

Complementariedades clínicas entre tratamientos con protones y tratamientos con iones de carbón

J.-J. Mazeron, R. Rivera, H. Marsiglia, C. Widakowich

Introducción

En las últimas dos décadas, una mejoría sustancial ha ocurrido en el campo de la radioterapia para varios tumores malignos. Esto fue principalmente debido al desarrollo de la imaginería 3D y equipos, permitiendo así una mejor distribución de dosis, pero también una mejor comprensión de los procesos radiobiológicos. Sin embargo, hay aun muchos pacientes en quienes el tratamiento falla debido a una falta de control local o inaceptables efectos secundarios. Los haces de partículas pesadas, debido a sus propiedades físicas y radiobiológicas, podrían mejorar el índice terapéutico al compararlos con haces convencionales de fotones y electrones en estos pacientes. Resultados preliminares con Carbono confirman el interés por partículas de alto LET en estos tumores, siendo estos ya observados con neutrones. La oportunidad ofrecida por una optimizada distribución de dosis abriría una nueva era para las partículas de alto LET, especialmente en tumores profundos, donde el uso de neutrones mantuvo restringido por una baja calidad de sus curvas de dosis en profundidad.

Efectos biológicos de los haces de partículas

El efecto biológico de las radiaciones ionizantes depende fuertemente de la Transferencia Lineal de Energía (LET), la cual es la cantidad de energía depositada por unidad de distancia y es expresada en $\text{keV}/\mu\text{m}$. Los protones, como también los fotones y electrones, son caracterizados por un bajo LET. Opuestamente, los neutrones rápidos e iones de luz son densamente ionizantes y su mayor LET puede ofrecer una ventaja biológica. Radiaciones de alto LET son mas efectivas por Gy. Esto puede ser medido por la Efectividad Biológica Relativa (REB), la cual es la relación de la dosis de una radiación dada comparada con la dosis de referencia (Cobalto 60 rayos γ) requerida para producir un objetivo espe-

cífico en un tejido dado. La REB aumenta con el LET hasta alrededor de $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$, sobre la cual disminuye debido a la muerte celular. La REB esta en el rango de 2 -10 para la mayoría de las radiaciones de alto LET a niveles de dosis terapéuticas, mientras que es alrededor de 1 para radiaciones de bajo LET. Radiaciones de alto LET podrían llevar a una ganancia terapéutica en tumores relativamente resistentes debido a la acumulación de lesiones subletales, situación reflejada por un hombro ancho en la parte inicial de la curva de sobrevida tumoral. Radiaciones de alto LET son caracterizadas porque la mayoría de la muerte celular es proveniente de lesiones letales y una curva de sobrevida casi lineal (exponencial).

Las células hipóxicas son significativamente mas resistentes a los efectos de radiaciones ionizantes respecto a células bien oxigenadas. Mientras los tejidos normales son bien oxigenados, la mayoría de los tumores tiene regiones hipóxicas, siendo esto una posible causa de falla local en radioterapia. Este efecto del oxígeno puede ser expresado por el "oxígeno enhancement ratio (OER)", el cual es la relación entre la dosis de radiación requerida para producir un efecto biológico específico bajo condiciones anóxicas, respecto a la dosis requerida para producir el mismo efecto bajo condiciones de buena oxigenación. El OER disminuye rápidamente con aumentos del LET y RBE. Varía en la mayoría de los casos entre 2.5 y 3 con radioterapia fraccionada convencional de bajo LET, mientras es significativamente mas pequeña en tratamientos de alto LET (alrededor de 1.4 a 1.7). Sin embargo, esta posible ventaja clínica de radiaciones de alto LET es probablemente menor que la esperada debido a la reoxigenación que puede ocurrir entre fracciones debido a varios procesos.

La radiosensibilidad varía entre las diferentes etapas del ciclo celular; es máxima en G2 y M; y mínima en G1 y S. La distribución de células en estas diferentes etapas del ciclo entre fracciones de tratamiento puede resultar en una aumentada radiosensibilidad en tumores proliferantes. Opuestamente, la falta de redistribución podría ser una causa de falla local en tumores de crecimiento lento. La radiosensibilidad frente a radiaciones de alto y bajo LET dependen del ciclo celular, pero la magnitud de la diferencia es mas pequeña para las de alto LET, lo que es una posible ventaja en algunos tumores resistentes, particularmente en aquellos de una pobre redistribución.

Ha sido probado por décadas que con radioterapia de

bajo LET hay una ventaja clínica en la entrega de bajas dosis por fracción. En otros términos, la RBE crece rápidamente con disminuciones de dosis por fracción para tejidos de respuesta normal y mas gradualmente para tejidos de respuesta precoz. Esto resulta en un mejor índice terapéutico, pero también lleva a un fuerte incremento en el numero total de fracciones y la duración total del tratamiento. Comparando los mismos tejidos expuestos a radiaciones de alto LET y bajo LET, se sugiere que el efecto de las de alto LET es menor dependiendo mas del fraccionamiento que las radiaciones de bajo LET. Esto podría permitir la entrega de radioterapia de alto LET en un menor número de fracciones.

Efectos físicos del haz de partículas

Los haces de neutrones no tienen una ventaja en la distribución de dosis respecto a los fotones. Sin embargo, tanto protones como haces de light ion tienen una significativa ventaja en la distribución de dosis sobre fotones y electrones. Ellos depositan preferentemente su energía cerca del fin de su trayecto, en lo que llamamos Bragg peak, antes de detenerse finalmente. Esta propiedad puede ser usada para obtener una mejor confirmación de la distribución de dosis sobre el volumen blanco que con fotones, en los cuales la dosis absorbida disminuye exponencialmente con la penetración, nunca deteniéndose. También, la penumbra lateral de los protones y haces de light ion es mucho mas estrecha que con los fotones producidos por el mejor Linac, y es una clara ventaja cuando el GTV esta muy cerca de órganos críticos.

Estudios clínicos con neutrones rápidos

Hemos visto que hay algunos argumentos radiobiológicos que llevan a esperar que los neutrones podrían ser de algun beneficio en pacientes que presentan tumores resistentes a rayos x, crecimiento lento o tumores que contienen una alta proporción de células hipóxicas. Muchos ensayos fase 2 y 3 fueron conducidos en los setenta y ochenta¹. Ellos generalmente fallaron cuando intentaron demostrar una ventaja para los neutrones comparados a los fotones en relativamente pacientes no seleccionados. En contraste, es probable que los neutrones serán de interés cuando se apliquen a una población seleccionada correctamente. Wambersie et al. concluyó en 1994 las indicaciones clínicas para la neutronterapia²:

- Localmente avanzados tumores de glándulas salivares
- Localmente avanzado de próstata
- Sarcomas de partes blandas inoperables o de crecimiento lento
- Adenocarcinoma o carcinoma adenoide quístico de senos paranasales
- Tratamiento paliativo en melanoma o carcinoma rectal

Estudios clínicos con protones

Características específicas de un haz de protones de alta precisión (Bragg peak, penumbra lateral estrecha) son usadas para tratar tumores que podrían no ser completamente

resecados y estar situados adyacentes de órganos críticos como tronco cerebral, médula espinal, quiasma óptico, retina, etc. Algunas indicaciones como melanoma ocular, cordoma y condrosarcoma de base de cráneo o espina cervical, son actualmente aceptadas por la comunidad radioterapeuta como el tratamiento de elección³. Otros estan aun en evaluación, como meningiomas, tumores localmente avanzados de nasofaringe, tumores pediátricos, etc.

Estudios clínicos con light ions

Los Light ions ofrecen la doble ventaja de un alto LET como los neutrones y una mejorada distribución física de la dosis en profundidad, como los protones. El Lawrence Berkley Laboratory fue el pionero en light ion hadronterapia con casi 2500 pacientes tratados entre 1957 y 1993 con Helio y Neon, para varios tipos de tumores, incluyendo melanomas uveales, tumores de la base de cráneo, sarcomas de hueso y partes blandas, glioblastomas, carcinomas de cabeza y cuello, carcinomas de prostata, colangiocarcinoma, etc⁴. Desde 1994, el National Cancer Institute for Radiobiological Science (NIRS, Chiba, Japon), ha tratado mas de 1200 pacientes con Carbon por carcinoma pulmonar, carcinomas de cabeza y cuello, hepatocarcinomas, carcinomas de próstata, sarcomas, carcinomas de cervix, tumores de sistema nervioso central, tumores de base de cráneo, carcinoma esofágico, etc. Mas de 140 pacientes fueron tratados con lones de Carbono en el Laboratorio GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany), principalmente por carcinoma o condrosarcoma de base de cráneo o por carcinoma adenoide quístico en cabeza y cuello. Mientras no se hayan realizado estudios randomizados, parece claro que la hadronterapia usando light ions es realizable y que altas tasas de control local pueden ser obtenidas en algunos tumores radioresistentes sin excesiva toxicidad tardía. También hemos visto que bajo ciertas circunstancias, es posible hipofraccionar el tratamiento (por ej. 60 Gy en 30 fracciones por 3 semanas en cordoma o condrosarcoma del clivus en GSI).

Discusión

Ha habido una disminución en el interés respecto a los neutrones en la última década. Esto es consecuencia de la publicación de algunos resultados desalentadores, principalmente en términos de efectos tardíos, lo cual puede al menos ser parcialmente explicado por el uso de equipos sub-óptimos, caracterizados por una muy baja energía, un haz fijo y la ausencia de colimador multilamina. La pobre calidad en la distribución de dosis obtenida con neutrones vino a ser mas notoria con el desarrollo de la radioterapia conformacional y la IMRT. Esta falta de tecnología no permitió una adecuada explotación de las propiedades radiobiológicas de los neutrones.

No obstante, la superioridad de los neutrones (alto LET) por sobre los fotones (bajo LET), fue claramente demostrada en algunos cánceres como carcinomas de glándulas salivares o carcinomas adenoide quístico de los senos paranasales.

Los protones son los más populares hadrones actualmente. Una gran experiencia ha sido acumulada y la protontera-

pia es ahora considerada como el tratamiento de elección en algunas enfermedades malignas, como son el melanoma uveal, cordoma y condrosarcoma de la base de cráneo. El haz de protones tiene una importante mejoría en la distribución de dosis comparado al haz de fotones, aun considerando que la IMRT -de fotones- a reducido en algo la diferencia. Los haces de protones no son además mas caros; cada vez hay mas centros que los estan implementando en el mundo y ellos son equipados con haces isocéntricos. La IMRT de protones es realizable con equipos modernos y abrirá una nueva era. Estas nuevas facilidades permitirán aumentar las indicaciones de la protonterapia, mas particularmente en tumores situados en el tórax, abdomen y pelvis. Los protones son también muy atractivos en niños. El volumen de tejidos normales irradiados a baja dosis es mucho mas pequeño que con IMRT de fotones. La combinación de campos provenientes de múltiples direcciones "disemina" irradiación, lo cual podría dar origen a tumores secundarios. Finalmente, algunos laboratorios estan trabajando en tecnologías que permitirán el reemplazo de los clásicos ciclotrones por máquinas miniaturizadas de bajo costo las cuales podrían ser implantadas en departamentos clásicos de radioterapia.

Los iones de carbón son promisorios porque ofrecen ambas ventajas, la de los protones (bajo LET) y la de las partículas de alto LET. La distribución de dosis obtenida con iones de carbón es similar a la obtenida con protones. Sin embargo, la generosas propiedades balísticas de los iones de carbón serán completamente explotadas cuando equipos isocéntricos sean diseñadas, lo que será algo mas difícil que con protones debido al mayor peso de las partículas. Opuestamente, comparado con los protones, los iones de carbón tienen un mayor RBE, lo que sería ventajoso en tumores radio-resistentes a los rayos x, por lo cual serán finalmente elegidos como terapia. Resultados preliminares obtenidos en Darmstadt con sobreimpresión de iones de carbón en carcinoma

adenoid quístico, confirman el interés por partículas de alto LET en estos tumores, lo cual ya se ha observado con neutrones⁵. La oportunidad ofrecida por una optimizada distribución de dosis abrirá una nueva era para partículas de alto LET, especialmente en tumores situados profundamente, donde el uso de neutrones fue restringido por la baja calidad de las curvas de dosis en profundidad^{2, 6}. Finalmente, hemos aprendido de la radiobiología que sería posible con iones de carbón disminuir el número de fracciones y la duración total de la radioterapia, lo que podría tener una incidencia en la comodidad del paciente y la relación costo beneficio.

Bibliografía

1. Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. Treatment with neutrons: hadrontherapy part II: physical basis and clinical experience. *Cancer Radiother* 2003; 7:340-52.
2. Wambersie A, Richard F, Breteau N. Development of fast neutron therapy worldwide. *Acta Oncol* 1994 ;34:264-74.
3. Noel G, Feuvret L, Ferrand R, Mazon JJ. Treatment with charged particles beams: hadrontherapy part I: physical basis and clinical experience of treatment with proton. *Cancer Radiother* 2003; 7:321-39.
4. Pommier P, Balosso J, Bolla M, Gerard JP. The French project ETOILE: review of clinical data for light ion hadrontherapy. *Cancer Radiother* 2002; 6:369-78.
5. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jakel O, Haberer T, Kraft G, Scholz M, et al. Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003; 56:391-8.
6. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, Haberer T, Jakel O, Karger C, et al. Carbon ion radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base. Results in 67 patients. *Strahlenther Onkol* 2003; 179:598-605.