b>16</b>
<b>4. EVIDENCIA CIENTÍFICA</b> .....	<b>18</b>
4.1. Tratamiento consolidado con protones .....	<b>18</b>
4.2. Resultados en modelos clínicos mejorables .....	<b>25</b>
<b>5. INDICACIONES</b> .....	<b>30</b>
5.1. Revisión de guías .....	<b>30</b>
5.2. Recomendaciones guía ASTRO .....	<b>31</b>
5.3. Metodologías de selección de pacientes .....	<b>33</b>
5.4 Indicaciones SEOR .....	<b>34</b>
<b>6. NECESIDADES EN ESPAÑA</b> .....	<b>35</b>
<b>7. CONSIDERACIONES</b> .....	<b>39</b>
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	<b>40</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>41</b>

# 1. PROTONTERAPIA: CONCEPTOS BÁSICOS

## 1.1 Introducción

La radioterapia es una de las estrategias fundamentales en el tratamiento locorregional del cáncer que tiene como objetivo curar o paliar la enfermedad, minimizando la toxicidad en los tejidos sanos. Se basa en la utilización de radiaciones ionizantes y su interacción con las células.

En la radioterapia “clásica” se utilizan esencialmente fotones (producidos por la desintegración natural de radioelementos, como el cesio o el cobalto, o a partir de rayos X producidos por los aceleradores lineales o por los aparatos de ortovoltaje) y electrones (producidos también por aceleradores lineales o por radioelementos como el fósforo 32). Bajo el término “hadronterapia” se engloban los tratamientos efectuados con protones o neutrones, que son los que forman el núcleo atómico, y también los tratamientos con “iones ligeros” (helio, oxígeno y carbono) o con “iones pesados” (neón y argón) (1, 2).

La historia de la hadronterapia se remonta a 1946 cuando el físico estadounidense Robert Wilson propuso el uso de protones para la terapia del cáncer. Hasta entonces se utilizaban exclusivamente para la investigación. Los primeros tratamientos se realizan en 1954 en el Lawrence Berkeley Laboratory (California) y en 1957 en Uppsala (Suecia), extendiéndose su utilización progresivamente aunque de manera bastante discreta, entre otras razones por estar disponible en un número limitado de centros. En los años posteriores comienzan a aparecer algunas publicaciones que demuestran que **la terapia con haces de protones puede alcanzar porcentajes de curación superiores a las de la terapia tradicional en tumores localizados en zonas inaccesibles a la cirugía y rodeadas de tejidos vitales**. En estos tratamientos, los haces se distribuyen sobre el tumor usando sistemas de distribución pasivos, formados por dispersores, moduladores de energía y filtros.

La situación de la hadronterapia cambia drásticamente a partir de los años 90' con las investigaciones realizadas en centros como Boston y Loma Linda (USA) y el GSI, Darmstadt (Alemania) y CHIBA (Japón) con iones de carbono, junto con las realizadas previamente en Berkeley. Nuevos aceleradores (ciclotrones, sincrotrones, sincrociclotrones,...), el desarrollo de sistemas de distribución activa de los haces y la “miniaturización” de las instalaciones permiten actualmente obtener una modulación de la dosis sobre todo el volumen del tumor y que este tratamiento sea accesible a un mayor número de pacientes.

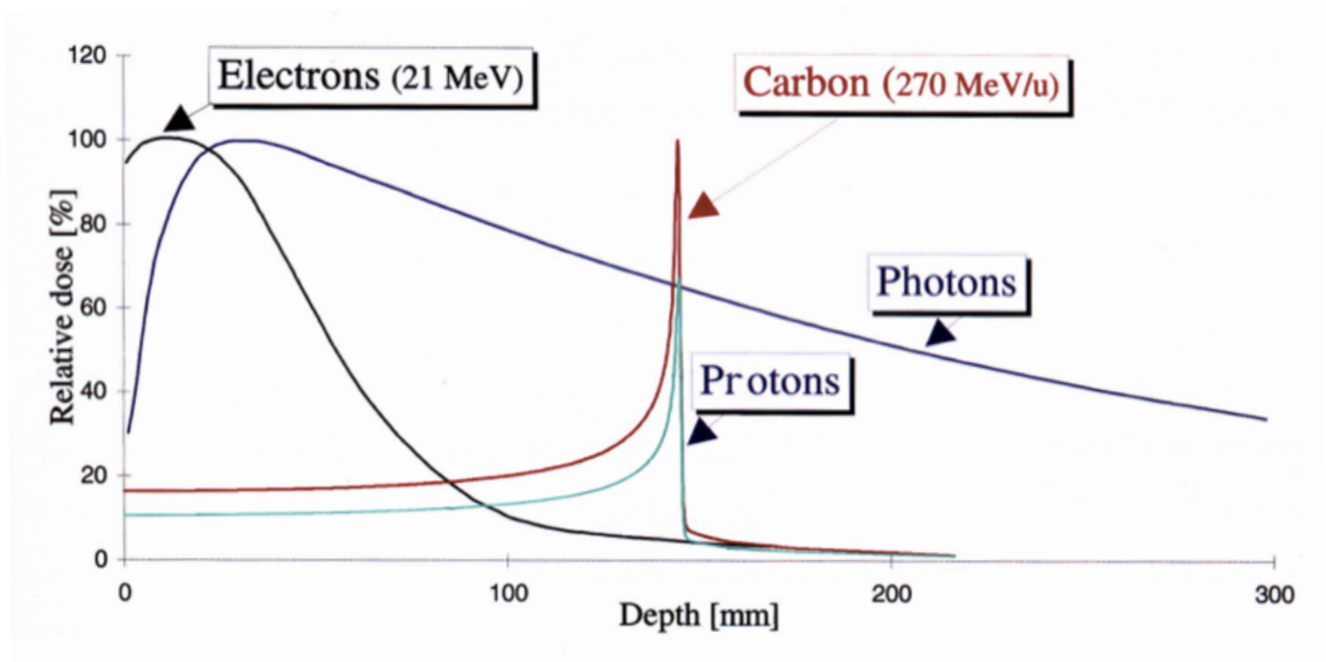
Se trata por tanto de un tratamiento innovador y con múltiples ventajas que está siendo posible gracias al desarrollo tecnológico.

En los últimos años, los gobiernos están proponiendo numerosos proyectos para la construcción de centros especializados y empresas privadas han empezado a invertir en este prometedor mercado emergente.

## 1.2 Concepto

La protonterapia (PRT) es una modalidad especial de radioterapia que utiliza partículas pesadas (protones) en lugar de rayos X. Estas partículas destacan sobre todo por su característica distribución de dosis en los tejidos que atraviesan. Al tratarse de partículas con carga y masa, la curva de deposición de dosis es muy distinta de la de un haz de fotones. Los protones pierden su energía fundamentalmente por interacciones electromagnéticas en su trayectoria al atravesar los tejidos, aunque una pequeña fracción se transfiere a través de colisiones nucleares (aproximadamente 1% por cm en los tejidos). La transferencia energética por unidad de longitud es relativamente pequeña y más o menos constante, hasta que se alcanza el rango o alcance del protón (que a su vez depende de la energía con la que se aceleró) donde pierde toda la energía restante en una distancia muy corta. El resultado de este proceso

es un gran aumento de la dosis absorbida a una cierta profundidad. Después las partículas se detienen produciéndose una rápida caída de la dosis, determinando lo que se conoce como el “pico de Bragg” (figura 1). Esta característica permite determinar y producir la energía del haz de protones necesaria para penetrar a la profundidad requerida para el tratamiento (efecto balístico) (3). El tratamiento con protones va a permitir por tanto una liberación más localizada de la radiación. Esto comporta una mejor distribución potencial de la dosis de radiación en el tejido tumoral y una mayor preservación del tejido sano circundante que la radioterapia convencional con fotones o electrones, en particular en volúmenes importantes de dosis medias y bajas que son las que determinan la “dosis integral”. Esta característica permitiría, en teoría, aplicar una mayor dosis de radiación sin aumentar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes y/o la aplicación de la misma dosis terapéutica con menor toxicidad o efectos adversos. Esta modalidad de tratamiento supone por tanto una mejora clínica potencial del tratamiento radioterápico, ya que por sus propiedades físicas presenta ventajas dosimétricas **para un cierto número de localizaciones clínicas en comparación con la irradiación con fotones.**



**Figura 1.** Curva de deposición de dosis de un haz de protones (pico de Bragg).  
 Extraído de: “Desayuno con fotones” A. Peralta sept. 2014.

El uso de la protonterapia ha aumentado significativamente durante la última década, siendo esto posible gracias al creciente número de centros que disponen de esta tecnología. Además, el desarrollo en los últimos años de instalaciones de menor volumen permite su incorporación en los hospitales donde también se dispone de tratamiento con fotones.

## 2. ASPECTOS TECNOLÓGICOS

### 2.1 Introducción

La protonterapia se desarrolló inicialmente empleando aceleradores diseñados para la investigación de física nuclear y de partículas (2, 3). La complejidad y coste de los aceleradores, los sistemas de transporte del haz y los sistemas de distribución de dosis existentes limitaban drásticamente el tratamiento con protones fundamentalmente por tres razones:

- **Razones técnicas:** Los haces de protones empleados estaban fijos en la dirección horizontal (algunas veces verticalmente). Esto suponía una desventaja importante frente a la radioterapia convencional en la que ya se irradiaba al paciente desde múltiples direcciones y sin movimiento del mismo. No se contaba con un sistema de rotación para la irradiación en el que el paciente permaneciese fijo en la misma posición. Como consecuencia, los movimientos del paciente entre la adquisición de imágenes y el tratamiento podían provocar desplazamientos de los órganos y estructuras, lo que podía suponer la irradiación del tejido sano. Además, las coordenadas relativas de los órganos eran distintas según que el paciente estuviese tumbado o sentado. Todos estos factores limitaban los tipos de tumores que podían ser irradiados. La principal ventaja de la irradiación con protones, dosis cero detrás del volumen que se desea irradiar, así como ajustar la dosis máxima en dicho volumen, se veía limitada por la incapacidad de girar la fuente de protones alrededor del paciente. Una segunda limitación importante era la falta de sistemas de imágenes de alta precisión y resolución para poder determinar el volumen diana y calcular la distribución de dosis con la precisión necesaria.
- **Razones geográficas:** El uso de aceleradores experimentales no especializados para el uso clínico resultaba poco accesible en razón del número limitado de centros, la falta de medicalización según estándares y la falta de la logística clínica del medio hospitalario. La necesidad de trasladar a los pacientes desde los hospitales a los centros donde se encontraban ubicados los aceleradores reducía tanto el número de pacientes tratados como el de clínicas capaces de participar en el proyecto.
- **Razones económicas:** Tanto en las primeras instalaciones en centros experimentales, como en las instalaciones clínicas iniciales, el costo del tratamiento era varias veces superior al de tratamientos convencionales, en particular por el costo de producción del haz y la logística asociada. La razón económica continúa siendo uno de los factores limitativos a su expansión.

### 2.2 Descripción de la técnica

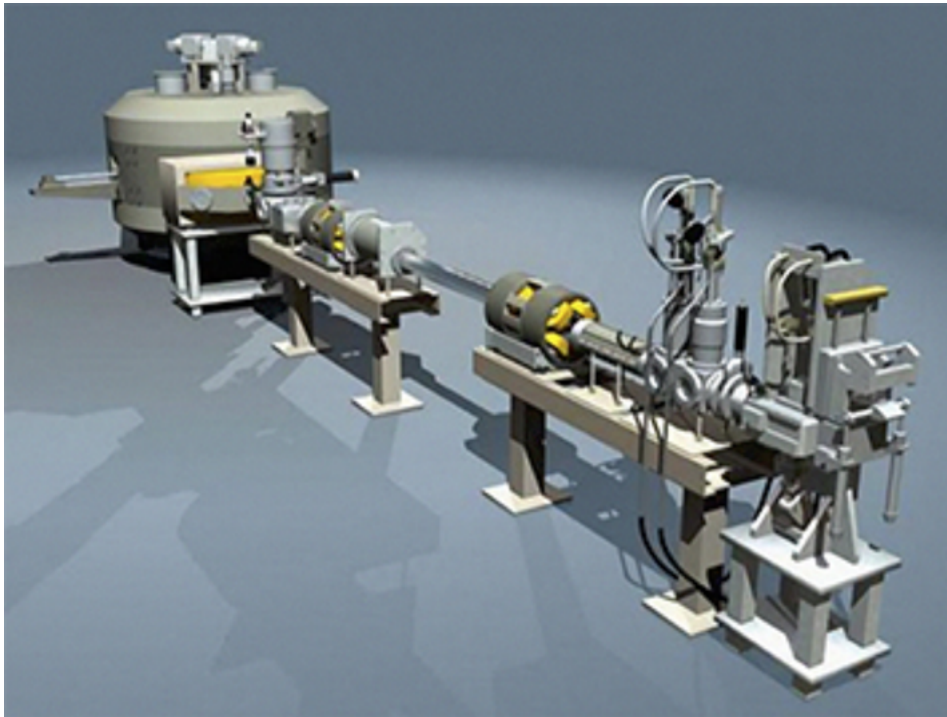
Los protones son partículas de masa elevada (1.836 veces la masa de un electrón) y de carga positiva. Pueden ser producidos en ciclotrones, sincrotrones o en sincrociclotrones, y se preparan aceleradores lineales para producirlos en el corto plazo. Un gas, el hidrógeno, es enviado sobre un arco eléctrico (inducción de plasma) para obtener protones y electrones. Utilizando un campo eléctrico, los electrones son captados por un ánodo y los protones son dirigidos en la dirección contraria para iniciar un proceso de aceleración con campos eléctricos sucesivos en el tiempo, y dirigidos en trayectorias circulares o espiraladas dentro de un campo magnético hasta obtener la energía deseada, extraerlos y transportarlos hacia la sala de tratamiento.

En protonterapia se han utilizado dos ventanas energéticas principalmente:

- Una energía de 70 MeV (recorrido de 3,5 cm en el agua), necesaria para el tratamiento de los tumores superficiales (por ejemplo oftálmicos).
- Una energía de 200 MeV (idealmente 235 MeV, que corresponde a un recorrido en el agua de 32 cm) requerida para el tratamiento de los tumores profundos.

En realidad, todas las energías intermedias son utilizadas para cubrir todas las profundidades necesarias en los tejidos. Estas diferencias energéticas pueden ser elegidas a partir de una energía máxima única de extracción y degradándola hasta obtener la energía deseada (como en un ciclotrón) o bien directamente del acelerador utilizando la energía variable de salida de los protones (como en el sincrotrón). Se han desarrollado por tanto dos grandes familias de aceleradores: los ciclotrones y los sincrotrones.

El ciclotrón (figura 2) además de acelerar protones también fue extensamente utilizado para la producción de haces de neutrones (por bombardeo de un blanco). Este acelerador presenta la ventaja de ser compacto, pero de alto peso.



**Figura 2.** Vista de artista de un ciclotrón y primera parte del transporte del haz.

Extraído de: Magallanes Hernández L., y Fernández Téllez A. Radioterapia con protones: la dosis precisa, ni más, ni menos. Elementos 99(2015) 3-9.

Por otra parte, el sincrotrón dispone de protones de energías variables, lo que elimina la necesidad de utilizar degradadores para cambiar la penetración o de incorporar moduladores para ensanchar el pico de Bragg... En los centros de terapia de distintos tipos de iones y protones el acelerador usual es un sincrotrón. Un ciclotrón de iones de carbono está en fase de desarrollo.

Actualmente las principales vías de desarrollo de la protonterapia son la reducción de costos, la generalización del brazo isocéntrico, la modulación de intensidad por protones, la reducción de incertidumbres en la penetración y la determinación de las localizaciones clínicas las mas adecuadas. Se realizan asimismo un gran número de estudios de radiobiología, micro-haces, alta intensidad y modificadores locales de la acción del haz como el uso de nano-partículas.

El brazo isocéntrico constituye una de las vías de desarrollo de la técnica con consecuencias clínicas evidentes. Ciertos centros disponen ya de esta tecnología. Se trata de enormes estructuras muy voluminosas (unas 100 toneladas de peso y 5-11 m de diámetro) pero que presentan grandes ventajas:

- La rotación de 180 o de 360 grados permite aumentar las puertas de entrada de los haces de radiación para disminuir la dosis recibida por los tejidos sanos sin efectuar rotaciones del paciente sobre su eje, manteniendo la posición en la que se adquirieron las imágenes.

- No requieren potencialmente el control de cada posicionamiento del paciente para cada haz de irradiación, ganando así tiempo y confort para el paciente, aumentando la calidad del tratamiento.
- Permiten extender las indicaciones para tratamientos con intención curativa, con el objetivo de aumentar la dosis para mejorar el control local y la supervivencia (carcinomas bronquiales localizados en pacientes inoperables, sarcomas retroperitoneales, carcinoma localizado de próstata) y/o disminuir la dosis recibida por los tejidos sanos (tumores pediátricos, meningiomas, etc.).

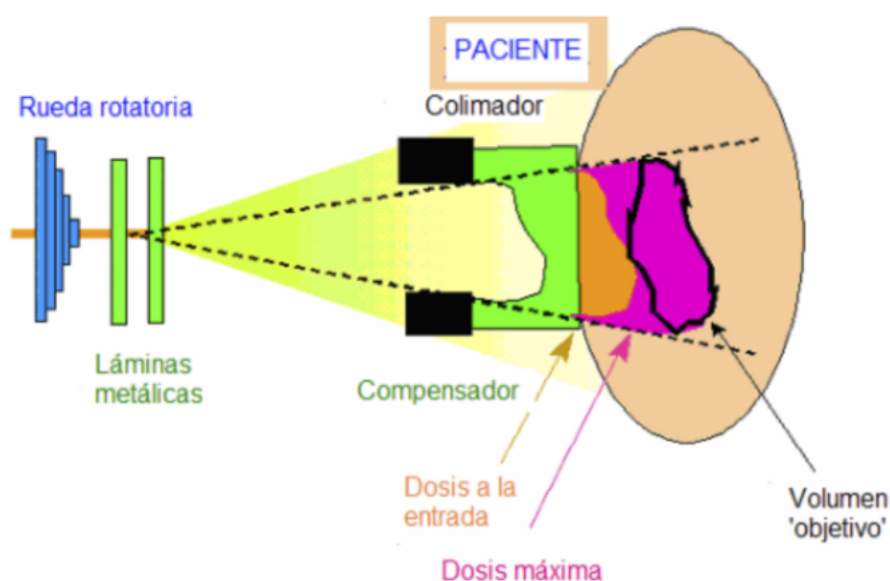
Así, para lograr una mayor flexibilidad en el tratamiento, el acelerador se acopla a un sistema de distribución del haz llamado 'gantry' o brazo isocéntrico que permite orientar los protones sobre el tumor desde cualquier ángulo como con la terapia por rayos X. En general, suministran una energía entre 200MeV y 250 MeV. Actualmente soluciones compactas ya disponibles en el mercado.

La *modulación de intensidad por protones (IMPT)* permite que las isodosis puedan ser conformadas en profundidad usando una superposición de haces inhomogéneos calculados con algoritmos de optimización automática, adecuándolas a la forma y los contornos del tumor en las tres dimensiones.

Las técnicas de aplicación de dosis pueden ser por sistemas de dispersión pasiva y dispersión activa:

**A. Sistemas de dispersión pasiva (passive scattering system):** En estos tratamientos el haz se distribuye sobre el volumen blanco utilizando los denominados *sistemas pasivos de dispersión* (figura 3) compuestos por dispersores, compensadores y colimadores.

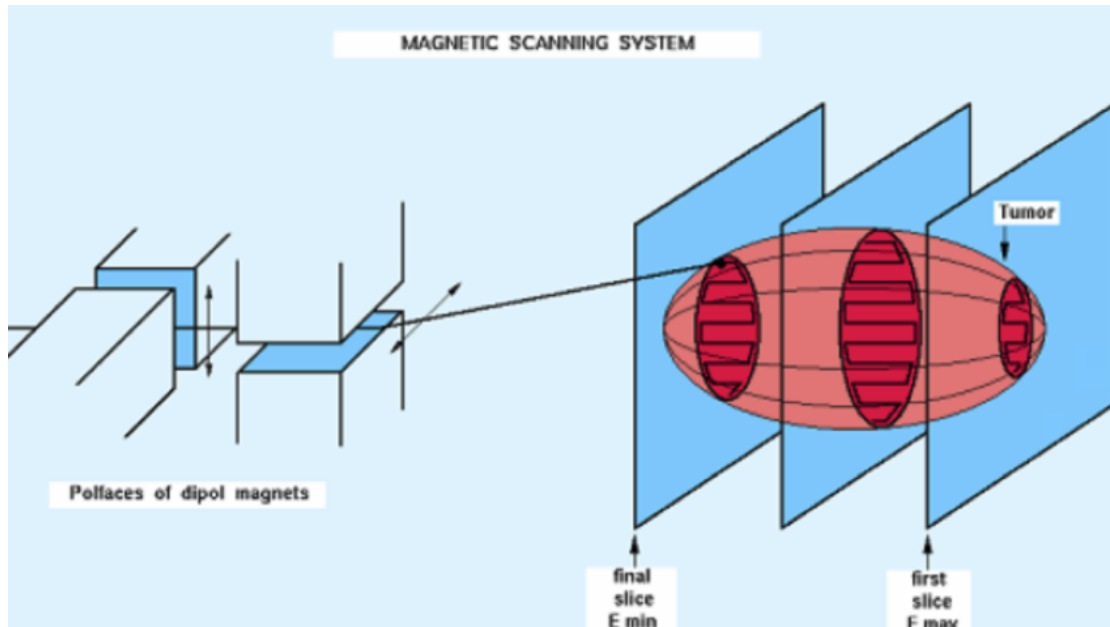
Para conseguir un flujo homogéneo en el ángulo sólido útil para el tratamiento se emplean combinaciones de láminas metálicas y plásticas ("difusores"). El ensanchamiento del pico de Bragg ("modulación en energía") se obtiene empleando una rueda rotatoria de espesor variable ("moduladores") o filtros llamados "ridge filters" que producen la modulación en profundidad del haz deseado. Para dar forma al haz se usan compensadores y colimadores. Mediante los "colimadores" se trata de limitar el campo de irradiación en la dirección lateral para abarcar sólo la región del tumor "vista por el haz". En general son de latón, cerrobend o acero inoxidable, no hubo gran difusión de colimadores multilaminas. La función del "compensador" es adaptar la profundidad de penetración de cada rayo del haz de forma que la máxima dosis se deposite sobre el tumor, empleando para ello distintos materiales absorbentes (cera, plásticos,...).



**Figura 3.** Esquema empleado en los sistemas de dispersión pasiva  
 Extraído de: E. Herranz. I Encuentro complutense para la divulgación en Física Nuclear y de partículas. 2008.

Todos estos dispositivos deben confeccionarse o elegirse individualmente para cada campo de irradiación de cada paciente.

Los sistemas de dispersión pasiva han sido empleados en todos los centros pioneros de protonterapia (y hadronterapia) y van disminuyendo progresivamente en beneficio de los sistemas activos.



**Figura 4.** El haz de partículas se dirige punto a punto sobre el tumor para cada energía de los iones empleando un sistema de desviación magnética (Técnica de 'spot scanning' o 'raster scan').

Extraído de: E. Herranz. I Encuentro complutense para la divulgación en Física Nuclear y de partículas. 2008.

**B. Sistemas de dispersión activa:** A partir de 1996 se empezó a desarrollar en el PSI (Paul Scherrer Institute, Villingen, Suiza) y posteriormente en 1997 en el GSI (Alemania), un nuevo 'sistema de dispersión activa' en el que los protones cargados eran guiados magnéticamente sobre la zona de tratamiento (figura 4).

En este caso el haz de partículas se distribuye directamente sobre el paciente con campos magnéticos (usando bobinas llamadas "dipolos" para desviar y "cuadrupolos" para focalizar). Para la modulación longitudinal, se varía dinámicamente el rango del haz y lateralmente el haz es escaneado mediante imanes que lo desvían. Así se puede conseguir una alta conformidad de la irradiación, adaptando la modulación de cada haz, reduciendo la producción de neutrones y permitiendo optimizaciones por cálculos informáticos.

Existen dos modos de escaneo, el continuo y el intermitente. En ambos, hasta el momento, se divide el objetivo en láminas de energía constante. Dentro de cada lámina se definen pequeños volúmenes llamados voxels. Cada uno de estos voxels será irradiado por un haz de una intensidad determinada previamente calculada.

En el caso del modo intermitente se va irradiando voxel a voxel y se desconecta el haz al cambiar de posición. En cambio, en el modo continuo, combinando la velocidad de escaneo con la intensidad del haz, se puede producir una distribución de flujo inhomogénea sin necesidad de interrumpir la irradiación. A estas técnicas se las denomina 'escaneo con intensidad modulada' y fueron definidas por primera vez en PSI para protones y en GSI para iones de carbono, al mismo tiempo que en varios centros en Japón, con el objetivo de obtener la mejor conformidad de la distribución de dosis.



### 3. VENTAJAS DEL TRATAMIENTO CON PROTONES

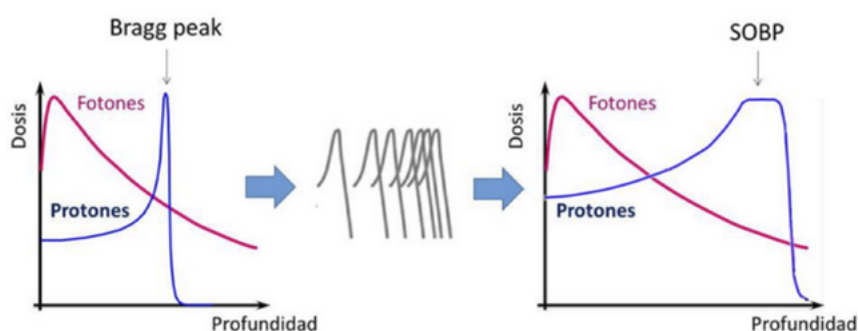
#### 3.1. Ventajas dosimétricas

Las propiedades físicas y biológicas de los protones ofrecen ventajas dosimétricas en comparación con la irradiación con fotones o electrones de los aceleradores lineales convencionales. Los protones al atravesar la materia interactúan con los núcleos y con los electrones. A medida que penetran en los tejidos se van frenando, produciendo un depósito creciente de energía por unidad de longitud (LET linear energy transfer) que llega a ser máximo en el momento en el que la partícula se frena. Esto produce un máximo depósito de energía denominado pico de Bragg (figura 1), situado a una profundidad relacionada con la energía incidente de la partícula. Esta característica permite determinar y producir la energía del haz de protones necesaria para penetrar a la profundidad necesaria de tratamiento.

Gracias a la masa elevada de los protones, el ángulo de dispersión es pequeño en su trayectoria, por lo que su penumbra lateral (distancia entre la isodosis del 80% y del 20%) es estrecha (4-5 mm, pero más importante en profundidad debido a una dispersión múltiple, lo cual puede constituir un factor importante al calcular los tratamientos).

Estas propiedades confieren a los protones unas grandes ventajas balísticas para realizar una radioterapia conformacional de precisión.

La terapia de protones puede proporcionar numerosas mejoras en la radioterapia debido a estas propiedades intrínsecas: **tienen un rango bien definido y presentan un máximo en la dosis depositada al final de su recorrido**. Variando la energía del haz es posible situar el pico de Bragg en el interior del tumor. En la práctica, se superponen varios haces para formar el pico de Bragg extendido (Spread Out Bragg Peak, SOBP o "haz modulado en energía"), figura 5, y cubrir así toda la extensión del tumor. Además, **la dosis depositada más allá del pico de Bragg es esencialmente cero**. En cambio, los fotones presentan una disminución de dosis exponencial y por tanto no localizada (4).



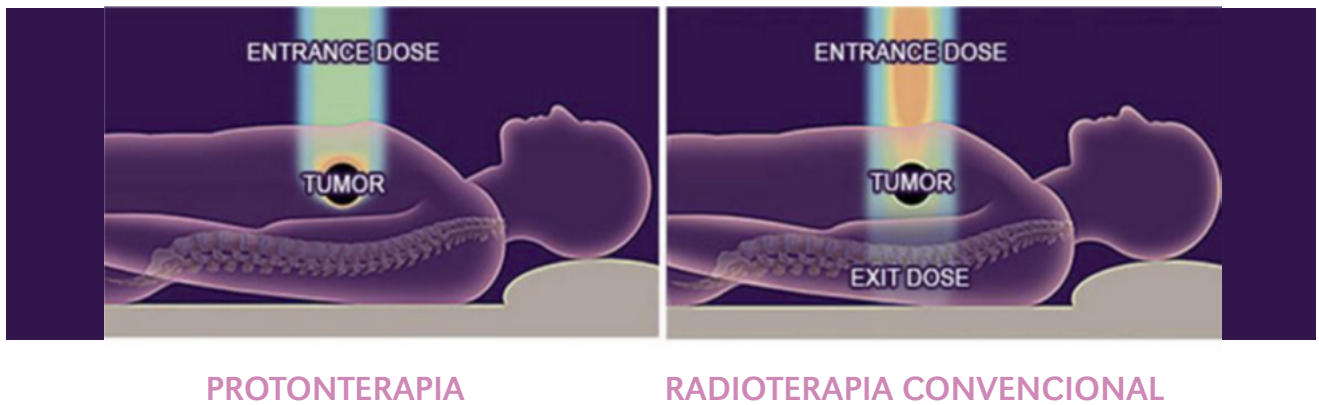
Deposición de energía de fotones (línea rosa) y protones (línea azul). En la imagen de la izquierda podemos ver el ensanchamiento del pico de bragg debido a la aplicación de protones con diferentes energías.

Figura 5. Pico de Bragg y pico de Bragg extendido

Extraído de: <https://mientrasenfisicas.wordpress.com/2016/07/21/protonterapia/>

Estas propiedades de los protones consiguen una marcada **reducción en la dosis integral del paciente** en particular en volúmenes importantes de dosis medias y bajas (la dosis integral con protones puede ser por ej del orden de 60% menor que con fotones en ciertos casos clínicos) y por tanto que la dosis depositada en los tejidos sanos se reduzca considerablemente (figura 6). Por todo ello, **esta técnica está especialmente indicada para tumores profundos situados en zonas próximas a estructuras críticas del organismo o en los tumores pediátricos, donde una posible irradiación de órganos sanos sería inaceptable**.

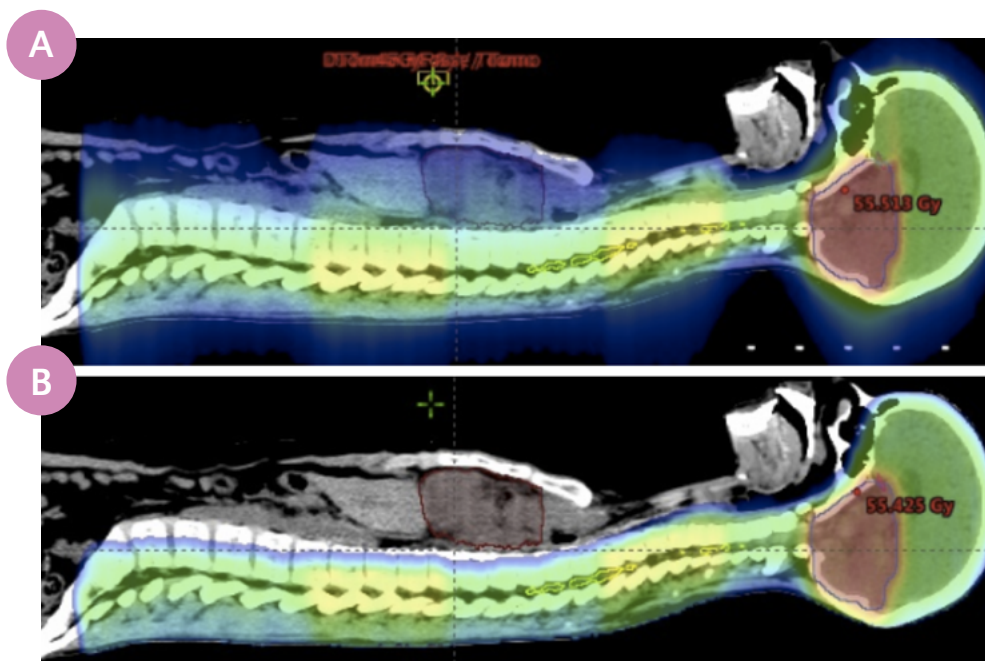




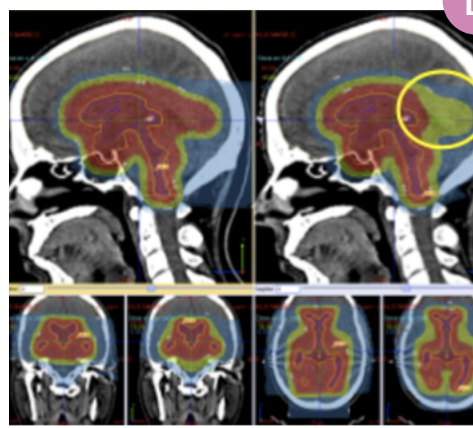
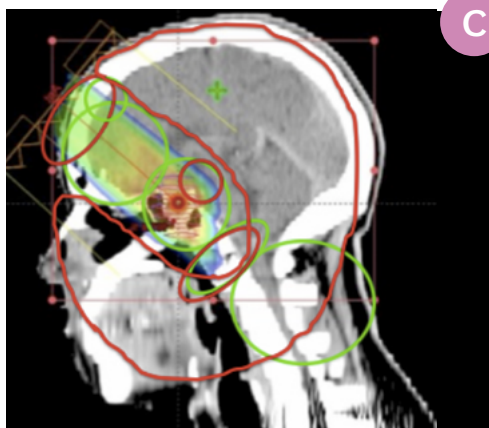
**Figura 6.** Dosis recibida por un paciente en un tratamiento de protonterapia (izquierda) y radioterapia convencional (derecha). Extraído de: <https://mientrasenfisicas.wordpress.com/2016/07/21/protonterapia/>

Se han realizado múltiples estudios dosimétricos comparando los tratamientos con protones y con fotones en diferentes localizaciones anatómicas. En todos estos estudios se demuestra que la irradiación con protones presenta una reducción de dosis de los tejidos sanos adyacentes (Figura 7). En algunos casos, estos tejidos son los que limitan la dosis que hay que administrar al paciente, lo cual podría justificar la utilización de protones. Aún cuando las dosis administradas en los tejidos sanos con la terapia de fotones cumplan los constraints establecidos, hay que destacar que una disminución de dosis en los tejidos sanos podría suponer un potencial beneficio adicional por la disminución de la toxicidad. Por otro lado, la marcada reducción de la dosis integral del paciente podría suponer una potencial disminución del riesgo de segundas neoplasias en largos supervivientes, en particular en la población pediátrica.

Cómo todas estas ventajas dosimétricas se traducen en ventajas clínicas para el paciente, sobretudo en la reducción de complicaciones, de aparición de segundos tumores y en definitiva de mejora de la calidad de vida, se deberán confirmar en estudios clínicos posteriores.



**Figura 7.1.** Ventajas y límites de los tratamientos con protones : (a) meduloblastoma tratado con fotones (b) con protones, (cortesía Institut Curie, Paris).



**Figura 7.2.** Ventajas y límites de los tratamientos con protones : (c) límites de protones (en rojo): dosis a la piel, penumbra en profundidad, incertidumbres en el rango y producción de neutrones, (d) dosimetría de un tratamiento de un germinoma con protones pasivos (izquierda) y con PBS (derecha) con reducción de dosis a la fosa posterior. (cortesía Institut Curie, Paris).

### 3.2. Ventajas radiobiológicas

Los hadrones son radiaciones de alto LET (transferencia lineal de energía, que representa cómo la dosis se deposita microscópicamente alrededor de la trayectoria de las partículas), con características que se traducen en un efecto biológico diferente al de los fotones de las que derivarán algunas de sus indicaciones terapéuticas:

- Mayor eficacia de la RT hipofraccionada al desaparecer el “hombro” de la curva de supervivencia de cada fracción por la menor reparación del daño subletal.
- Reducción de las diferencias de radiosensibilidad derivadas de las diversas fases del ciclo celular. Disminución del efecto oxígeno, es decir OER (Oxygen Enhancement Ratio).

Estos efectos son mucho más marcados con las partículas más pesadas que los protones, por ejemplo cuando se utilizan clínicamente iones de carbono.

La Eficacia Biológica Relativa (EBR) es el cociente entre la dosis necesaria para producir un determinado efecto, liberada por una radiación de referencia (habitualmente Co-60), y por un haz de una calidad determinada (por ej los hadrones). Aunque el impacto biológico de los protones en términos de EBR se continúa investigando, se estima que en los protones es aproximadamente 1.1, un haz de protones es un 10% más efectivo que uno de fotones en la zona de irradiación del pico extendido SOBP. En cambio los valores son más elevados al final del rango y en la caída distal de dosis, lo cual necesita una atención especial en clínica (en particular en órganos críticos). Para los iones más pesados, el EBR aumenta drásticamente (e j 4-5), dependiendo de múltiples factores (partícula, energía, modelo biológico, fraccionamiento, ...). De esta manera surge el concepto de GyRBE que es la dosis física multiplicada por la EBR. Por ejemplo: 60 Gy de dosis física si se adopta un RBE =1.1 sería 66 GyRBE.

Por todo ello **la indicación preferente de las partículas con alto LET y EBR > 1 será la de tumores bien diferenciados, de crecimiento lento, radio-resistentes por hipoxia, con lenta redistribución celular y con alta reparación intracelular.** Los tumores de glándulas salivares, de senos paranasales, sarcomas de partes blandas y óseos localmente avanzados, de bajo grado especialmente, son neoplasias candidatas a esta modalidad terapéutica.

En la tabla 1 se exponen de forma breve las ventajas y desventajas biológicas de los protones y de los iones de carbono comparados con la terapia convencional con fotones.

Hay que tener en cuenta que en los últimos años la radioterapia con fotones ha experimentado un gran desarrollo tanto desde el punto de vista tecnológico como de la radiobiología. Serán necesarios por tanto continuar los estudios que comparan las nuevas técnicas de modulación de protones con los resultados de los tratamientos de fotones realizados con las tecnologías más avanzadas (VMAT, IMRT, Tomoterapia, Cybernife...). Los resultados del hipofraccionamiento con fotones en cáncer de mama y próstata son un ejemplo claro.

Como resumen de todo lo expuesto anteriormente, las ventajas del tratamiento con protones se fundamentarían en la disminución de efectos adversos tardíos y en la reducción del riesgo de desarrollar segundos tumores, ya que las comparaciones de distribución de dosis entre el tratamiento con protones y la radioterapia con fotones indican una disminución de la dosis al tejido normal para los protones. Esto sería de especial interés en pacientes con alta probabilidad de supervivencia, fundamentalmente en la población pediátrica. Además, en tumores con histologías resistentes a la radiación como son los cordomas o condrosarcomas de la base del cráneo se pudo realizar una escalada de dosis que facilitó una mejora en el control de la enfermedad.

**Tabla 1.** Ventajas y desventajas biológicas de la radioterapia convencional y la terapia con partículas.

Fuente: Jérôme Doyen, Alexander Tuan Falk, Vincent Floquet, Joël Héroult, Jean-Michel Hannoun-Lévi. "Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy". *Cancer Treatment Reviews*, 43 (2016) 104-112.

Tratamiento	Ventajas	Desventajas
<b>Radioterapia de fotones (Rayos X).</b>	Modalidad de tratamiento y protocolos establecidos.	Dosis de radiación integral alta.  Alto riesgo para tumores localizados cerca de órganos vitales o tejidos.  Bajo LET que reduce la efectividad en tumores resistentes a irradiación de bajo LET.
<b>Terapia con haces de protones.</b>	Dosis más bajas de radiación integral comparada con la radioterapia tradicional.  Se cree que existe un aumento de la eficacia biológica relativa comparada con la de los rayos X.  Utilizada en Tumores localizados cerca de órganos vitales o tejidos.	Bajo LET.  Algunas incertidumbres en relación a la eficacia radiobiológica, los protocolos de tratamiento y a su eficacia en una diversidad de tumores.  Costes más altos de implantación y de funcionamiento comparado con la radioterapia convencional.  Evidencia limitada de la relación coste/efectividad.
<b>Terapia con haces de iones de carbono.</b>	Las menores dosis de radiación integral.  Elevada eficacia biológica relativa.  Utilizada en tumores localizados cerca de órganos vitales o tejidos.  LET alto de utilidad en tumores.  Potencial para hipofraccionamiento (número reducido de sesiones por tratamiento).	Tratamiento emergente.  Evidencia limitada de eficacia.  Algunas incertidumbres en relación a la eficacia radiobiológica, protocolos de tratamiento y a la eficacia en una serie de tipos de tumores.  Relación coste/efectividad desconocida.  Costes más altos de implantación y funcionamiento comparado con la radioterapia convencional y la terapia de protones.

## 4. EVIDENCIA CIENTÍFICA

A continuación se comenta de forma resumida la principal evidencia científica disponible sobre el tratamiento con protones, empezando por aquellas patologías en las que el tratamiento con protones está consolidado y continuando con aquellas en las que este tratamiento puede suponer en el futuro una mejoría.

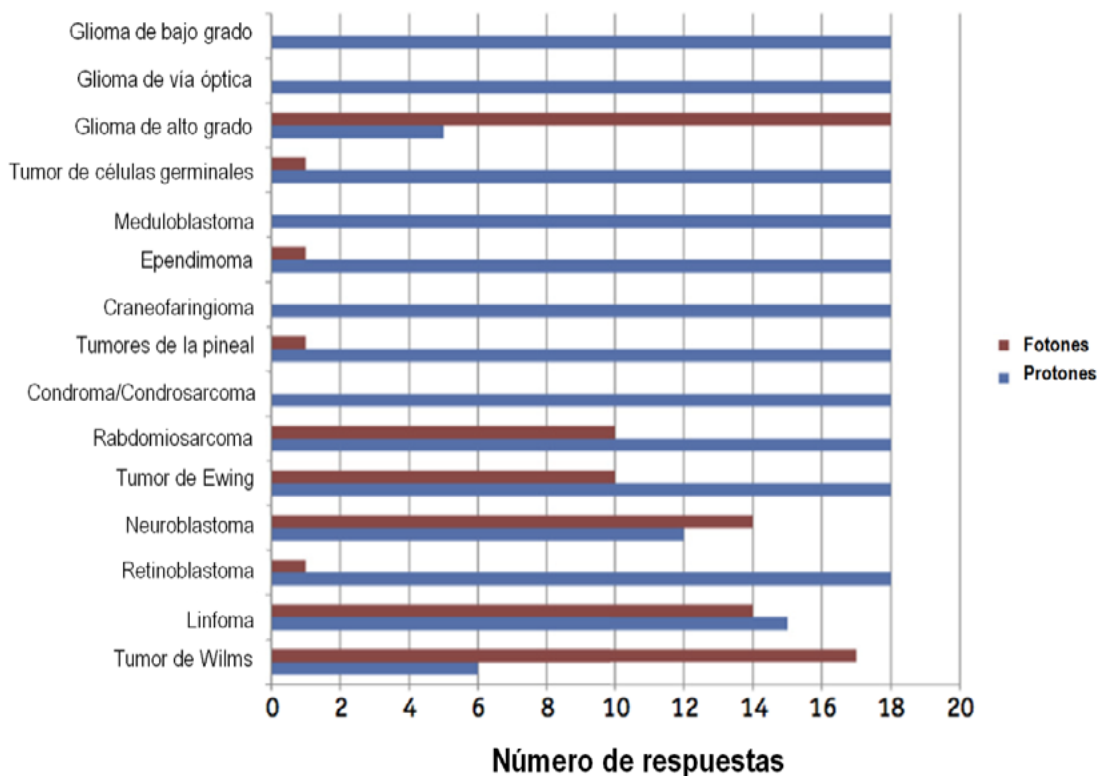
### 4.1. Tratamiento consolidado con protones

#### 4.1.1. Tumores infantiles

Para los niños diagnosticados con cáncer que deben someterse a radioterapia, la PRT es considerada como la técnica de elección en la mayoría de tumores, pues permite preservar mejor los tejidos normales y reducir así el riesgo de efectos secundarios agudos y a largo plazo, como la disminución de la función neurocognitiva, alteraciones en el crecimiento, hormonales y otros. También disminuye la dosis integral, por lo que se reduce el riesgo de neoplasias radio-inducidas. Siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica publicadas en el año 2014 y actualizadas en 2017, los tumores sólidos primarios en los niños se consideran entre las más altas prioridades para la terapia de protones.

Tanto los efectos secundarios como el desarrollo de segundos tumores afectan la calidad de vida del niño que sobrevive al cáncer. En el estudio publicado por Yock et al en 2014 se compara la calidad de vida de dos cohortes de niños con tumores cerebrales tratados con protones o con fotones, según el centro hospitalario (5). Se alcanzaron unas ratios de 80.9 para la población sana, de 75.9 para los niños tratados con protones y de 65.4 para los tratados con fotones. Como era esperable los resultados muestran una diferencia estadísticamente significativa de la calidad de vida a favor de la población normal. Sin embargo la calidad de vida de los niños tratados con protones se aproxima más a la de la población sana, estando más alejada de los tratados con fotones.

La evidencia acumulada en los últimos años tanto desde el punto de vista de la bibliografía como las últimas recomendaciones de los expertos (consenso de Estocolmo, Junio 2015; recomendaciones ASTRO, Julio 2017) indican que **la mayoría de tumores infantiles que requieren tratamiento de radioterapia se deberían tratar con protones, en especial aquellos tumores localizados en el cerebro o cercanos a órganos críticos** (médula, hueso, corazón, etc). Esta recomendación se ilustra en la figura 8, en la que se muestra la respuesta de los diferentes expertos a la pregunta “¿cuál es el tratamiento de elección en los siguientes tumores infantiles: protones, fotones o ambos dependiendo de las circunstancias”.



**Figura 8.** Resultados de la encuesta a expertos sobre la indicación del tratamiento de tumores infantiles con radioterapia. Fuente: Consensus Report From the Stockholm Pediatric Proton Therapy Conference. Int J Radiation Oncol Biol Phys, Vol. 96, No. 2, pp. 387e392, 2016.

### A. Toxicidad en pacientes pediátricos largos supervivientes

La supervivencia tras un diagnóstico de cáncer infantil ha aumentado sustancialmente en las últimas cuatro décadas, con una supervivencia a cinco años que en la actualidad supera el 80%. Esta mejoría lleva aparejada el desarrollo de efectos tardíos relacionados con el tratamiento, con la consecuente pérdida de la calidad de vida de estos pacientes. Armstrong et al. demostraron que la mortalidad debida al tumor primario comienza a estabilizarse más allá de los 20 años, mientras que la muerte por causas no relacionada con la recurrencia tumoral aumenta (6). Entre los 15 y los 30 años, la mortalidad acumulada atribuible al tumor primario solo aumenta del 6,3% al 7,8%, mientras que por causas no asociadas a la recurrencia aumenta del 2,0% al 7,0%. En este estudio los pacientes analizados fueron tratados en un periodo entre 1970 y 1986.

El principal objetivo del tratamiento del cáncer infantil es el desarrollo de estrategias dirigidas a una mayor supervivencia pero, además, que disminuyan los efectos secundarios y reduzcan la morbimortalidad. La radioterapia forma parte del tratamiento multimodal de la mayoría de tumores sólidos infantiles junto con la cirugía y la quimioterapia. Constituye un tratamiento de gran eficacia en todos los subgrupos de edad de cáncer infantil, aunque requiere un especial cuidado, debido a los efectos potenciales que puede producir en los tejidos que están en crecimiento y desarrollo, así como el riesgo de aparición de segundos tumores.

No obstante, el desarrollo tecnológico aplicado a la radioterapia ha permitido difundir su utilización en los últimos años, dado que en la actualidad se puede irradiar el tumor con mayor precisión y concentración de la dosis, minimizando la toxicidad a los tejidos sanos circundantes. En este sentido, la radioterapia

pia con haces de protones tiene un gran interés en el tratamiento del cáncer infantil, fundamentalmente en los tumores del sistema nervioso central.

Diferentes autores han publicado la toxicidad registrada en pacientes pediátricos largos supervivientes tras el tratamiento con radioterapia (Tabla 2). Así, Schoot et al. comunicaron que el 77% de pacientes pediátricos tratados por tumores de cabeza y cuello (mediana de seguimiento de 10,5 años, n=31) experimentaban toxicidades tardías grado 3-4 (7). Ducassou et al. encontraron que en neuroblastomas, el 23% de los supervivientes  $\geq 5$  años (n=22) presentaron toxicidades tardías  $\geq$  grado 3 (8). Perwein et al. también en pacientes irradiados por neuroblastomas, publicaron que el 50% de los supervivientes (mediana de seguimiento de 7,4 años, n=16) presentaron toxicidad tardía  $\geq$  grado 3 (9). Por último, Paulino et al. en un análisis de 17 pacientes con rhabdomyosarcoma pediátrico de cabeza y cuello que sobrevivieron durante al menos 5 años (mediana de 20 años), encontraron efectos tardíos severos en 11 casos (10). Es probable que el tratamiento con protones reduzca los riesgos de toxicidad tardía. No obstante, todavía hay pocos datos disponibles. Especialmente faltan estudios con seguimientos suficientemente largos para evaluar la toxicidad a largo plazo en este tipo de pacientes y su comparación con el tratamiento con fotones. Hay publicadas muchas series pequeñas de gliomas, sarcomas u otros tumores pediátricos de bajo grado tratados con protones, todas informando de una tolerancia excelente y resultados comparables a los fotones, los principales se muestran en la tabla 2. Sin embargo, los estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo están actualmente en curso.

Yock TI et al. publicaron recientemente los resultados de un ensayo fase II en pacientes con meduloblastomas tratados con protones, entre cuyos objetivos se incluían la evaluación de efectos secundarios agudos y de complicaciones tardías (11). Con una mediana de seguimiento de los supervivientes de 7 años (5,2–8,6), los hallazgos sugieren que la radioterapia con protones presenta un grado de toxicidad aceptable. Aunque se objetivaron diferentes grados de toxicidad auditiva, endocrina y neurocognitiva, especialmente en pacientes más jóvenes, **no se observaron otros efectos tardíos comunes observados en pacientes tratados con fotones, como la toxicidad cardíaca, pulmonar y gastrointestinal.**

Otro estudio reciente retrospectivo japonés, Mizumoto M et al. evaluaron la toxicidad tardía tras el tratamiento con protones en diversas localizaciones en pacientes largos supervivientes (n=323). Con una mediana de seguimiento de 8,1 años (5,0 a 31,2), la toxicidad tardía grado  $\geq 2$  a 5, 10 y 20 años fue del 18%, 35% y 45%, respectivamente, siendo la toxicidad tardía grado  $\geq 3$  del 6%, 17% y 17%, respectivamente (12). El análisis univariante demostró que la localización irradiada (cabeza y cuello, cerebro) se asoció de manera estadísticamente significativa con la toxicidad tardía. En concreto, las tasas de toxicidad tardía a 10 años para tumores de cabeza y cuello fueron grado  $\geq 2$  en el 42% y grado  $\geq 3$  en el 20%.

En un estudio preliminar de PRT para el rhabdomyosarcoma pediátrico, Ladra et al. encontraron tasas de toxicidad tardía grado 2 del 28% y grado 3 del 7%, aunque el período de seguimiento fue relativamente corto (mediana de seguimiento para los supervivientes de 47 meses, 14-102) (13).

Childs et al. publicaron los resultados de la PRT en un grupo de 10 pacientes con rhabdomyosarcoma parameningeo, mostrando una reducción de la toxicidad a largo plazo en comparación con un grupo control histórico tratado con fotones. Más de un tercio de las toxicidades tardías ocurrieron a partir de los 20 años. Esto indica que se necesita un seguimiento durante la vida adulta para evaluar el efecto tardío del tratamiento con protones (14).



Autor (año)	N	Rx	Tumor	Mediana de seguimiento (años)	Toxicidad tardía
Schoot et al (2015)	31	Fotones	Cabeza y cuello	10,5	77% (G3-4)
Ducasson et al (2015)	22	Fotones	Neuroblastoma	14	23% (G3-4)
Perwein et al (2011)	16	Fotones	Neuroblastoma	7,4	50% (G3-4)
Paulino et al (2000)	17	Fotones	Rabdomios. Cabeza y cuello	20	65%
Mizumoto et al (2017)	24	Protones	Cabeza y cuello	8,1	20% (G3-4)
Yock et al (2016)	59	Protones	Meduloblastoma	7	16% (G3-4)
Ladra et al (2014)	57	Protones	Rabdomiosarcoma	3,9	7% (G3)
Childs (2012)	10	Protones	Rabdomios. Parameningeo	5	30%

Tabla 2. Toxicidad tardía apreciada en pacientes pediátricos largos supervivientes tratados con radioterapia.

## B. Segundos tumores en pacientes pediátricos largos supervivientes

Los tumores radio-inducidos son eventos muy temidos, aunque poco frecuentes, en los supervivientes de cáncer. Este riesgo depende de múltiples factores como la edad, la dosis recibida, el volumen de tejido sano irradiado, así como la historia familiar del paciente y su propio riesgo biológico de padecer nuevos tumores. La mayoría de las neoplasias malignas secundarias inducidas por radiación surgen en tejidos normales inmediatamente adyacentes al volumen de tratamiento, donde los tejidos están expuestos a altas dosis de radiación. Pero también pueden aparecer en tejidos periféricos que se encuentran fuera del campo de radiación y que están asociados con la exposición a dosis bajas de radiación dispersa y de fuga. Estas dosis bajas aumentan con técnicas actuales como la IMRT. Sobre la base de estas observaciones, las contribuciones de la radiación primaria (terapéutica) y la secundaria (dispersión y fuga) deberían tenerse en cuenta al evaluar el riesgo de segundos cánceres después del tratamiento radioterápico. Dado que la supervivencia del cáncer infantil ha aumentado mucho en los últimos años (hasta el 80% en algunas series), y que estos pacientes tienen toda la vida para experimentar efectos deletéreos de sus tratamientos, intentar disminuir este riesgo es un tema de vital importancia en oncología. Los protones presentan ventajas dosimétricas gracias a sus propiedades físicas y radiobiológicas, consiguiendo disminuir significativamente la dosis integral requerida para administrar el tratamiento prescrito en comparación con la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Por tanto, **un probable beneficio de la terapia con protones sería la disminución en la incidencia de segundos cánceres radioinducidos.**

Está ampliamente demostrado que la exposición a radiaciones ionizantes en pacientes jóvenes se relaciona con la aparición de tumores sólidos secundarios. Diferentes trabajos informan del riesgo de segundos tumores en supervivientes de cáncer infantil de 5 a 20 años. Además, **la incidencia de segundas neoplasias no se estabiliza con el tiempo**. Un informe del Estudio sobre Supervivientes de Cáncer Infantil publicado en 2001 comunicó una incidencia acumulada a 20 años de segundas neoplasias malignas del 3,2%, y en una actualización de este informe en 2010 la incidencia acumulada a 30 años fue del 7,9% (15). El riesgo de malignidad continúa aumentando después de los 40 años y a los 55 años la incidencia acumulada de una nueva neoplasia maligna alcanza el 16,3%. El sexo femenino y el tratamiento con radioterapia se asociaron con un aumento del riesgo de neoplasias malignas posteriores en el análisis multivariante. Estos datos demuestran que la radioterapia es un factor de riesgo para la mortalidad tardía y la posterior malignidad.

La PRT elimina la dosis después del blanco y puede reducir la dosis de entrada en blancos profundos, depositando la máxima dosis sobre el volumen a tratar sin precisar siempre de múltiples incidencias de haces para conseguir este objetivo tal y como se hace en RT convencional, IMRT o VMAT. Esta circunstancia disminuye por tanto la dosis integral recibida en cada tratamiento y produce una disminución drástica del volumen de tejidos normales innecesariamente irradiados a dosis intermedias-bajas que es un factor decisivo en la población oncológica pediátrica. Existen múltiples estudios dosimétricos que muestran como la planificación con protones para el tratamiento de diferentes tumores pediátricos, mejora significativamente las dosis medias y bajas recibidas (>2,5Gy) en comparación con planificación de RT convencional e IMRT. En el caso de la irradiación cráneo-espinal, necesaria en el tratamiento de varios tipos de tumores con tendencia a diseminarse por el neuroeje (ej. meduloblastoma), esta diferencia de dosis integral es especialmente llamativa, ya que con PTR se evita la irradiación de todos los órganos anteriores a los cuerpos vertebrales (16).

En relación a la aparición de segundos tumores en pacientes tratados con protones la información es limitada. La publicación de Sethi et al en 2014 muestra que las incidencias acumuladas a 10 años de segundos tumores en supervivientes de retinoblastoma fueron significativamente menores en los pacientes tratados mediante PRT en comparación con el tratamiento de fotones, tanto en el campo de irradiación (0% frente a 14%) como en todas las neoplasias malignas secundarias (5% frente a 14%) (17). El estudio publicado en 2017 por Mizumoto muestra que las tasas acumuladas a 10 años de neoplasias malignas sólidas secundarias fuera del campo de irradiación fueron del 5% y no se produjeron tumores secundarios malignos dentro del campo irradiado (12). **Estos datos sugieren que la PRT tiene el potencial de reducir el riesgo de malignidad inducida por la radioterapia.**

Se han desarrollado modelos predictivos para cuantificar la reducción de riesgo atribuible de presentar un segundo tumor. Destaca el modelo del Massachusetts General Hospital que trata los diferentes riesgos de presentar un segundo tumor según la técnica RT utilizada en tumores pediátricos del Sistema Nervioso Central. Se realizó para cada uno de los pacientes una planificación con RT convencional (VMAT e IMRT) y con PRT. Se aplicó un modelo matemático que calcula la dosis biológica recibida por cada tejido y finalmente se calcula el riesgo atribuible en vida (lifetime attributable risk) que es el exceso de riesgo de presentar una neoplasia secundaria. El riesgo aumenta en la RT convencional comparado con PRT. Dentro de la PRT el uso de la técnica de barrido o pencil beam también le atribuye un riesgo menor. El riesgo de desarrollar tumores secundarios en tejidos blandos es 1,3-4,6 veces mayor en RT convencional comparada con RT con protones y de desarrollar tumores óseos es 3-10 veces mayor. Estos hallazgos concuerdan con otros estudios publicados (18, 19). Estos modelos predictivos son el método más plausible disponible para evitar tener que esperar varias décadas a la aparición de estos efectos secundarios.

#### **4.1.2. Melanoma uveal**

El tratamiento estándar del melanoma uveal fue tradicionalmente la enucleación. Posteriormente se introdujo la braquiterapia (BT) con placas radiactivas (Iodo, Rutenio...) que permite la conservación ocular en pacientes seleccionados. En el estudio randomizado del "The Collaborative Ocular Melanoma Study



(COMS)" publicado inicialmente en el 2001, se observaron tasas de supervivencia a largo plazo sin diferencias significativas entre la BT ocular y la enucleación que era el tratamiento estándar, por lo que la BT se estableció como opción válida para tratamiento en esta patología. La BT tiene limitaciones para su aplicación. Es preciso un equipo entrenado de oftalmólogos y oncólogos radioterápicos, el ingreso del paciente con dos cirugías invasivas, no está carente de efectos adversos y quedan excluidos cierto grupo de tumores de alto riesgo que, por tamaño tumoral, invasión de mácula o papila o extensión extraescleral no son candidatos a BT.

El tratamiento con PRT de esta patología tumoral permite el depósito de altas dosis (ej 60 Gy) de irradiación en protocolos hipofraccionados (4 a 5 fracciones), en un volumen target pequeño (pero que es grande respecto al órgano que lo aloja), con márgenes pequeños, con márgenes pequeños, evitando estructuras como la macula y el disco óptico, reduciendo la dosis a la retina y con dosis tolerables en esclera. Por estas características se puede disminuir la posibilidad de daño del tejido sano próximo. Con PRT también pueden tratarse melanomas más voluminosos (hasta 24 mm) sin realizar un procedimiento invasivo (salvo el implante de clips para el posicionamiento).

Los resultados de la revisión sistemática y meta-análisis del grupo de la Clínica Mayo en cuanto a recurrencia local (OR, 0.22, 95% CI, 0.21-0.23) muestran mejoría significativa para la PRT (20). Se observó una disminución significativa de la retinopatía post-rádica así como en la aparición de cataratas radio-inducidas. Es probable que las características del haz de protones con menor irradiación de entrada y el menor volumen de retina tratada sean los responsables de esta menor toxicidad ocular. Dentro de esta revisión sistemática se incluye un ensayo clínico randomizado fase III que compara PRT con BT mostrando mejoría en la tasa de control local, enucleación y supervivencia libre de enfermedad (21). En instituciones que disponen de ambas técnicas (protones y braquiterapia por discos de Iodo) estos últimos se utilizan en casos de pequeños tumores anteriores y para tumores cercanos a la glándula lacrimal, siempre que se cumplan criterios de protección máxima a los órganos críticos.

El grupo de investigación de tecnologías emergentes de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) en su informe publicado en 2012 sobre protonterapia incluye el melanoma uveal como patología que se beneficia clínicamente de su uso, sobre todo los tumores más voluminosos (22).

### **4.1.3. Cordomas, condrosarcomas y tumores cerebrales**

Tanto los cordomas como los condrosarcomas pueden originarse en cualquier localización anatómica pues se originan de restos embrionarios (el cordoma en particular de remanentes de la notocorda siendo su origen óseo y el condrosarcoma, cartilaginoso). Sin embargo, su localización más habitual es en la base del cráneo (1ª en población pediátrica, 2ª en adultos), especialmente en la región del clivus, por lo que se analizará en particular en este grupo. Representan un reto en su tratamiento por la proximidad con el tronco cerebral y la vía óptica y la necesidad de administrar dosis altas de irradiación. Tienen una alta tendencia a la recurrencia local, en parte debida a la dificultad de realizar resecciones quirúrgicas radicales y alcanzar dosis de radiación óptimas, por lo que la supervivencia global se ha situado históricamente en el 25%.

El tratamiento estándar de ambas entidades se basa en la máxima resección posible (con mínima morbilidad) seguida de RT postoperatoria a altas dosis. Con esta secuencia terapéutica se alcanza el control local de la mayoría de los condrosarcomas de bajo grado y proporciona buen control local y calidad de vida en los pacientes con condrosarcomas de alto grado y cordomas. Se considera que existe una mayor agresividad local en estos últimos.

El tratamiento con radioterapia postoperatoria (RTPO) es imprescindible para conseguir tasas de control local aceptables en estos tumores. El tipo de RTPO utilizada es controvertido. Inicialmente se recomendó RT convencional con dosis intermedias (50-60 Gy) no pudiendo superar la dosis total por la proximidad de órganos de riesgo, consiguiendo controles modestos de la enfermedad (17-23 % a los 5 años). Actualmente la RT con partículas (PTR) consigue escalar a dosis por encima de los 70 Gy con aceptable toxicidad para los órganos de riesgo y obtiene unas tasas de control local de la enfermedad excelentes.

Se considera que se ha alterado la historia natural de esta enfermedad: control local a los cinco años 70% en cordomas y 80% en condrosarcomas.

En la actualidad se considera que la PBT (pencil beam therapy) es el tratamiento estándar de los cordomas. Las dosis medias más frecuentemente administradas en estudios recientes han sido 73.5-77.4 GyRBE. El control local observado a 5 años se sitúa en torno al 70-80% y la supervivencia global a 5 años entre el 60% y 80%. La toxicidad grado 4 es poco frecuente encontrándose más del 90% de los pacientes tratados libres de toxicidad de alto grado a 5 años.

En sentido contrario a los cordomas, los resultados del tratamiento con PBT en los condrosarcomas son más favorables, aunque su pronóstico depende del grado de diferenciación, observándose una mortalidad del 25% en los condrosarcomas grado III (23). En las series publicadas más recientemente que incluyen más de 70 pacientes (24) las dosis prescritas de PBT han sido entre 64 y 79 GyRBE alcanzándose en todos los estudios un control local a 5 años superior al 94% y una supervivencia global a 5 años por encima del 90%. La mayoría de estos estudios incluyeron condrosarcomas de bajo grado o intermedio y la toxicidad tardía registrada es en general inferior a la observada con fotones y en un estudio se ha señalado que la tasa de toxicidad grado 3 o superior ha sido el 10% (25).

Amichetti y sus colaboradores realizaron una revisión sistemática de la literatura comparando el uso de RT convencional con la RT con protones en este grupo de tumores. La RT ha demostrado ser una modalidad muy valiosa tanto en el contexto postoperatorio de los condrosarcomas como con intención radical en casos inoperables. Evidenciaron tasas de CL a los 5 y 10 años de 75%-99% y 98%, respectivamente (26). El uso de RT con protones muestra una alta probabilidad de curación a medio y largo plazo con toxicidad mínima.

El número de tumores cerebrales a ser tratados podría ampliarse incluyendo otros tipos histológicos cerebrales malignos, para los cuales la PRT puede suponer una mejora del tratamiento por proximidad a órganos de riesgo o por una disminución de la toxicidad.

En los gliomas de bajo grado y glioblastoma existe menos experiencia en el tratamiento con PBT aunque en los tumores recurrentes, la PBT puede ser considerada una opción terapéutica eficaz (27). En los tumores benignos cerebrales (meningiomas, adenomas de hipófisis, schwannomas vestibulares y craneofaringiomas), el papel de la PBT está por determinar y es muy discutible que la PBT pueda aportar beneficios adicionales de control tumoral sobre el tratamiento con técnicas sofisticadas de fotones. Es necesario esperar los resultados a largo plazo y de coste-efectividad derivados de la potencial reducción de toxicidad tardía generada por la ventaja dosimétrica de la PBT.

#### **4.1.4. Cáncer de cabeza y cuello**

La IMRT (radioterapia de intensidad modulada), permite una conformación extrema de los volúmenes de irradiación, un depósito heterogéneo de la dosis total en zonas con mayor riesgo y la generación de concavidades dosimétricas. Esta técnica ha demostrado su superioridad en cuanto a toxicidad tardía frente a RT convencional, postulándose como tratamiento RT estándar en tumores de cabeza y cuello. La radioterapia con protones pretende lograr un reconocimiento similar, como parte esencial de la terapia o en combinación con fotones (boost). El máximo potencial se conseguiría como tratamiento único, especialmente seleccionando pacientes en base a modelos que predicen la potencial toxicidad y la potencial reducción de la toxicidad con protones (on-going trials).

#### **A. Tumores de la cavidad nasal y senos paranasales**

Dentro de este heterogéneo grupo de tumores cabe destacar los tumores de cavidad nasal y senos paranasales por el amplio uso que se ha hecho de radioterapia de partículas. Se trata de una patología con resultados adversos en cuanto a control de la enfermedad y por ello se postuló si la escalada de dosis con RT con partículas cargadas podría mejorar el control oncológico sin aumentar la toxicidad. En

una revisión sistemática y meta análisis publicado en Lancet en 2014 (28) se comparan los resultados obtenidos en este tipo de tumores tratados con RT convencional frente a RT con partículas cargadas. La supervivencia global fue significativamente superior en el grupo de partículas cargadas (RR 1,27, 95% CI 1,01–1,6;  $p=0,037$ ). Se describe también mejoría significativa en el control loco-regional en este grupo en los datos más tardíos (1,18, 1,01–1,37;  $p=0,031$ ) y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (1,51, 1,00–2,30;  $p=0,052$ ). En un sub-análisis que comparaba específicamente la RT con IMRT frente a la RT con protones, se señaló una SLE a 5 años significativamente superior en el grupo de protones.

Un estudio del MGH publicado en el 2008 incluye 1902 pacientes tratados con cirugía (si operable) seguido de una combinación de radioterapia con fotones y protones (29). El control local actuarial a 5 años fue el 95%, 82% y 87% para los pacientes que habían tenido una cirugía completa, parcial o biopsia exclusiva, respectivamente.

Es razonable proponer a la RT con protones como una opción terapéutica en pacientes con tumores de la cavidad nasal y senos paranasales.

## **B. Tumores parafaríngeos**

Los estudios publicados sobre tumores faríngeos (principalmente nasofaríngeos) tratados con PRT en general no aprecian un beneficio en supervivencia o control local respecto al tratamiento con fotones pero sí se observa menor toxicidad generalmente en relación con pérdida de peso, necesidad de gastrostomía y una menor caída en la calidad de vida en el periodo subagudo (30, 31).

## **C. Reirradiación de tumores de cabeza y cuello**

Los datos conocidos provienen de series con inclusión de un número limitado de pacientes y con medianas de seguimiento entorno a 2 años. El control loco-regional observado a 1-2 años se sitúa entre el 70-80% y la supervivencia a 1-2 años entre el 30% y 84% reflejando probablemente un sesgo en la selección de pacientes, distintos tipos de rescate quirúrgico, distintos subtipos histológicos y la administración o no de quimioterapia. Se constata no obstante que la toxicidad en los pacientes tratados con reirradiación con protones sigue siendo alta, con riesgo elevado de toxicidad grado 4-5 (32).

## **4.2. Resultados en modelos clínicos mejorables**

### **4.2.1. Carcinoma hepatocelular**

El tratamiento con radioterapia en el carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma (HC) queda limitado en los pacientes no candidatos para resección quirúrgica y que tienen una enfermedad localizada. Son pacientes que pueden tener la función hepática comprometida y en este sentido, el tratamiento con irradiación actualmente debe realizarse con técnicas que preserven el mayor volumen hepático funcionalmente activo posible. Hay una evidencia creciente en el uso de SBRT como una técnica eficaz, segura y poco tóxica en pacientes bien seleccionados.

El tratamiento con partículas cargadas, como la radioterapia con protones (PRT), también se ha utilizado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. No hay ensayos aleatorizados que comparen PBT con otras formas de radiación externa. Se ha publicado una revisión sistemática y un metaanálisis que compara PRT con la radioterapia convencional y la SBRT (33). La supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y el control local a 1, 3 y 5 años fueron equivalentes en los pacientes tratados con PRT y SBRT. Tanto la PBT como SBRT fueron superiores a la radiación convencional. Los datos de efectos secundarios identifican mejoría significativa para las toxicidades graves ( $\geq$ Grado 3) tanto agudas como crónicas en comparación con el grupo de RT convencional y en las secuelas crónicas comparado con SBRT.

La protonterapia se ha comparado con la quimioembolización transarterial (TACE) para el HC en un ensayo aleatorizado (34). Un total de 69 pacientes fueron incluidos. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión encontrándose una tendencia hacia la significación estadística (48% frente a 31%,  $p = 0,06$ ) a favor del tratamiento con PRT, pero sin diferencias significativas en la supervivencia global, con una mediana de supervivencia global de 30 meses. El total de días de hospitalización dentro de los 30 días del tratamiento fue de 166 días para los 36 pacientes con TACE y de 24 días para los pacientes con protones ( $p < 0,001$ ).

Los datos conocidos de control local, supervivencia y toxicidad son prometedores. Estudios futuros, incluyendo los estudios activos randomizados actualmente de grupos cooperativos, nos ayudarán a determinar el beneficio de PRT sobre fotones y a seleccionar los pacientes más adecuados para cada técnica.

#### **4.2.2. Cáncer de próstata**

El cáncer de próstata es la neoplasia que más se ha tratado con protonterapia (aproximadamente 2000 casos registrados en la literatura). La IMRT convencional consigue un excelente control local con unas tasas de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aceptables. Por tanto, para que una técnica como la PRT sea considerada superior tendrá que demostrar beneficios significativos en control local o en toxicidad. Varios estudios han mostrado beneficio en el control de la enfermedad con la escalada de dosis en cáncer de próstata localizado. Zietman y colaboradores elaboraron un ensayo clínico en el que randomizaron 393 pacientes: en un brazo recibieron dosis estándar (50.4 Gy RT fotones + 19,8 GyE boost protones) vs dosis más altas (50,4 Gy RT fotones + 28,8 GyE boost protones). Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa a favor del brazo de alta dosis en cuanto a recurrencia libre de recidiva bioquímica y de fallo local ( $p < 0.0001$ ) sin diferencias en la toxicidad genitourinaria tardía (2%) (35).

En Japón se han tratado entre 2008 y 2011 cerca de 1000 pacientes con protonterapia (36). La supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años (bRFS) y las tasas de supervivencia global en los grupos de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo fueron 97.0%, 91.1% y 83.1%, y 98.4%, 96.8% y 95.2%, respectivamente. Las tasas de incidencia de toxicidad gastrointestinal tardía y genitourinaria grado 2 o más fueron 4.1% y 4.0%, respectivamente.

Con una media de seguimiento de 7 años, la Universidad de Florida ha comunicado resultados a largo plazo de una serie de pacientes jóvenes (menos de 60 años) con cáncer de próstata tratados con PRT. Manteniendo un control bioquímico excelente, sólo un tercio de los pacientes presentaron una disminución de su función sexual a 5 años (37).

La American Society of Radiation Oncology (ASTRO) en relación al cáncer de próstata recomienda el uso de PRT en el marco de ensayos clínicos. Existe un ensayo clínico randomizado fase III en marcha que compara directamente la PRT con la IMRT para CP localizado que aportará luz a su indicación.

#### **4.2.3. Cáncer de mama**

La PRT en cáncer de mama puede tener potencial en el tratamiento de volúmenes grandes e irregulares, por ejemplo cuando se irradian las áreas ganglionares axilosupraclaviculares y mamaria interna. En estas circunstancias los órganos sanos como el pulmón y corazón pueden recibir dosis bajas-moderadas de radioterapia incluso cuando se utilizan técnicas muy conformadas como IMRT o VMAT. Diferentes técnicas han sido desarrolladas desde que se identificó el riesgo cardíaco: modificaciones de ángulo de tratamiento, uso de electrones, uso de posición en prono o lateral y técnicas de bloqueo respiratorio que reducen significativamente las dosis y en consecuencia las complicaciones cardíacas.

En una revisión sistemática de la literatura se incluyeron 13 artículos de PRT en cáncer de mama localmente avanzado objetivando una mejor cobertura que con IMRT, VMAT o tomoterapia (38). El 98% del volumen recibe el 95% de la dosis y volúmenes muy pequeños reciben el 105% de la dosis. La PRT reduce la dosis media al corazón por un factor de 2 o 3 reduciendo probablemente la toxicidad tardía cardiovascular.

Los pulmones son excluidos mejor con PRT que con fotones (aunque todavía son necesarias algunas mejoras en este tema y pueden quedar incertidumbres sobre el rango de los protones en el pulmón) y la toxicidad cutánea observada se minimiza utilizando protones con pencil beam scanning. Otra consideración importante es la irradiación de la mama controlateral a bajas dosis con las técnicas rotacionales con fotones, que pueden reducirse con el uso de protones.

Estudios clínicos que incluyan un número mayor de pacientes, o bien con una selección de pacientes con riesgo cardíaco elevado, podrán confirmar el beneficio del tratamiento con PRT. También existen en la actualidad estudios en marcha para la irradiación parcial de la mama y de la pared torácica.

#### 4.2.4. Carcinoma no microcítico de pulmón

El cáncer de pulmón es una de las causas más frecuentes de mortalidad por cáncer en el mundo. La radioterapia es una herramienta básica para su tratamiento en casi todos los estadios de la enfermedad. Cuando se trata con intención radical son necesarias altas dosis de radiación, estando los pacientes expuestos a efectos secundarios clínicamente relevantes (neumonitis, esofagitis, etc...) especialmente en pacientes que tienen frecuentemente comorbilidades asociadas, lo que puede condicionar una limitación para alcanzar la dosis terapéutica necesaria. La terapia con protones tiene un gran potencial en esta patología buscando un mejor índice terapéutico que la RT convencional.

En el caso del carcinoma no microcítico (NSCLC) en estadios precoces existen resultados muy prometedores. El meta-análisis realizado por Grutters y col. en 2010 compara la efectividad de la RT convencional, con la SBRT, la RT con protones y la RT con iones de carbono (39). Se observa una supervivencia a cinco años de 19% (15–24%) para RT convencional, 42% (34–50%) para SBRT, 40% (24–55%) para RT con protones y 42% (32–52%) para RT con iones de carbono. El análisis por agrupamiento corregido mostró diferencias significativas entre la RT convencional vs SBRT ( $p < 0,001$ ), vs RT con protones ( $p < 0,014$ ) y vs RT con iones de carbono ( $p < 0,001$ ).

En los últimos años las técnicas de radioterapia estereotáxica ablativa (SABR) han adquirido importancia en los tumores pulmonares sobre todo en el contexto de enfermedad en estadios iniciales en pacientes inoperables. Aplicando esta técnica en tumores periféricos se alcanza un control local del 90 % con baja incidencia de efectos secundarios. Generalmente se han empleado fotones, pero se ha empezado a investigar su uso con protones y otras partículas. Existen estudios dosimétricos que investigan las diferencias de dosis administradas para SBRT con fotones versus protones. La terapia de protones consigue excelente distribución de dosis en pacientes con NSCLC estadio inicial, que se asocia con un elevado índice de control local y supervivencia. Sin embargo, los estudios publicados con SBRT con fotones muestran también excelentes resultados y es una técnica mucho más disponible. La PRT es superior a los fotones en las siguientes situaciones:

- Tumores grandes: PRT mejora la distribución de dosis en los órganos de riesgo, en tumores grandes periféricos disminuye la dosis en la pared costal y en las costillas.
- Tumores centrales: en los tumores centrales tratados con SBRT con fotones está descrito un riesgo elevado de toxicidad  $\geq 3$ , incluso un 6% de mortalidad cuando el bronquio principal recibe dosis ablativas. La PRT reduce la dosis que recibe el mediastino, el esófago, el corazón, los grandes vasos, los bronquios principales y la médula espinal sin aumentar la dosis a los pulmones.
- Tumores próximos al plexo braquial: tumores localizados en el ápex pueden estar próximos al plexo braquial, una SBRT con fotones en esta localización puede producir una plexopatía braquial. La PRT reduce la dosis en el plexo braquial. En la unidad de protones del MGH en Boston se han analizado las potenciales ventajas dosimétricas de la SABR con protones frente a fotones. Cualquier técnica de protones comparativamente con VMAT genera una mayor exclusión de pulmón sano de las dosis bajas de radiación sugiriendo que la IMPT debería seleccionarse para su uso clínico (40).

En la revisión publicada en 2014 por el grupo del MD Anderson concluyen que existe una tendencia a la mejoría del control local de la enfermedad (75-100% a los 4 años), así como de la supervivencia global (64-98% a los 4 años) con bajas tasas de toxicidad ( $>G3$ : 4-8%) en CNMP en estadios precoces (41).

En el caso de la enfermedad localmente avanzada los datos son más escasos. Destaca la experiencia del MDACC publicada en 2015 sobre resultados a largo plazo en este grupo de pacientes (n: 134). Se administró RT basada en protones con planificación 4D con QT concurrente (cisplatino-paclitaxel) y se evaluó los resultados a largo plazo. Se puede hacer notar que una reducción de la dosis pulmonar controlateral facilita el tratamiento concomitante de quimioterapia. Concluyen que es un régimen bien tolerado, con baja tasa de toxicidad grave ( $G4$ : 0,7% y  $G3$ : 12%). Tras una mediana de seguimiento de 5 años la SG fue

de 40.4 meses (estadio II) y 30.4 meses (estadio III). La SLE a 5 años resultó en 17.3% (estadio II) y 18.0% (estadio III) (42). La misma institución ha publicado recientemente los resultados finales del estudio fase II en 64 pacientes con cáncer de pulmón estadio III irresecables tratados con PRT (74 Gy) y quimioterapia simultánea con carboplatino y paclitaxel (43). Con una mediana de seguimiento de 27,3 meses la PFS y OS a 5 años fue 22% y 26,5% respectivamente y la tasa de fallo local (16%) y regional (14%) fueron bajas. Un 28% de los pacientes presentaron esofagitis aguda grado 2 y un 5% grado 3. Únicamente un paciente presentó neumonitis aguda grado 2. Los efectos adversos a largo plazo fueron infrecuentes: estenosis esofágica grado 2 en 1 paciente, grado 4 (1 paciente), neumonitis grado 2 (16%), grado 3 (12%), estenosis bronquial grado 2 (2 pacientes) y fístula bronquial (1 paciente). No se observó toxicidad aguda o tardía grado 5. Los autores concluyen PRT con quimioterapia concurrente en el tratamiento de NSCLC irresecable ofrece resultados clínicos prometedores y tasas de toxicidad en el rango con los datos históricos conocidos con fotones. Se precisa una mayor optimización de la terapia de protones, particularmente en el tratamiento con IMPT.

Higgins, et al. realizan un estudio retrospectivo del National Cancer Database, en el que analizan 243.822 pacientes con NSCLC estadio I-IV tratado con radioterapia entre 2004-2012 (44). Compara la supervivencia de los tratados con fotones (243.474 pacientes 99,9%) y protones (348 pacientes 0,1%). Los tratamientos con fotones se realizaron con RC3D o con IMRT (22.346 pacientes 9%). El 60% de los pacientes eran estadios II-III. La supervivencia global a los 5 años de los pacientes tratados con protones fue significativamente mejor que los tratados con fotones (23,1% versus 13,5%,  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, al realizar la comparación según el tipo de tratamiento con fotones no hubo diferencias significativas al comparar los protones con la IMRT (supervivencia global a los 5 años 17,2%,  $p = 0.286$ ).

Actualmente está en marcha un ensayo clínico randomizado fase III (RTOG 1308) que compara, en pacientes con CNMP estadios II-III inoperables, RT 3D con fotones versus RT con protones concurrente con quimioterapia.

#### **4.2.5. Re-irradiación con protones**

Cuando surge la necesidad de realizar una irradiación por segunda vez en una determinada zona del cuerpo, la preocupación del oncólogo radioterápico se centra en el balance entre control tumoral, control sintomático o posibles efectos a corto y largo plazo. En una encuesta canadiense sobre la decisión de re-irradiar dentro de un grupo de oncólogos radioterápicos mostró que dos tercios de los encuestados no estarían dispuestos a re-irradiar tumores como pulmón, recto o mama en relación a la incertidumbre de los posibles efectos a largo plazo y la complicación de la re-planificación. En los últimos años los avances tecnológicos en oncología radioterápica hacen factible y eficiente la re-irradiación en condiciones seleccionadas. Los radiosensibilizantes (hipertermia en mama, cetuximab en tumores epidermoides de cabeza y cuello) o las importantes mejoras en el campo de la imagen guiada, hacen posible mejorar el índice terapéutico (a través de precisión dosimétrica extrema) para hacer de la técnica de la re-irradiación una técnica segura con resultados valorables. Los resultados clínicos son difíciles de valorar dado que siempre se tratan de series de pacientes con patología muy heterogénea e indicaciones individualizadas, lo cual limita la generalización de resultados. La radioterapia con protones ha sido utilizada en estos contextos con resultados iniciales favorables.

La Universidad de Pensilvania ha desarrollado un estudio prospectivo fase II que estudia la re-irradiación de tumores esofágicos, en cuanto a viabilidad del plan radioterápico y efectos secundarios agudos (45). Los tumores esofágicos recurrentes son una entidad con pocas opciones seguras y efectivas para su tratamiento. Su progresión se asocia a intensa sintomatología. La RT convencional puede encontrar dificultades para conseguir una dosimetría aceptable en los órganos de riesgo previamente irradiados. La PRT puede ofrecer un adecuado depósito de dosis sobre el tumor con escasa o nula dosis de salida. En esta cohorte de 14 pacientes previamente irradiados se encontró que 13 presentaban viabilidad para la re-irradiación (plan dosimétrico con PRT aceptable, <15% del plan con RT fotones, tiempo previsto de RT  $\pm$  10 días de los previstos). La mediana de tiempo hasta progresión sintomática fue de 10 meses (95% CI:7.6-12.4) con un tiempo hasta fallo local 10 meses y mediana de supervivencia 14 meses (95% CI:7-21).



Comparado con el tiempo hasta progresión de series de braquiterapia (4-10 meses) y de colocación de endoprótesis (3-4 meses), los resultados fueron favorables. De los pacientes con disfagia sintomática (10 pacientes): 4 experimentaron resolución y 4 estabilización sintomática. La toxicidad aguda G3, presente en 4 pacientes, fue disfagia, deshidratación, hiponatremia y neumonitis. Hubo un caso de esofagitis G5; en la biopsia se encontraron restos tumorales, por lo que no se puede afirmar que fuera efecto directo de la RT o de la propia progresión de la enfermedad. Tanto la cirugía de rescate postRT como la BT o colocación de prótesis endoluminales tiene tasas superiores de complicaciones. La mediana de supervivencia en esas experiencias se compara favorablemente con estos resultados: BT (4-10 meses), colocación de prótesis (3-5 meses) y QT paliativa (5 meses).

La re-irradiación del sistema nervioso central tiene como particularidad la presencia de estructuras adyacentes muy radio-sensibles (tronco del encéfalo, vía óptica, médula espinal...) cuyos efectos secundarios pueden resultar fatales. En un estudio de *Massachusetts General Hospital* publicado en 2015 sobre re-irradiación con protones en ependimomas intracraneales pediátricos se describe buena efectividad y escasa toxicidad en una serie de 20 pacientes (33 re-irradiaciones) (46). Es interesante destacar la edad de los pacientes en el momento de la re-irradiación (5 años), la dosis previa recibida (55 GyE) y tratamientos previos recibidos (QT, cirugía, RT). Para estos pacientes el estudio evidencia una tasa de SG a 3 años de 78,6% (95% CI 67,6-89,6). La supervivencia libre de recidiva tras PTR a 1 y 3 años fue de 67% (95% CI 55-78) y 28% (95% CI 16-41). Describen una toxicidad relacionada con la PTR en 3 pacientes (cefalea, cervicalgia, parálisis VI par craneal). La principal ventaja comparado con fotones es la reducción de isodosis altas en tejidos críticos (tronco encéfalo, vías ópticas...) próximas a volumen diana (tumor).

Pacientes tratados de NSCLC pueden presentar recaídas próximas a áreas tratadas que se beneficiarían de una reirradiación con o sin quimioterapia concurrente. Con fotones la mayoría de las veces esto no es posible por la limitación de la dosis de tolerancia de los órganos sanos por lo que la PRT puede beneficiar a este grupo de pacientes. McAvoy, et al presentan 33 pacientes con recidiva de NSCLC tratados con reirradiación mediante PRT, en los que la dosis media recibida previamente fue de 63 Gy, la dosis media de reirradiación fue de 66 Gy en 32 fracciones y el tiempo medio transcurrido entre ambos tratamientos fue de 36 meses (47). Con un seguimiento medio de 11 meses, la supervivencia global, supervivencia libre de progresión, control local y supervivencia libre de metástasis al año fue 47%, 28%, 54% y 39%. La toxicidad grado  $\geq 3$  fue esofagitis 9% y neumonitis 21%. Chao et al publican los resultados de 57 pacientes con NSCLC recurrente tratados con reirradiación con PRT, con quimioterapia concomitante en el 67%. El tiempo medio entre los tratamientos de RT fue de 19 meses. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión al año fue de 59% y 58%. En este estudio la toxicidad fue elevada: 42% de los pacientes presentaron toxicidad grado  $\geq 3$ , con toxicidad grado 5 en 6 pacientes (48).

En una revisión sistemática publicada en 2017 (49) se analizaron catorce estudios originales del SNC (n = 6), cáncer de cabeza y cuello (n = 4), cáncer de pulmón (n = 2) y tumores gastrointestinales (n = 2). La reirradiación con PTR (rePTR) en el melanoma uveal recurrente consiguió una preservación ocular a 5 años del 55%; en los cordomas el control local a 2 años y la supervivencia global fue de 85% y 80%, respectivamente. La rePTR en gliomas de adultos no mostró toxicidad grado 3. Dos estudios en tumores pediátricos del SNC demostraron ser una técnica segura y eficaz, con solo un paciente con toxicidad grado 3 y observación de supervivientes a largo plazo. Los datos de rePTR en tumores de cabeza y cuello mostraron un control local/locorregional apropiado y perfiles de toxicidad favorables en comparación con los datos históricos conocidos de tratamiento con fotones, que incluyen tasas bajas (9-10%) de colocación de sonda de alimentación. La rePTR en el cáncer de pulmón recurrente alcanzó una supervivencia favorable con presencia de toxicidad y complicaciones esperadas en pacientes tratados con reirradiación, especialmente con quimioterapia concurrente y recurrencias de localización central. Por último, los datos observados con rePTR en neoplasias gastrointestinales son muy favorables con muy pocas complicaciones de grado alto.

Se puede concluir que en base a los datos limitados existentes en la literatura, la PRT es una modalidad de reRT notablemente segura para el rescate efectivo de la enfermedad recurrente. Las experiencias institucionales deben continuar siendo reportadas presentando las correlaciones dosimétricas con fotones, resultados de toxicidad tardía más maduros y el uso técnicas avanzadas de PRT como IMPT.

## 5. INDICACIONES

El creciente número de publicaciones sobre resultados con el tratamiento de protones y la mayor accesibilidad a los centros de protonterapia hace que la discusión sobre las indicaciones para este tratamiento vaya adquiriendo más importancia.

### 5.1. Revisión de guías

Basándose en lo comentado anteriormente, diferentes guías y grupos de trabajo han establecido sus indicaciones para el tratamiento de protones. Se exponen a continuación de una manera resumida.

La Guía “Alberta Health Services Cancer Care Proton Therapy Guideline Working Group and Guideline Advisory Group”, publicada en 2013 (50), hace las siguientes recomendaciones para enviar los pacientes fuera del país a tratarse con protonterapia:

#### 1. Pacientes pediátricos y adolescentes:

- Tumores que requieren irradiación craneoespinal..
- Tumores o lesiones en SNC: MAV, ependimomas, craneofaringiomas, tumores de células germinales del SN, tumores neuroectodérmicos primitivos, gliomas de bajo grado, tumores de la hipófisis y tumores pineales (no pineoblastomas).
- Otros tumores: cordomas y condrosarcomas, rhabdomyosarcomas, sarcoma de Ewing, tumores pineales y linfomas.

#### 2. Tumores en población adulta:

- Las mismas indicaciones del grupo pediátrico ampliando hasta la edad de 30 años e incluyendo también tumores de los senos paranasales y de la cavidad nasal.

#### 3. Melanoma ocular.

En los pacientes con otros tumores de cabeza y cuello, mama, pulmón, tracto gastrointestinal, y los cánceres pélvicos, incluyendo cáncer de próstata, no hay suficiente evidencia.

Estas mismas recomendaciones son publicadas en 2014 por el grupo italiano, en relación a la población pediátrica.

La revisión realizada por la Agencia Catalana de Calidad y Evaluación de Tecnologías Sanitarias en 2014 (51) avala las indicaciones referidas anteriormente y coinciden con las que posteriormente ha publicado la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO), que se comentarán a continuación. Sus conclusiones son:

- Los estudios clínicos sugieren un aumento de la seguridad y la eficacia mediante el uso de PRT en lugar de la radioterapia convencional para un cierto tipo de tumores, como en el caso del melanoma de úvea, cordomas y condrosarcomas de la base del cráneo, o tumores de pulmón de células no pequeñas con estadios tempranos.
- La indicación de PRT en pacientes pediátricos se justifica por el menor depósito de radiación en tejido sano comparado con la radioterapia con fotones y la consiguiente reducción de efectos adversos a largo plazo. No obstante, la falta de estudios con seguimientos suficientemente largos no permite evaluar la toxicidad de la PRT a largo plazo en este tipo de pacientes.



Las recomendaciones del grupo de trabajo de Protonterapia del Servicio Andaluz de Salud y del Centro Nacional de Aceleradores (ProSAS-CNA) publicadas en 2017 se pueden concretar en:

- Tumores oculares, incluyendo melanomas intraoculares.
- Tumores de la base de cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas.
- Tumores primarios o metastásicos espinales donde la tolerancia de la médula espinal puede ser sobrepasada.
- Tumores pediátricos.
- Situaciones en las que sea necesaria una reirradiación y exista riesgo de superar la tolerancia de los órganos críticos.

## 5.2. Recomendaciones guía ASTRO

Como resumen de las indicaciones del tratamiento con protones, teniendo en cuenta la variabilidad del espectro de indicaciones, podemos aceptar las recomendaciones del grupo de la American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) publicadas en 2017 (condicionadas por el sistema sanitario americano) pero que pueden ser extrapolables a nuestro medio y más por la prestigiosa sociedad científica que las respalda (52).

### A. Indicaciones

Situaciones en las que el uso de protones aporta un beneficio adicional para el paciente desde el punto de vista de la protección de los tejidos sanos de alrededor del tumor frente al uso de fotones. Estas situaciones pueden ser:

- ▶ Situaciones en las que uno o más órganos críticos está muy próximo al volumen tumoral diana, y un gradiente de dosis grande debe ser alcanzado fuera del volumen blanco para evitar exceder la dosis de tolerancia de esta estructura crítica.
- ▶ Se precisa disminuir la gran inhomogeneidad de dosis en un volumen amplio del tratamiento con fotones, evitando un área excesiva de “puntos calientes” dentro del volumen tratado, que puedan llevar al riesgo de una toxicidad severa aguda o crónica (sobrepasar la dosis de tolerancia de los tejidos de respuesta aguda o tardía).
- ▶ Un tratamiento con técnica de fotones podría incrementar la probabilidad de daño significativo a los tejidos sanos al sobrepasar valores de dosis integral asociados con toxicidad, en el estudio de histograma dosis-volumen..
- ▶ Pacientes con irradiación previa de la misma área o adyacente, en los que debe modelarse la distribución de dosis para evitar que la dosis acumulada sobrepase la tolerancia de los tejidos normales que le rodean.

### B. Limitaciones

Se ha de tener en cuenta que el tratamiento con protones es más complejo que el tratamiento con RT conformada 3D o con IMRT y por ello deben de valorarse los pros y contras, máxime en el contexto de tener que desplazar al paciente lejos de su entorno familiar y asistencial para recibir el tratamiento.

Por ello, además de cumplir al menos una de las 4 condiciones referidas anteriormente, se debe valorar el riesgo-beneficio incluyendo:

- ▶ Capacidad del paciente para recibir el tratamiento con protones, incluyendo la capacidad de reproductibilidad diaria del tratamiento.
- ▶ Adecuada definición del volumen blanco (PTV) y los órganos de riesgo (OARs).
- ▶ Equipamiento disponible adecuado, incluyendo, por ejemplo, el control de la movilidad de los órganos, cuando sea relevante.
- ▶ Equipo médico, físico y staff adiestrados (competentes).
- ▶ Adecuado programa de control de calidad y procedimientos de seguridad del paciente.

Atendiendo a los criterios antes mencionados, se establecen tres grupos.

### **GRUPO I: Enfermedades en las que está justificado el uso de protones.**

1. Tumores oculares, incluyendo melanomas oculares.
2. Tumores próximos o en la base del cráneo, incluyendo, pero no limitados al cordoma y al condrosarcoma.
3. Tumores primarios o metastásicos en la médula espinal/columna vertebral, donde la tolerancia del cordón medular puede ser sobrepasada con el tratamiento convencional o en los casos en los que el cordón medular ha sido ya irradiado.
4. Carcinoma hepatocelular.
5. Tumores pediátricos.
6. Pacientes con síndromes genéticos que hacen que sea crítico el disminuir al máximo el volumen de irradiación total, tales como retinoblastoma o NF-1, aunque no limitado sólo a estas entidades.
7. Tumores primarios malignos y benignos del SNC.
8. Tumores avanzados (T4) y/o irresecables del área de cabeza y cuello.
9. Cáncer de senos paranasales.
10. Sarcomas retroperitoneales no metastásicos.
11. Pacientes que deben recibir reirradiación, en los que la dosis que recibirán las estructuras críticas sobrepasa la dosis de tolerancia.

El tratamiento con protones es una técnica muy aceptable para la modalidad de tratamiento con SBRT o con Radiocirugía siéndoles aplicables las recomendaciones, indicaciones y descripciones técnicas publicadas por ASTRO respecto a estas modalidades técnicas.

## **GRUPO II: Enfermedades en las que está en desarrollo el estudio del uso de protones basado en la evidencia.**

1. Tumores no avanzados (no T4) o resecables, del área de cabeza y cuello.
2. Tumores torácicos, incluyendo tumores no metastásicos primarios de pulmón o de esófago y linfomas mediastínicos.
3. Tumores abdominales, incluyendo tumor de páncreas, biliar o cáncer adrenal, no metastásicos.
4. Tumores pélvicos, incluyendo cáncer rectal, anal, cervical y vesical no metastásicos.
5. Cáncer de próstata no metastásico (sólo en el contexto de ensayo clínico o de registro de datos prospectivo).
6. Cáncer de mama.

## **GRUPO III: Enfermedades en las que no está recomendado el uso de protones.**

Solo se deberían valorar si cumplen algunos de los criterios especificados en el apartado de indicaciones, comentadas al inicio de esta guía ASTRO.

- Situaciones en las que el tratamiento con protones no ofrece ninguna ventaja dosimétrica sobre el tratamiento estándar (RT 3D conformada o IMRT) al obtener con ella un buen resultado clínico y baja toxicidad.
- Situaciones de urgencia clínica, como síndrome de vena cava superior, compresión medular, obstrucción de la vía aérea, sangrado tumoral no controlado u otros escenarios de urgencia médica.
- Incapacidad de controlar la movilidad de los órganos o no adecuada inmovilización para el tratamiento.
- Tratamiento paliativo, en caso de reirradiación, en condiciones donde la tolerancia de los tejidos sanos no se sobrepasaría, usando técnicas estándar adecuadas.

A pesar de todas las recomendaciones anteriores, la irrupción de la protonterapia supone una problemática recurrente en Oncología Radioterápica: la evolución tecnológica es más rápida que la realización de estudios clínicos de máximo nivel de evidencia. **Dadas las ventajas dosimétricas objetivadas en prácticamente todas las posibles localizaciones tumorales, se aboga por priorizar el uso de PRT para pacientes con tasas de supervivencia altas y/o pacientes jóvenes.**

### **5.3 Indicaciones SEOR**

Como se ha mencionado en el apartado anterior, se pueden resumir las indicaciones del tratamiento con protones adaptando a nuestro medio las aceptadas por el **grupo de la ASTRO** publicadas en 2017. SEOR recomienda valorar los siguientes parámetros previo a la indicación del tratamiento con protones:

1. Cuando utilizando las técnicas de fotones más avanzadas disponibles en el medio hospitalario no se alcance la dosis prescrita en el target tumoral debido a las limitaciones de los órganos de riesgo adyacentes (constraints) y los protones permitan una mejor cobertura del target en compromiso con dichas limitaciones.

**2.** Pacientes en los que el tratamiento oncológico consigue supervivencias significativas y el target tumoral está localizado próximo a estructuras de riesgo (cerebro, corazón, pulmones...) por lo que es aconsejable minimizar las dosis a tejidos sanos adyacentes para disminuir el riesgo de complicaciones. Esto aplica en forma directa a población pediátrica y adolescente sin excluir los adultos en situación similar.

**3.** Pacientes en los que el tratamiento del tumor consigue largas supervivencias por lo que es aconsejable minimizar las dosis a tejidos sanos adyacentes para disminuir el riesgo de desarrollar segundos tumores. Esto aplica en forma directa a población pediátrica y adolescente sin excluir los adultos en situación similar.

**4.** Tumores resistentes a las dosis estándar de radioterapia en los que se puede plantear una escala de dosis.

## **5.4. Recomendaciones SEOR**

Según lo comentado anteriormente SEOR recomienda las siguientes indicaciones:

- 1.** Tumores oculares, incluyendo melanomas oculares.
- 2.** Tumores próximos o en la base del cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas.
- 3.** Tumores primarios o metastásicos médula espinal/columna vertebral donde la tolerancia del cordón medular puede ser sobrepasada con el tratamiento convencional.
- 4.** Tumores en población pediátrica, fundamentalmente los localizados en SNC y/o próximos a órganos de riesgo (médula, corazón, pulmones).
- 5.** Pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
- 6.** Reirradiación en casos seleccionados.

Se recomienda, en todos los casos en los que sea posible, llevar adelante estudios de calidad de vida y de costo-beneficio para evaluar en forma continua el lugar que los tratamientos con protones debe ocupar entre las distintas alternativas en radioterapia y oncología en general. Un análisis detallado de los estudios costo-beneficio existentes al presente en protonterapia fue publicada por Verma et al (2018) (53). En su revisión sistemática concluyen que basado en datos limitados, PRT proporciona perfiles favorables de calidad de vida para tumores seleccionados de cerebro, cabeza y cuello, pulmón e infantiles. Los beneficios para el cáncer de próstata y de mama fueron más modestos.

## 6. NECESIDADES EN ESPAÑA

La estimación de la demanda potencial difiere según las fuentes de información. Para hacer este cálculo se pueden tomar como referencia los datos provenientes de diferentes países.

En EEUU la cifra de pacientes tratados con protones llega a ser el 10% de los tumores en pacientes pediátricos frente al 0,85% en adultos. En conjunto en EEUU reciben tratamiento con protones 5000 pacientes cada año, que suponen < 1% del total de pacientes irradiados.

En el caso de Francia se estima que reciben tratamiento con protones menos del 1% de los pacientes irradiados, aunque hay experiencias institucionales como en el Institute Curie donde alrededor del 15% de sus pacientes son tratados con protones (con reclutamiento nacional y, en menor medida, internacional), lo que da una idea de la perspectiva potencial de esta actividad.

En la tabla 3 se muestra la estimación de casos en diferentes países europeos según indicaciones aprobadas y potenciales, si bien hay que destacar que es una publicación del 2010.

País Europeo*	Escenario 1 Total casos estimados**	Escenario 2 Total casos estimados**
Bélgica	198,3	424,3
Holanda	691,7	19.830,2
Suecia	332,0 - 410,4	2.969,9 - 4.408,8
Italia	765,5	11.483,1
Gran Bretaña	691,7	

**Tabla 3.** Estimación de casos en diferentes países europeos según en dos escenarios diferentes. Escenario 1: Indicaciones aprobadas en esos países. Escenario 2: Escenario 1 + indicaciones potenciales.

Fuente: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AET-MIS). La protonthérapies. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance. AETMIS NI- 2010-03:1-30.

Posteriormente, el informe del National Health Service del Reino Unido sobre el programa estratégico de aplicación de protones en tratamientos de radioterapia publicado en 2012 (54), estima que el número de pacientes por año en los que podría estar indicada esta técnica sería de 1664, incluyendo algunos casos que estarían incluidos dentro de ensayo clínico. Si se extrapola esta cifra a la población española obtendríamos un resultado de 1150 pacientes por año.

El mismo informe advierte de la posibilidad de que la disponibilidad de protones haga descender el umbral de edad en la que los tratamientos radioterápicos puedan ser administrados de forma segura, aumentando así las indicaciones en esas edades precoces en las que hasta ahora no se contemplaba el uso de tratamiento con radiaciones.

Para hacer una estimación de las necesidades en España en este informe utilizamos los datos de las cifras del cáncer en España 2017 publicados por la Sociedad Española de Oncología Médica. Según este informe la incidencia del cáncer en España ha alcanzado los 247.771 nuevos tumores en 2015. Tomando

como referencia estos datos y las tasas de aplicación de protonterapia propuestas por el Ministerio de Salud de Holanda (publicadas en 2009) (55) se puede realizar una estimación de tratamientos según indicación que aparece detallada en la tabla 4.

En total se estima que el porcentaje de protonterapia para España en los próximos años se sitúa a corto plazo en el 2% de los pacientes de cáncer y a medio plazo en el 11% de pacientes, desde un punto de vista de prescripción clínica. Esto abarcaría desde la situación más restrictiva solo con las indicaciones estándar, 725 pacientes, hasta incluir todas las posibles indicaciones con un total de 17671 pacientes.

Esta metodología es conservadora ya que las indicaciones comúnmente aceptadas para protonterapia han aumentado de forma notable desde 2009 (fecha del informe del Ministerio de Salud de Holanda) como se ha demostrado con la bibliografía clínica posterior y hasta 2016.

<b>INDICACIONES ESTÁNDAR</b>					
<b>Intracraneal</b>	<b>Total casos</b>	<b>% Radio-terapia</b>		<b>% protonterapia</b>	<b>Pacientes estimados</b>
Melanoma intraocular	276	47%	130	80%	104
Base de cráneo	210	90%	189	100%	189
<b>Tumores pediátricos</b>					
Meduloblastoma	180	50%	90	80%	72
Otros tumores cerebrales	900	50%	450	80%	360
<b>TOTAL</b>					<b>725</b>
<b>MEJORA DEL CONTROL LOCAL</b>					
<b>Intracraneal</b>	<b>Total casos</b>	<b>% Radio-terapia</b>		<b>% protonterapia</b>	<b>Pacientes estimados</b>
Tumores cerebrales	4.042	92%	3.719	13%	465
Reirradiación	800	100%	800	25%	200
<b>Cabeza y cuello</b>					
Tumores paranasales	441	100%	441	25%	110
Carcinoma nasofaríngeo	360	100%	360	10%	36
Glándulas salivares	129	8%	112	10%	11
Reirradiación	150	100%	150	25%	38
<b>Tumores urológicos</b>					
Próstata	33.370	60%	20.022	5%	1.001
Vegiga	21.093	58%	12.234	5%	612
<b>Tumores torácicos</b>					
Pulmón microcíticos	5.669	76%	4.309	10%	431
<b>Sarcomas</b>					
Sarcoma retroperitoneal	161	100%	161	25%	40
<b>TOTAL</b>					<b>2.944</b>

<b>REDUCCIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS</b>					
<b>Tumores intracraneales</b>	<b>Total casos</b>	<b>% Radio-terapia</b>		<b>% protonterapia</b>	<b>Pacientes estimados</b>
Meningioma	900	50%	450	50%	225
Reirradiación	600	100%	600	25%	150
<b>Cabeza y cuello</b>					
Cavidad oral	4.002	78%	3.122	25%	780
Laringe	8.280	100%	8.280	70%	5.796
Faringe	2.001	100%	2.001	50%	1.001
Reirradiación	2.000	100%	2.000	50%	1.000
<b>Tumores torácicos</b>					
Pulmón no microcítico	22.678	76%	17.235	15%	2.585
<b>Ginecológicos</b>					
Vagina	319	71%	226	10%	23
Cérvix	2.399	58%	1.391	25%	348
Cuello del útero	6.160	48%	2.834	25%	708
<b>Gastro intestinal</b>					
Carcinoma de estómago	5.770	80%	4.616	25%	1.154
Gástrico	8.456	20%	1.691	25%	423
Recto	13.706	61%	8.361	10%	836
Páncreas	6.914	20%	1.383	10%	138
<b>Sarcoma</b>					
Retroperitoneal	168	100%	168	75%	126
Extremidades	1.950	100%	1.950	25%	488
<b>TOTAL</b>					<b>15.781</b>
<b>REDUCCIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS</b>					
	<b>Total casos</b>	<b>% Radio-terapia</b>		<b>% protonterapia</b>	<b>Pacientes estimados</b>
Mama	27.747	83%	23.030	6%	1.382
Hodgkin	1.589	65%	1.033	10%	103
No-Hodgkin	7.670	30%	2.301	10%	230
Testículos	974	20%	195	80%	156
<b>TOTAL</b>					<b>1.871</b>

**Tabla 4.** Estimación de tratamientos en España según indicación: por indicación estándar, mejora del control local, reducción de efectos secundarios y reducción de tumores secundarios.

Fuente: (Health Council of the Netherlands Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague Council of the Netherlands, 2009: publication no. 2009/17E. ISBN 978-90-5549-786-7)

Para hacer un cálculo de necesidades de unidades de PRT y sus planes económicos de equilibrio de negocios habría que tener también en consideración el tiempo que necesita cada equipo hasta conseguir un número estable de tratamientos. Según los datos publicados de 25 centros instalados entre 2005 y 2014, se debe trabajar alrededor de 3 a 4 años hasta llegar a un equilibrio en el número de pacientes por año. Este dato se cifra actualmente en alrededor de 270 pacientes por año y por sala para los centros más productivos (Figura 9). Atendiendo a lo comentado hasta ahora, en España se requerirían un mínimo de tres salas de tratamiento en la situación más restrictiva como comienzo de la actividad.

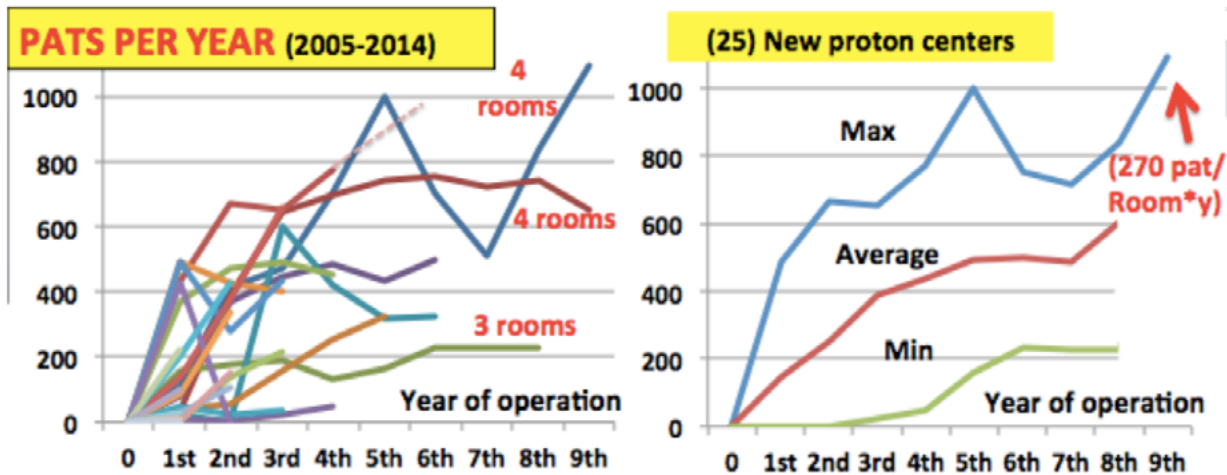


Figura 9. Número de tratamientos por año de 25 nuevos centros de protonterapia creados entre 2005 y 2014. (Datos PTCOG: M.Jermann (PSI, Suiza), cálculos A. Mazal (Inst Curie, Paris).

Hay que señalar que el case mix de una unidad de protonterapia operativa actualmente es en muchos casos similar a la de una unidad de radioterapia convencional, aunque con una sobrerrepresentación de aquellas patologías con indicaciones estándar y de mejora del control local. Según los datos publicados por la aseguradora americana Medicare, del total de actuaciones financiadas por su aseguradora en el año 2009, el 10,6% de las asistencias clínicas correspondían a indicaciones estándar y de mejora del control local, frente al 89,4% que correspondieron a la reducción de tumores y efectos secundarios (From: Proton beam radiotherapy in the U.S. Medicare population: growth in use between 2006 and 2009). En Europa en general la proporción de indicaciones estándar es significativamente más elevada, parcialmente debido a los regímenes de pago de tratamientos por los sistemas de salud.



## 7. CONSIDERACIONES FINALES

En tumores infantiles, los tratamientos con protones tienen una larga experiencia clínica pero somos conscientes de que son necesarios tiempos de seguimiento más prolongados de las series que confirmen los datos en relación a las toxicidades tardías y el desarrollo de segundos tumores. Las series disponibles actualmente muestran una mejoría de la calidad de vida en 10 puntos cuando se comparan los niños con tumores cerebrales tratados con protones frente a los fotones.

Las indicaciones consideradas estándares en PRT son tumores muy específicos con una incidencia muy baja, por lo que el gran desafío es como abordar las localizaciones con mayor número de pacientes. En el caso del cáncer de mama y pulmón, se podría considerar el tratamiento en subgrupos desfavorables, por ejemplo pacientes con riesgo cardíaco, pulmonar y/o de segundo tumor. También podrían seleccionarse patologías en base a modelos predictivos del beneficio, por ejemplo en base a reducción significativa de la toxicidad potencial (como el modelo de los Países Bajos).

Hay que tener en consideración que desde el punto de vista de la radiobiología los protones tienen una diferencia limitada respecto a los fotones aunque se continúa investigando en este campo. Los iones pesados, representados por el carbono, podrían obtener resultados con gran expectativa en tumores radioresistentes. Sin embargo la experiencia clínica con estas partículas está limitada a un número reducido de series, por lo que se necesita más investigación clínica para confirmar este supuesto.

La mayoría de las publicaciones de protonterapia que han supuesto las indicaciones de este tratamiento se han realizado con equipos con limitaciones técnicas, por lo que habrá que esperar los resultados de los nuevos equipamientos (IMPT) que tienen un potencial beneficio en relación a los previos.

En los últimos años se han instalado numerosos equipos por todo el mundo haciendo más accesible el tratamiento. Sin embargo, no existen todavía equipos de protonterapia en nuestro país lo cual dificulta enormemente la indicación de los tratamientos. Es precisamente la accesibilidad a los equipos de protones uno de los aspectos claves para conseguir que este tratamiento se convierta en el tratamiento estándar en las indicaciones ya establecidas. La instalación de equipos en nuestro país permitiría el acceso en estas indicaciones y el desarrollo de futuros tratamientos.

La limitación de centros disponibles actualmente para realizar tratamientos con protones y la ausencia de resultados de ensayos fase III aconsejan la selección de pacientes utilizando métodos que valoren el teórico beneficio de esta técnica. Siguiendo el modelo holandés sería aconsejable detectar en cada localización los parámetros de mejora (generalmente disminuir la toxicidad tardía) y estimar los valores para obtener dicho beneficio mediante el tratamiento de protones, hasta poder reconocer una indicación como estándar. Otros métodos están disponibles como el de la evaluación permanente de los tratamientos y de las alternativas a corto plazo para establecer una "cobertura con desarrollo de evidencia".

Por último, no es objeto de este informe hacer un análisis económico de este tratamiento pero es un hecho que la alta inversión que precisa la instalación de estos equipos junto con el coste de funcionamiento ha sido y es un factor limitante para su desarrollo. Sin embargo cuando se evalúe el coste de los tratamientos con protones debería realizarse desde una visión multimodal, considerando no sólo los resultados relacionados con la reducción de recidivas locales, el aumento de la supervivencia y la disminución de las tasas de toxicidad, sino también con el impacto en el deterioro social y la necesidad de uso en terapias adicionales.

## 8. CONCLUSIONES

El tratamiento con protones presenta ventajas dosimétricas y radiobiológicas en relación al tratamiento estándar con fotones.

Su uso en determinados tumores ha sido consensuado por diferentes sociedades médicas y guías de práctica clínica.

La población pediátrica, los largos supervivientes y los tumores con histologías resistentes al tratamiento con fotones constituyen los principales subgrupos beneficiarios de este tratamiento en el momento actual.

Se espera que el inicio de esta actividad en nuestro país constituya un punto de partida que facilite el tratamiento al menos en las indicaciones consideradas estándar, para ir incrementándose paulatinamente en los años siguientes.



# **BIBLIOGRAFÍA**



- 1.** Dr Pestchen: “Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia”. Ignacio Petschen Verdaguer\* Académico de Número de la R.A. Medicina Comunitat Valenciana.
- 2.** E. Herranz. I Encuentro complutense para la divulgación en Física Nuclear y de partículas. 2008.
- 3.** Proton and Heavy Ion Therapy: An overview: January 2017. HealthPACT@health.qld.gov.au
- 4.** Jérôme Doyen, Alexander Tuan Falk, Vincent Floquet, Joël Héroult, Jean-Michel Hannoun-Lévi. “Proton beams in cancer treatments: Clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy”. *Cancer Treatment Reviews*, 43 (2016) 104-112.
- 5.** Yock et al. Quality of life outcomes in proton and photon treated pediatric brain tumor survivors. *Radiotherapy and Oncology* 113 (2014): 89-94.
- 6.** Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328–38.
- 7.** Schoot RA, Slater O, Ronckers CM et al. Adverse events of local treatment in long-term head and neck rhabdomyosarcoma survivors after external beam radiotherapy or AMORE treatment. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1424–34.
- 8.** Ducassou A, Gambart M, Munzer C et al. Long-term side effects of radiotherapy for pediatric localized neuroblastoma: results from clinical trials NB90 and NB94. *Strahlenther Onkol* 2015; 191: 604–12.
- 9.** Perwein T, Lackner H, Sovinz P et al. Survival and late effects in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 629–35.
- 10.** Paulino AC, Simon JH, Zhen W et al. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1489–95.
- 11.** Yock TI, Yeap BY, Ebb DH et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol*. 2016; 17(3):287-98.
- 12.** Mizumoto M, Murayama S, Akimoto T et al. Long-term follow-up after proton beam therapy for pediatric tumors: a Japanese national survey. *Cancer Sci*. 2017; 108(3):444-447.
- 13.** Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3762–70.
- 14.** Childs SK, Kozak KR, Friedmann AM et al. Proton radiotherapy for paraneural rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 635–42.
- 15.** Friedman DL, Whitton J, Leisenring W, et al: Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 102:1083-1095, 2010.
- 16.** Barbara Rombi, Sabina Vennarin, Lorenzo Vinante et al. Proton radiotherapy for pediatric tumors: review of first clinical results. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:74. doi:10.1186/s13052-014-0074.
- 17.** Sethi RV, Shih HA, Yeap BY et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 2014; 120(1): 126–33.
- 18.** Langendijk y col. Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: The model-based approach. Department of Radiation Oncology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, The Netherlands. *Radiotherapy and Oncology* 107 (2013) 267–273.

- 19.** Moteabbed M, et al. 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. Med. Biol.* 2014;59:2883–2899
- 20.** Wang Z, Nabhan M, Schild SE, et al. Charged particle radiation therapy for uveal melanoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013; 86 (1): 18-26.
- 21.** Kavita K. Mishra, Jeanne M. Quivey, MD et al. Long-term Results of the UCSF-LBNL Randomized Trial: Charged Particle With Helium Ion Versus Iodine-125 Plaque Therapy for Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 92 (2): 376-383
- 22.** Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103: 8-11
- 23.** Bloch OG, Jian BJ, Yang I, et al: A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci* 16:1547-1551, 2009
- 24.** Weber DC, Malyapa R, Albertini F, et al: Long term outcomes of patients with skull-base low-grade chondrosarcoma and chordoma patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Radiother Oncol* 120:169-174, 2016
- 25.** Feuvret L, Bracci S, Calugaru V, et al: Efficacy and safety of adjuvant proton therapy combined with surgery for chondrosarcoma of the skull base: A retrospective, population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:312-321, 2016
- 26.** Amichetti M, Amelio D, Cianchetti M, et al. A systematic review of proton therapy in the treatment of chondrosarcoma of the skull base. *Neurosurg Rev* 2010; 33:155.
- 27.** Galle J, McDonald M, Simoneaux V, et al: Reirradiation with proton therapy for recurrent gliomas. *Int J Part Ther* 2:11-18, 2015
- 28.** Patel SH, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1027–3
- 29.** Resto VA, Chan AW, Deschler DG, et al: Extent of surgery in the management of locally advanced sinonasal malignancies. *Head Neck* 30:222-229, 2008.
- 30.** Lewis GD, Holliday EB, Kocak-Uzel E, et al: Intensity-modulated proton therapy for nasopharyngeal carcinoma: Decreased radiation dose to normal structures and encouraging clinical outcomes. *Head Neck* 38 (suppl 1):E1886-E1895, 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.24341>
- 31.** Ianchard P, Garden AS, Gunn GB, et al: Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer—A case matched analysis. *Radiother Oncol* 120:48-55, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.022>
- 32.** Romesser PB, Cahlon O, Scher ED, et al: Proton beam reirradiation for recurrent head and neck cancer: Multi-institutional Report on feasibility and early outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 95:386-395, 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.036>
- 33.** Qi WX, Fu S, Zhang Q1, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2015 Mar;114(3):289-95. doi: 10.1016/j.radonc.2014.11.033. Epub 2014 Dec 9.
- 34.** Bush DA, Smith JC, Slater JD, Volk ML, Reeves ME, Cheng J, Grove R, de Vera ME. Randomized Clinical

Trial Comparing Proton Beam Radiation Therapy with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 May 1;95(1):477-82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.027. Epub 2016 Feb 13.

**35.** Zietman AL<sup>1</sup>, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 1;28(7):1106-11. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475. Epub 2010 Feb 1

**36.** Iwata H, Ishikawa H, Takagi M, Okimoto T, Murayama S, Akimoto T, Wada H, Arimura T, Sato Y, Araya M, Mizoe JE, Gosho M, Nakamura K, Shirato H, Sakurai H. Long-term outcomes of proton therapy for prostate cancer in Japan: a multi-institutional survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group. *Cancer Med*. 2018 Feb 14

**37.** Ho CK, Bryant CM, Mendenhall NP, Henderson RH, Mendenhall WM, Nichols RC, Morris CG, Kanmaniraja D, Hamlin DJ, Li Z, Hoppe BS. Long-term outcomes following proton therapy for prostate cancer in young men with a focus on sexual health. *Acta Oncol*. 2018 Jan 23:1-7. doi: 10.1080/0284186X.2018.1427886. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29359988.

**38.** Kammerer E, Guevelou JL, Chaikh A, Danhier S, Geffrelet J, Levy C, Saloux E, Habrand JL, Thariat J. Proton therapy for locally advanced breast cancer: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2018 Feb;63:19-27.

**39.** Grutters JPC, et al. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* 2010; 95: 32–40

**40.** Harada H, Murayama S. Proton beam therapy in non-small cell lung cancer: state of the art. *Lung Cancer (Auckl)*. 2017 Aug 23;8:141-145. doi: 10.2147/LCTT.S117647. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28883747; PubMed Central PMCID: PMC5574682.

**41.** Grant JD, et al. Proton-Based Stereotactic Ablative Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *BioMed Research International* 2014: 1-7.

**42.** Nguyen QN, et al. Long-term outcomes after proton therapy, with concurrent chemotherapy, for stage II–III inoperable non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2015;115: 367–372

**43.** Chang JY, Verma V, Li M, Zhang W, Komaki R, Lu C, Allen PK, Liao Z, Welsh J, Lin SH, Gomez D, Jeter M, O'Reilly M, Zhu RX, Zhang X, Li H, Mohan R, Heymach JV, Vaporciyan AA, Hahn S, Cox JD. Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 10;3(8):e172032.

**44.** Higgins KA, O'Connell K, Liu Y, Gillespie TW, McDonald MW et al. National Cancer Database Analysis of Proton Versus Photon Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Jan 1;97(1):128-137. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.10.001. Epub 2016 Oct 11.

**45.** Feranandes A, Berman AT, Mick R et al. A prospective study of proton beam reirradiation for esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):483-7.

**46.** Eaton B E et al. Use of proton therapy for re-irradiation in pediatric intracranial ependymoma. *Radiotherapy and Oncology* 2015;116:301-308

**47.** McAvoy S et al: Feasibility of proton beam therapy for reirradiation of locoregionally recurrent non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2013; 109: 38–44.

- 48.** Chao H-H, Berman AT, Simone II CB, Ciunci C, Gabriel P, Lin H, Both S, Langer C, Lelionis K, Rengan R, Hahn SM, Prabhu K, Fagundes M, Hartsell W, Mick R, Plastaras JP, Multi-institutional Prospective Study of Re-irradiation with Proton Beam Radiotherapy for Locoregionally Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer, *Journal of Thoracic Oncology* (2016), doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.018.
- 49.** Verma V, Rwigema JM, Malyapa RS, Regine WF, Simone CB 2nd. Systematic assessment of clinical outcomes and toxicities of proton radiotherapy for reirradiation. *Radiother Oncol.* 2017 Oct;125(1):21-30. doi: 10.1016/j.radonc.2017.08.005. Epub 2017 Sep 20. Review. PubMed PMID: 28941560.
- 50.** Patel S, Kostaras X, Parliament M, Olivotto IA, Nordal R, Aronyk K, Hagen N. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr Oncol.* 2014 Oct;21(5):251-62. doi: 10.3747/co.21.2207.
- 51.** Maite Solans, Cari Almazán, Josep Alfons Espinàs. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2014.
- 52.** ASTRO PBT Model Policies.
- 53.** Verma V, Simone CB, Mishra MV. Quality of Life and Patient-Reported Outcomes Following Proton Radiation Therapy: A Systematic Review. *J Natl Cancer Inst.* 2018 Apr 1;110(4).
- 54.** National PBT Service Development Programme – Strategic Outline Case.
- 55.** Proton Radiotherapy. No. 2009/ 17E, The Hague, December 14, 2009.





**SEOR**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA