
Radioterapia con partículas pesadas

Heavy particle radiation therapy

S. Lozares, F. Mañeru, S. Pellejero

RESUMEN

Las características de la radiación constituida por partículas pesadas la convierten en una herramienta muy útil para el uso terapéutico. Los protones, los núcleos de helio o los iones de carbono están siendo empleados con éxito en instalaciones radioterápicas de todo el mundo. En este trabajo se exponen los fundamentos físicos y tecnológicos que convierten a estas partículas en radiación adecuada para atacar los volúmenes blanco, así como las distintas maneras de administrar tratamientos. Posteriormente se describen las principales aplicaciones clínicas que muestran las ventajas terapéuticas en algunas de las patologías más empleadas en centros de próton y hadrón-terapia en la actualidad. En continuo estudio, el uso clínico de partículas pesadas se presenta como una vía de avance enormemente prometedora frente a las tecnologías clásicas, tanto en cobertura tumoral como en reducción de dosis en el tejido circundante.

Palabras clave. Radioterapia. Partículas pesadas. Hadrón-terapia. Tumores.

ABSTRACT

The characteristics of radiation formed by heavy particles make it a highly useful tool for therapeutic use. Protons, helium nuclei or carbon ions are being successfully employed in radiotherapy installations throughout the world. This article sets out the physical and technological foundations that make these radiation particles suitable for attacking white volume, as well as the different ways of administering treatment. Next, the main clinical applications are described, which show the therapeutic advantages in some of the pathologies most widely employed in proton and hadrontherapy centres at present. Under continuous study, the clinical use of heavy particles appears to be an enormously promising path of advance in comparison with classical technologies, both in tumour coverage and in reducing dosages in surrounding tissue.

Key words. Radiotherapy. Heavy particles. Hadrontherapy. Tumours.

An. Sist. Sanit. Navar. 2009; 32 (Supl. 2): 85-95

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica.
Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia

Sergio Lozares Cordero
Benjamín de Tudela, 35-5^oC
31008 Pamplona
Tfno. 605743113
E-mail: sergio.lozares.cordero@navarra.es

INTRODUCCIÓN

En 1946 Robert Wilson¹ propuso por primera vez el uso de protones para tratar pacientes con cáncer. Pocos años después se comenzaron a administrar tratamientos y desde entonces se han construido varias instalaciones en el mundo. En las décadas posteriores se empleó para un número reducido de pacientes y en patologías muy específicas. Lo usual en esos años era establecer centros de referencia, normalmente ligados a la investigación, donde los pacientes eran enviados desde diferentes naciones. A partir del final de la década de 1970 el *Lawrence Berkeley Laboratory*^{2,3} comenzó a estudiar el uso de otras partículas de mayor masa, como helio, carbono u otros iones. En los últimos años se está generalizando el uso de este tipo de radiación y las nuevas instalaciones con un uso casi exclusivamente clínico proliferan frente a los centros de investigación básica de antaño. Hoy en día existen decenas de unidades de tratamiento con protones y muchas están en construcción. En nuestro país aún no se dispone de una instalación de este

tipo, aunque existen varias iniciativas para ello que podrían convertirse en realidad en un futuro próximo.

INTERACCIÓN DE PARTÍCULAS PESADAS

Las propiedades de los iones de peso igual o mayor que el protón son completamente distintas de las de los fotones o electrones, también empleados en la radioterapia. La diferencia reside en la distribución espacial del depósito de energía, mucho más localizada.

Cualquier radiación incidente sobre un cuerpo se ve atenuada por la interacción de las partículas que la forman con los átomos del cuerpo que la recibe. La desaceleración debida a las colisiones con átomos y núcleos provoca una pérdida de energía de las partículas incidentes, energía que se deposita en el material receptor. Esa transferencia energética libera electrones que a su vez depositan su energía cinética en el medio. Todo ese proceso comienza en la superficie de entrada y continúa en profundidad.

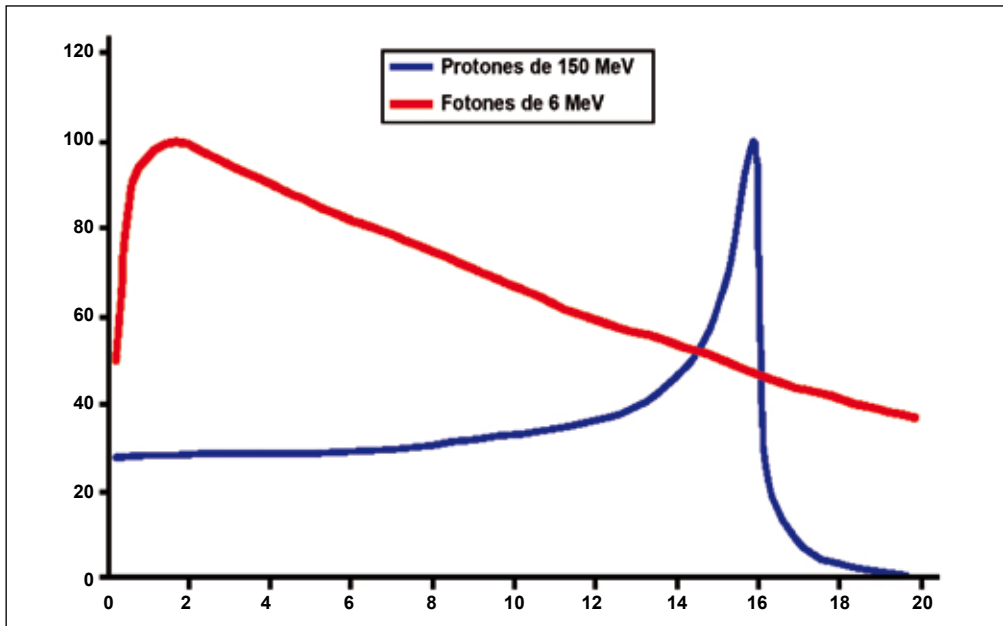


Figura 1. Curvas de penetración en agua de haz de protones y fotones en energías de terapia.

En el caso de los fotones y electrones, hay deposición de energía en un amplio rango de profundidad (varios centímetros, en el caso de energías de MeV), por lo que todo el recorrido del haz se ve afectado muy significativamente por la radiación. Eso hace que la entrada y salida de los haces en el cuerpo humano deba planificarse teniendo en cuenta que se administra radiación en toda la proyección del recorrido.

Para las partículas más pesadas, como protones, la atenuación del haz es diferente: las partículas se desaceleran poco a poco en su recorrido, depositando una pequeña cantidad de energía hasta que se frenan por completo y entonces se produce un depósito de energía más alto y muy localizado. El lugar del medio donde se deposita esa energía será la profundidad del recorrido promedio de las partículas. La representación de las curvas de penetración de las partículas cargadas pesadas presenta por tanto un máximo en una zona que dependerá de la energía de la radiación. Ese máximo es conocido como pico de Bragg y es la gran diferencia frente a fotones y electrones. La figura 1 muestra la dosis absorbida en agua para un haz monoenergético de protones. Podemos apreciar la gran acumulación de dosis en un máximo en el pico de Bragg y también la rápida caída a cero inmediatamente después. Eso hace que, por un lado, los tejidos previos al volumen blanco sean poco irradiados, y por otro que los posteriores no reciban apenas nada de radiación de salida. Las curvas de diferentes tipos de radiación empleadas en radioterapia se muestran superpuestas. Por supuesto, la forma de esas curvas depende también del medio que atraviesan y de la energía de la radiación.

La radiación empleada en terapia puede estar constituida por rayos X o por partículas con masa, excluyendo los neutrones. Aunque los electrones o piones sean partículas con carga, nos referiremos a partículas de masa mayor o igual a la del protón. De entre ellas, se suelen distinguir dos tipos: las de alta y las de baja transferencia lineal de energía (LET)⁴. La terapia con protones se caracteriza por una baja LET y la

hadrón-terapia (masa igual o mayor a la de los iones de helio) por una alta LET.

Las unidades de tratamiento más habituales son las de protones, seguidas de otros iones no muy pesados, como carbono, hidrógeno, helio, litio, boro, nitrógeno, oxígeno o neón.

EQUIPOS DE TERAPIA

La penetración de la radiación está determinada por la energía del haz, por lo que si se quiere distribuir la dosis absorbida es preciso irradiar con diferentes energías. El rango de interés en el caso de protones es de 80 a 400 MeV. En cambio, partículas más pesadas precisan una mayor energía para obtener el pico de Bragg en las mismas profundidades: una penetración equivalente a la de protones de 250 MeV (unos 16 cm, aunque con mayores energías se puede tratar hasta unos 30 cm de profundidad) la presentan iones de carbono de 3000 MeV (250 MeV/u (megaelectrón-voltios por nucleón)). Por ello, la tecnología necesaria para iones pesados es más sofisticada que la de las instalaciones de protón-terapia. No es extraño que el coste económico suela ser el aspecto determinante para decidir instalar un equipo de este tipo.

La energía para acelerar protones se puede conseguir mediante un ciclotrón, acelerador circular de partículas empleado desde hace décadas en la investigación de física fundamental. En un acelerador ciclotrón las partículas cargadas se lanzan a una cavidad circular por la que viajan sometidas a un campo magnético constante excepto en una zona del ciclo donde se aceleran y aumentan su radio de giro con un campo eléctrico en resonancia con el movimiento. Se consiguen energías de 10^2 MeV evitando las largas distancias necesarias en los aceleradores lineales. Es una tecnología conocida desde 1931 y ampliamente implantada.

Si se quieren obtener energías de 10^3 MeV se emplea un acelerador sincrotrón. En este tipo de acelerador circular las partículas alcanzan velocidades más altas me-

diente un campo electromagnético en toda la cavidad, manteniendo el radio constante. La energía se puede variar más fácilmente, lo cual es muy útil para distribuir la dosis, pero la tecnología implicada es más costosa.

Una vez logrado el haz de partículas con la energía deseada, la unidad de tratamiento debe ofrecer la libertad suficiente para administrar tratamientos diferentes en función de las necesidades de cada paciente. En este aspecto la mejora determinante la marcan los equipos de *gantry* (o brazo, emisor final de la radiación) giratorio, con los que es posible incidir en el cuerpo desde diferentes ángulos. Esto ofrece muchas más posibilidades y permite tratar anatomías más variadas que los anteriores equipos con salida en una única dirección espacial.

El problema técnico al que se enfrenta la ingeniería para uno de esos *gantries* es el enorme peso que deben soportar (unas 100 toneladas) combinado con la alta precisión mecánica requerida (submilimétrica). No fue hasta la última década del pasado siglo que se llegó a la complejidad técnica necesaria para ello^{5,6}.

TÉCNICAS DE TRATAMIENTO

Técnica de haz pasivo (*passive-beam*)

El primer método empleado, que sigue en vigor en muchas instalaciones, fue el modo de distribución de dosis *passive-beam*. Esta forma de administrar la radiación consigue un reparto adecuado de la dosis mediante un sistema de compensación previo al paciente. La figura 2 muestra esquemáticamente el recorrido del haz. En el plano perpendicular al haz se emplea un complejo sistema de dispersión y colimación que reproduzca la sección transversal del volumen blanco lo mejor posible. La penetración del haz se modifica con un filtro de radiación que produzca a la salida un haz de la energía deseada (un pico de Bragg fijo en todo el plano transversal). Por último, se emplea un compensador de plexiglás o cera que reproduzca la forma del contorno distal del volumen blanco para que las curvas de isodosis se ajusten a él. Se consigue reducir casi por completo la dosis tras el tumor, pero se crean zonas calientes en la zona anterior, debido al desplazamiento del pico hacia la superficie.

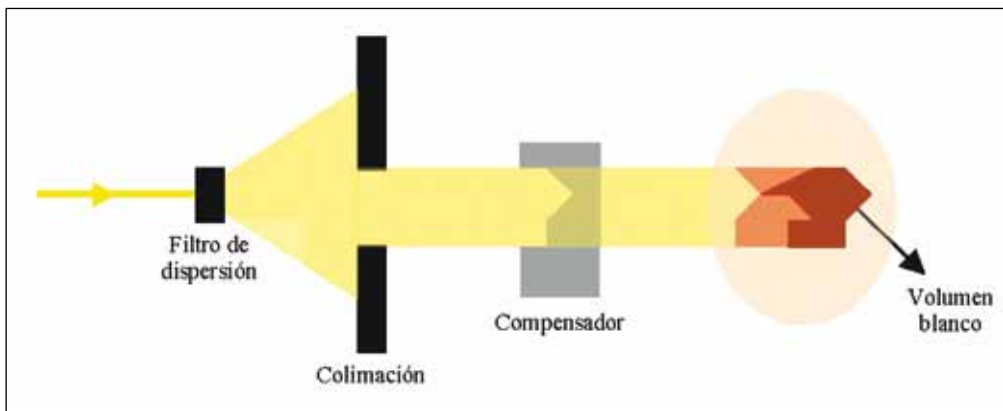


Figura 2. Esquema del funcionamiento de radioterapia con partículas pesadas empleando técnica de haz pasivo. La zona de color rojo corresponde a la sobredosisificación en los tejidos previos al blanco.

Esta técnica presenta pocas complicaciones añadidas en el control de la máquina, pero precisa de accesorios compensadores y colimadores personalizados para

cada paciente, los cuales además reducen mucho la eficiencia del sistema, puesto que atenúan el haz inicial en más de un 50%.

Técnica de haz activo (*active beam*)

En esta otra modalidad el sistema de planificación emplea el haz fino sin dispersar, administrando la dosis punto a punto. Para ello, cada haz emergente debe estar filtrado para tener la energía adecuada y

debe dirigirse hacia el punto de interés, lo cual se logra mediante un sistema de desviación magnética en los ejes transversales o sincronizando el tratamiento con el movimiento de la camilla donde se sitúe el paciente. La figura 3 muestra el sistema de forma esquemática.

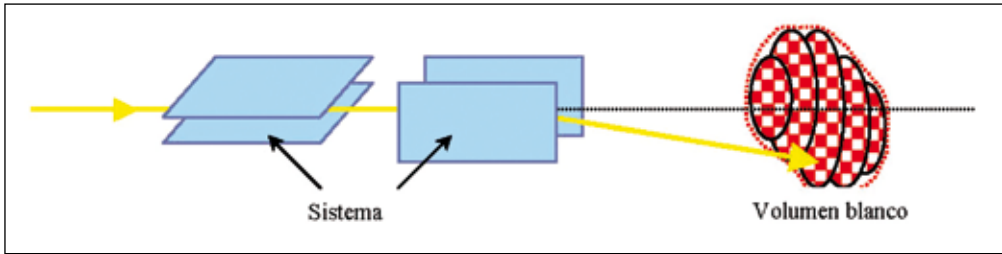


Figura 3. Esquema del funcionamiento de radioterapia con partículas pesadas empleando técnica de haz activo.

El sistema de planificador divide al volumen objetivo en secciones transversales y a estas en píxeles. Cada sección se trata con una filtración y energía diferente.

Esta técnica se ha empleado en algunos centros de referencia y requiere un control de calidad muy estricto y una monitorización del sistema en tiempo real muy exigente. No obstante, se consigue mejor conformación de dosis que empleando *passive beam*.

Por supuesto, en ambos modos de tratamiento es precisa una exactitud muy alta en el posicionamiento del paciente debido al alto gradiente de dosis que existe entre el volumen blanco y los tejidos circundantes y a la alta dosis que se alcanza (la escalada de dosis es posible en este caso ya que los órganos de riesgo suelen recibir poca dosis y las limitaciones que imponen son menores). Se emplean sistemas de inmovilización exigentes, mascarillas y se adquieren imágenes de colocación que permitan asegurar la geometría.

PRESCRIPCIÓN Y PLANIFICACIÓN

Las características físicas de la radiación determinan su interacción con la

materia y por tanto el daño que son capaces de causar a los tejidos biológicos. En el caso de protones o iones más pesados, su alta LET en comparación con fotones o electrones hace que sean radiaciones más dañinas, es decir, que presenten mayor eficacia biológica relativa (RBE)⁷. A la hora de prescribir tratamientos eso se traduce en que una menor dosis de radiación de alta LET consigue el mismo efecto que una mayor dosis de fotones o electrones. Se emplean los factores de corrección necesarios para adaptar las prescripciones clásicas de fotones a las partículas pesadas, muchas veces como parte de la planificación del tratamiento en el sistema de cálculo. Estas correcciones son muy sencillas en el caso de los protones y algo más complejas en iones de mayor masa.

PROTONES

Existen 27 instalaciones de protones en el mundo (marzo de 2009) que aprovechan aceleradores de investigación de física de altas energías o más recientemente nuevas instalaciones pensadas y construidas para terapia. Estas instalaciones se han venido utilizando para el tratamiento de volúme-

nes con órganos de riesgo extremadamente cercanos como el melanoma de coroides y sarcomas que rodean o están en contacto con órganos críticos del sistema nervioso, donde la radioterapia convencional de RX es problemática.

También se han usado en otras patologías como el glioblastoma multiforme y el meningioma, cordomas, sarcoma retroperitoneal, de senos paranasales y de cabeza y cuello⁸. Asimismo se ha empleado en el tratamiento de cáncer de próstata a altas dosis^{9,10}. Los requerimientos de planificación para terapia de protones son entre otros aspectos, la necesidad de abordar el problema de forma tridimensional, consideración de heterogeneidades, diseño de compensadores, procedimientos especiales de imagen, inmovilización de los pacientes.

El hecho de que la radiación se deposite de forma muy localizada hace que la precisión necesaria en todos los pasos sea del orden de 1 a 2 mm, lo cual lleva a tener que considerar el problema de forma totalmente tridimensional, con cálculos y volúmenes basados en TC con espesores de corte de 1 a 2 mm y con algoritmos que consideren el efecto de las heterogeneidades en la deposición de energía. Estos algoritmos vienen siendo tipo *pencil beam*¹¹ donde la física de un haz elemental se calcula previamente por simulación Montecarlo y el planificador integra a lo largo del campo de tratamiento. En la actualidad también existen desarrollos basados exclusivamente en Montecarlo para aumentar la precisión en situaciones complejas¹².

Al hablar de la experiencia clínica con este tipo de tecnología radioterápica nos resulta ciertamente lejano percibir la repercusión real sobre el paciente. Siempre que hablamos de nuevas técnicas en el campo de la radiofísica nos imaginamos infinitos pacientes potenciales y pocos pacientes reales, momento en el cual podemos perder la relación entre tecnología y personas.

La hadronterapia es uno de esos múltiples campos en los que la aplicación clínica precisa de un fuerte desembolso económico con una importante mejora en el tratamiento de muchos de los tumores

indicados para este tipo de tratamiento. La principal ventaja del tratamiento con protones en comparación con los fotones es la reducción de la dosis al tejido sano fuera del volumen de planificación (PTV), debido al pico de Bragg característico de este tipo de partículas.

Los efectos secundarios radioinducidos se reducen, incluyendo el riesgo de aparición de tumores secundarios. Este punto es de gran importancia cuando tratamos niños, adolescentes y adultos jóvenes. En comparación con los modernos tratamientos de intensidad modulada con fotones de alta energía (IMRT), aunque con IMRT los resultados de cobertura de dosis en el volumen objetivo son similares se consigue que el volumen de tejido sano que recibe bajas dosis sea mucho menor con protones que con tratamiento de IMRT en algunas localizaciones.

El tratamiento de tumores pediátricos es una de las más importantes indicaciones para terapia de protones por la existencia de un claro beneficio debido a la reducción de la toxicidad. Se han publicado diferentes artículos en los que se aprecian ventajas en el tratamiento con terapia de protones para tumores de cabeza y cuello, base del cráneo, órbita ocular, cerebro y localizaciones extracraneales¹³⁻¹⁶.

Los protones, por lo tanto, serían el tratamiento indicado en niños y adolescentes siempre que se disponga de instalaciones, a pesar de que deberían existir más estudios clínicos de fase III. El tratamiento de los niños, que tiene que ser realizado con sedación o anestesia general en el caso de que sean muy pequeños, exige una estrecha colaboración entre el oncólogo radioterápico y el pediatra debiendo existir protocolos multidisciplinarios adecuados.

Además del tratamiento de los tumores pediátricos, se utilizan también para el tratamiento de tumores benignos de base de cráneo y malformaciones arteriovenosas en adolescentes y jóvenes adultos; la eficacia del tratamiento con protones se ha probado en grandes series de pacientes de melanoma uveal, cordomas, y condrosarcomas de bajo grado de base de cráneo. Egger y

col¹⁷ publicaron un informe sobre 2.645 pacientes con melanoma uveal tratados con protones en la ISP, Villigen, Suiza. Las tasas de conservación de la vista estaban entre 89,5% y 100% a los 5 años para todos los pacientes tratados con técnica protónica¹⁷. En 375 cordomas de base de cráneo, las tasas de control local a los 5 años eran del 73% con tratamiento de protones en el Hospital General de Massachusetts¹⁸. En la mayoría de centros de protones, este tipo de terapia se administra también a pacientes con cáncer de pulmón localizado de no de células pequeñas (NSCLC)¹⁹, así como a pacientes con cáncer de próstata. Para aprovechar plenamente las ventajas de este tipo de tratamiento en cáncer de pulmón localizado, los movimientos provocados por la respiración del paciente deben ser minimizados por las técnicas disponibles. La supervivencia libre de enfermedad a los 8 años obtenidos con protones en cáncer de próstata localizado fueron del 81% para pacientes que presentan PSA entre 4,1 y 10 ng/ml, 62% para valores de PSA entre 10,1 y 20 ng/ml y 43% para valores de PSA entre 20,1 y 50 ng/ml en *Loma Linda University Medical Center*²⁰. Estas tasas de supervivencia son muy similares a las obtenidas con tratamientos de IMRT con fotones de alta energía²¹ lo cual no es sorprendente ya que las dosis son muy similares. Si hablamos de escalada de dosis, el tratamiento con protones de estas características está siendo investigado en un estudio en el Hospital General de Massachusetts, Boston, MA.

IONES PESADOS

Otra de las opciones clínicas con propiedades físicas similares al tratamiento con protones es el tratamiento con partículas pesadas como los iones de carbono. Además, ofrecen una mayor eficacia biológica en determinados tipos de tumores.

En cualquier tipo de radioterapia uno de los factores más importantes es la eficacia de la radiación sobre los tejidos involucrados en el tratamiento. La eficacia es distinta para cada tipo de radiación y, además, depende de factores físicos, químicos

y biológicos. Por tanto, para cuantificarla se introduce un parámetro relativo, es decir, un parámetro que compara la eficacia biológica de diferentes tipos de radiación.

Para un efecto biológico determinado, la eficacia biológica relativa (RBE) se define como la relación entre la dosis de radiación gamma de una fuente de cobalto-60 necesaria para producir el efecto deseado y la dosis depositada por la radiación bajo estudio para producir el mismo efecto.

Según esta definición, lo que interesa es que con la menor dosis posible se consiga el mismo efecto biológico, es decir $RBE > 1$. Este factor es muy complejo, ya que es una combinación de factores físicos y biológicos. Físicamente dependerá del número atómico y de la energía del ión y, biológicamente, del tipo de célula.

La principal ventaja de los iones de carbono frente a los protones es que presentan una $RBE > 2$. La RBE depende de la transferencia lineal de energía (LET) que se define como la tasa promedio de deposición de la energía por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria.

Normalmente la LET se mide en keV/ μ m. La LET alcanza un valor máximo al final del recorrido donde los electrones del objetivo son emitidos con energía cinética baja, formando una nube de electrones en torno a la trayectoria del ión. Los efectos radiobiológicos se producen sobre todo por los electrones. Cuanto mayor sea la densidad electrónica y, por tanto, la densidad de ionización, mayor será la eficacia biológica.

Los protones son partículas de baja LET, 30 keV/ μ m, por lo que su eficacia biológica es similar a la de los fotones. En el caso de los iones de carbono el valor de la transferencia lineal de energía varía en un rango de 30-100 keV/ μ m. Además, el valor máximo de LET se alcanza en el pico de Bragg. Los iones de carbono tienen por tanto una elevada eficacia biológica debido a que la contribución de alta LET se restringe principalmente a la zona del tumor.

Además la RBE también depende del tipo de célula. El objetivo principal de la

radiación es el ADN, que se encuentra en el núcleo celular y su integridad es necesaria para la supervivencia de la célula. Por eso dispone de un sistema de reparación muy complejo. En cambio, si es expuesto a dosis locales muy elevadas (local se refiere a unos pocos nanómetros, que son las dimensiones del ADN), las lesiones se empiezan a agrupar y el sistema de protección es incapaz de reparar todas. Esto es lo que ocurre cuando las partículas ionizantes son iones de carbono, que debido a que tienen mayor capacidad de ionización, producen una mayor densidad de electrones secundarios y esto es lo que produce el daño irreparable. En cambio, la ionización que producen los protones es más dispersa, por eso RBE de los protones es cercano a 1 y el de los iones de carbono varía entre 2 y 5.

EXPERIENCIA EN ALGUNOS TIPOS DE TUMORES

Base de cráneo

El 35% de todos los cordomas tienen su origen en la base de cráneo. La resección completa es rara vez posible y las recidivas locales son bastante frecuentes. Los resultados obtenidos después de radioterapia convencional con fotones de alta energía son pobres, las tasas de control local varían entre el 17% y el 23% a los 5 años^{22,23}.

Con modernas técnicas de fotones, permitiendo una mayor dosis al tumor, se ha obtenido un control local a los 5 años del 50%²⁴. La probabilidad de control local aumenta con la dosis y conduce a resultados favorables en pacientes tratados con dosis superiores a 65 Gy²⁵.

Los mejores resultados se han publicado con protones en cordomas usando dosis de hasta 83 Gy equivalente. La tasa de control local a cinco y diez años fue 73% y 54%, respectivamente, en 375 pacientes con cordomas de base de cráneo, tratados en Hospital General de Massachusetts¹⁸. Aunque el tratamiento con protones se considera el de elección para los pacientes con cordomas de base de cráneo, los iones

de carbono han demostrado resultados similares.

Tumores de cabeza y cuello

En tumores localmente avanzados de cabeza y cuello, la radioterapia es una parte del tratamiento multimodal. La mayoría de los pacientes tratados por tumores de cabeza y cuello tienen carcinomas de células escamosas. La radioterapia con partículas cargadas ha sido considerada especialmente para los subtipos histológicos menos comunes tales como los adenocarcinomas, carcinomas quísticos y los melanomas malignos, porque estos subtipos histológicos se consideran relativamente resistentes al tratamiento convencional de fotones²⁶.

A pesar de estos resultados la espera de la validación con un mayor número de pacientes se hace necesaria.

Cáncer de pulmón localizado de no células pequeñas

La cirugía es el tratamiento estándar para el cáncer de pulmón localizado de no células pequeñas (NSNLC), pero alrededor del 5 al 10% de los pacientes con estadio I son considerados inoperables por razones médicas o por rechazar la cirugía. Para algunos de estos pacientes, la radioterapia es una opción de tratamiento alternativo. Debido a la radiosensibilidad del parénquima pulmonar y a la reducción de la función pulmonar en la mayoría de estos pacientes, el beneficio de la radioterapia tiene que ser sopesado con el riesgo de mayor deterioro de la función pulmonar.

Varios estudios han sido llevados a cabo para evaluar la conveniencia del tratamiento con partículas cargadas principalmente en tumores NSNLC en estadios tempranos aunque como en el resto de patologías se hacen necesarios mayor cantidad de estudios²⁷⁻²⁹.

Carcinoma hepatocelular

El tratamiento radioterápico de carcinoma hepatocelular se considera en los

tumores que no son adecuados para la cirugía debido a la ubicación y al tamaño del tumor o a las condiciones generales del paciente. Estudios realizados en China, Japón, demuestran la eficacia del tratamiento con iones de carbono en este tipo de tumores^{30,31}.

Hueso y los sarcomas de tejidos blandos

La terapia con partículas de protones y iones de carbono principalmente se utiliza para cordomas, condrosarcomas, y osteosarcomas porque estos subtipos histológicos pueden caracterizarse como muy insensibles a los tratamientos de radioterapia convencional y son necesarias altas dosis³²⁻³⁴.

Cáncer de próstata

En el cáncer de próstata localmente avanzado con PSA > 10 ng/ml y una puntuación Gleason de al menos 7, la probabilidad de control bioquímico después de tratamiento convencional con fotones de alta energía es pobre. Varios estudios demostraron que la escalada de dosis hasta dosis superiores a 76 Gy conduce a un mejor control local y libre de recaída bioquímica en la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado de intermedio y alto riesgo (PSA 10-20 ng/ml y PSA > 20 ng/ml). Las tasas de cinco años sin evidencia de enfermedad (NED) de 51% después de RT convencional con dosis < 76 Gy *versus* 82% para las dosis > 76 Gy³⁵. Con estas dosis debemos considerar especialmente las lesiones radio-inducidas ocasionadas al recto. Con las técnicas modernas de tratamiento como la IMRT guiada por imagen permiten proteger el recto de manera adecuada y, al mismo tiempo aumentar la dosis a la próstata¹⁶. Dada la relativamente alta dosis necesaria para controlar el cáncer de próstata, las células pueden suponerse que serán relativamente radio-resistentes a los fotones de alta energía de los tratamientos convencionales. Haces con alta LET tales como los iones de carbono no sólo propor-

cionan la ventaja física de un perfil de dosis invertido (pico de Bragg), lo que permite un fuerte gradiente de dosis hacia la pared anterior del recto, sino que también ofrecen ventajas biológicas^{36,37}. Los resultados prometedores obtenidos con la radioterapia de carbono necesitan confirmación en los ensayos clínicos controlados con gran número de pacientes que comparen el tratamiento de iones de carbono con IMRT con fotones de alta energía y tratamiento con protones teniendo también en cuenta la toxicidad y la calidad de vida.

CONSIDERACIONES FINALES

En la última década, decenas de centros en todo el mundo han ido adquiriendo experiencia clínica en la terapia de partículas cargadas y en el tratamiento con protones. Junto con el desarrollo de nuevas tecnologías, especialmente para la aplicación del tratamiento y la planificación del mismo, es probable que se encuentren más entornos clínicos para la aplicación de estos tratamientos que permitan una explotación óptima de las propiedades físicas y biológicas de protones y iones pesados. Entre estas tecnologías están la planificación inversa del tratamiento para partículas, la mejora de sistemas de posicionamiento del paciente, la conmutación de la respiración en el tratamiento y la optimización biológica de la planificación. Desde el punto de vista clínico, la investigación es todavía más necesaria para aclarar las indicaciones que más se beneficiarán de la terapia con protones y iones pesados.

BIBLIOGRAFÍA

1. WILSON RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47: 487-491.
2. CASTRO JR, LINSTADT DE, BAHARY JP. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 647-655.
3. CASTRO JR. Clinical programs: A review of past and existing hadron protocols, en Amaldi U, Larrson B, Lemoigne Y (eds): *Advances in Hadron Therapy*. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Science, 1997.

4. International Commission on Radiation Units and Measurements, Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation, ICRU Report 60, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, 1998.
5. PEDRONI E. Concepts for gantry systems. En: Linz U (ed): Ion Beams in Tumour Therapy. Weinheim, Germany, Chapman and Hall, 1995.
6. EICKHOFF H, HABERER T, KRAFT G. The GSI cancer therapy project. *Strahlenther Onkol* 1999; Suppl 2: 175: 21-24.
7. International Commission on Radiological Protection, The 2007 Recommendations of the ICRP, ICRP Publication 103, Elsevier, 2007.
8. COLE DJ. The case of proton therapy in the UK. Private communication to AEA. 1990.
9. SHIPLEY WU, VERHEY LJ, MUNZENRIDER JE. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3-12.
10. SLATER JD, ROSSI CJ JR, YONEMOTO LT, BUSH DA, JABOLA BR, LEVY RP et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348-352.
11. PETTI PL. Differential pencil beam dose calculations for charged particles. *Med Phys* 1992; 19: 137-149.
12. FIPPEL M, SOUKUP M. A Monte Carlo dose calculation algorithm for proton therapy *Med. Phys* 2004; 31: 2263-2273.
13. FUSS M, HUG EB, SCHAEFER RA. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: Comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1117-1126.
14. LEE CT, BILTON SD, FAMIGLIETTI RM. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: How do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-372.
15. YOCK T, SCHNEIDER R, FRIEDMANN A. Proton radiotherapy for orbital rhabdomyosarcoma: Clinical outcome and a dosimetric comparison with photons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1161-1168.
16. MIRALBELL R, CELIA L, WEBER D. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: Intensity-modulated x-ray beams vs. intensitymodulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1111-1119.
17. EGGER E, ZOGRAFOS L, SCHALENBURG A. Eye re-tention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-880.
18. MUNZENRIDER JE, LIEBSCH NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; Suppl 2: 175: 57-63.
19. BUSH DA, SLATER JD, SHIN BB. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-1203.
20. SLATER JD, YONEMOTO LT, ROSSI CJ. Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 299-304.
21. ZELEFSKY MJ, FUKS Z, HUNT M. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: Early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1111-1116.
22. CATTON C, O'SULLIVAN B, BELL R. Chordoma: Long-term follow-up after radical photon irradiation. *Radiother Oncol* 1996; 41: 67-72.
23. ROMERO J, CARDENES H, LA TORRE A. Chordoma: Results of radiation therapy in eighteen patients. *Radiother Oncol* 1993; 29: 27-32.
24. DEBUS J, SCHULZ-ERTNER D, SCHAD L. Stereotactic fractionated radiotherapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 591-596.
25. HUG EB, LOREDO LN, SLATER JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999; 91: 432-439.
26. MIZOE J, TSUJII H, KAMADA T. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 358-364.
27. MINOHARA S, ENDO M, KANAI T. Estimating uncertainties of the geometrical range of particle radiotherapy during respiration. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003; 56: 121-125.
28. MIYAMOTO T, YAMAMOTO N, NISHIMURA H. Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2003; 66: 127-140.
29. TSUJII H, MIZOE J, KAMADA T. Overview of clinical experiences on carbon ion radiotherapy at NIRS. *Radiother Oncol* 2004; 73: 41-49.
30. HERFARTH KK, DEBUS J, LOHR F. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 164-170.

31. KATO H, TSUJII H, MIYAMOTO T. Results of the first prospective study of carbon ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 1468-1476.
32. HUG EB, FITZEK MM, LIEBSCH NJ. Locally challenging osteo –and chon– drogenic tumors of the axial skeleton: Results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 467-476.
33. SCHOENTHALER R, CASTRO JR, PETTI P. Charged particle irradiation of sacral chordomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 291-298.
34. KAMADA T, TSUJII H, TSUJII H. Efficacy and safety of carbon ion radiotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4466-4471.
35. IMAI R, KAMADA T, TSUJII H. Carbon ion radiotherapy for unresectable sacral chordomas. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5741-5746.
36. HANKS GE, HANLON AL, PINOVER WH. Dose escalation for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 823-832.
37. AKAKURA K, TSUJII H, MORITA S. Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer. *Prostate* 2004; 58: 252-258.
38. TSUJII H, YANAGI T, ISHIKAWA H. Hypofractionated radiotherapy with carbon ion beams for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1153-1160.

