



FACULTAD DE ENFERMERÍA

Junio 2022
2ª convocatoria

Protonterapia: revisión sobre el estado actual de la tecnología

Grado en Enfermería

Universidad de Santiago de Compostela

Alumna: Valeria Castro Vicente

Tutor: Pablo Fernández Aguiar

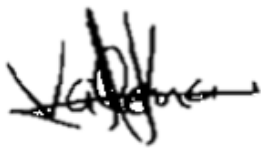
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Grao en Enfermería

El Proyecto de Fin de Grado titulado: "Protonterapia: revisión sobre el estado actual de la tecnología" fue realizado por el abajo firmante.

Santiago de Compostela, 9 de junio de 2022

La alumna,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Valeria Castro Vicente', with a horizontal line extending to the right.

Fdo.: Valeria Castro Vicente

El tutor,

Fdo.: Pablo Aguiar Fernández

ÍNDICE

| | |
|--------------------------|----|
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| RESUMO | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| JUSTIFICACIÓN | 9 |
| OBJETIVOS | 10 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 10 |
| RESULTADOS | 11 |
| DISCUSION | 19 |
| CONCLUSION | 22 |
| BIBLIOGRAFIA | 23 |

RESUMEN

Introducción: La radioterapia es una de las dos terapias universales contra el cáncer en todo el mundo, junto con la quimioterapia. A pesar de los grandes avances logrados en las últimas décadas en la lucha contra el cáncer, recientemente se han propuesto otras técnicas más novedosas que permitirán afrontar nuevos retos. En el campo de la radioterapia, surge la protonterapia, un nuevo tipo de radioterapia todavía desconocida para la población, para quien sigue siendo un misterio donde se utiliza y cuando. Esta nueva tecnología utiliza los ciclotrones, sincrotrones o sincrociclotrones para producir protones, acelerándolos y creando un haz que se transmite a la sala del tratamiento. Este haz de protones produce una muerte celular controlada en el paciente, tratando así las células tumorales, con efecto reducido sobre las células sanas.

Justificación: Las cifras de morbi- mortalidad del cáncer van en aumento con los años, y seguirán creciendo en un futuro próximo. Hay datos de que el 80-90% de pacientes tratados con radioterapia convencional se curan, con la protonterapia se podrían mejorar esos porcentajes.

Objetivos: Este estudio pretende revisar el estado actual de la tecnología en este campo y sus desafíos, así como los beneficios sobre la radioterapia convencional

Material y métodos: Se confecciona esta revisión bibliográfica de artículos de Pubmed- Medline y Google Académico, en su mayoría.

Resultado: Se encontraron 287 artículos que después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se han utilizado 6 artículos. Los avances en los últimos 10 años han sido considerables. A medida que avanza la tecnología también se encuentran con desafíos como los costes de las instalaciones y la anatomía del paciente. La radioterapia convencional está funcionando, pero la protonterapia tiene varios beneficios que podrían estandarizar esta terapia en un futuro próximo.

Conclusión: Queda aún mucho por descubrir sobre la protonterapia, hasta ahora los datos y estudios se encuentran muy limitados debido a los costes y las grandes infraestructuras que son necesarias para la implantación de esta terapia, que está destinada a ser un gran apoyo en la oncología futura.

Palabras clave: radioterapia, protonterapia, cáncer, tecnología, innovación, investigar, medicina, neoplasias malignas.

ABSTRACT

Introduction: Radiotherapy is one of the two universal cancer therapies worldwide, along with chemotherapy. Despite the great advances made in recent decades in the fight against cancer, other newer techniques have recently been proposed that will allow us to face new challenges. In the field of radiotherapy, proton therapy emerges, a new type of radiotherapy still unknown to the population, for whom it remains a mystery where it is used and when. This new technology uses cyclotrons, synchrotrons or synchrocyclotrons to produce protons, accelerating them and creating a beam that is transmitted to the treatment room. This beam of protons produces controlled cell death in the patient, thus treating tumor cells, with a reduced effect on healthy cells.

Justification: Cancer morbidity and mortality figures are increasing over the years and will continue to grow in the near future. There are data that 80-90% of patients treated with conventional radiotherapy are cured, with proton therapy these percentages could be improved.

Objectives: This study aims to review the current state of technology in this field and its challenges, as well as the benefits over conventional radiotherapy.

Material and methods: This bibliographic review of Pubmed-Medline and Google Scholar articles, mostly.

Result: 287 articles were found that after applying the inclusion and exclusion criteria, 6 articles have been used. Advances in the last 10 years have been considerable. As technology advances, they also encounter challenges such as facility costs and patient anatomy. Conventional radiation therapy is working, but proton therapy has several benefits that could standardize this therapy in the near future.

Conclusion: There is still much to discover about proton therapy, until now the data and studies are very limited due to the costs and the large infrastructures that are necessary for the implementation of this therapy, which is destined to be a great support in oncology. future.

Keywords: radiotherapy, proton therapy, cancer, technology, innovation, research, medicine, malignant neoplasms.

RESUMO

Introdución: A radioterapia é unha das dúas terapias universais contra o cancro en todo o mundo, xunto coa quimioterapia. A pesar dos grandes avances logrados nas últimas décadas na loita contra o cancro, recentemente propuxéronse outras técnicas máis novidasas que permitirán afrontar novos retos. No campo da radioterapia, xorde a protonterapia, un novo tipo de radioterapia aínda descoñecida para a poboación, para quen sigue sendo un misterio onde se utiliza e cando. Esta nova tecnoloxía utiliza os ciclotróns, sincrotróns ou sincrociclotróns para producir protóns, acelerándoos e creando un feixe que se transmite á sala do tratamento. Este feixe de protóns produce unha morte celular controlada no paciente, tratando así as células tumorais, con efecto reducido sobre as células saudables.

Xustificación: As cifras de morbi- mortalidade do cancro van en aumento cos anos, e seguirán crescendo nun futuro próximo. Hai datos de que o 80-90% de pacientes tratados con radioterapia convencional se curan, coa protonterapia poderíanse mellorar eses porcentaxes.

Obxectivos: Este estudio pretende revisar o estado actual da tecnoloxía neste campo e os seus desafíos, así como os beneficios sobre a radioterapia convencional

Material e métodos: Confeccionase esta revisión bibliográfica de artigos de Pubmed- Medline e Google Académico, na súa maioría.

Resultado: Atopáronse 287 artigos que despois de aplicar os criterios de inclusión e exclusión, utilizáronse 6 artigos. Os avances nos últimos 10 anos foron considerables. A medida que avanza a tecnoloxía tamén se encontran con desafíos como os costes das instalacións e a anatomía do paciente. A radioterapia convencional está funcionando, pero a protonterapia ten varios beneficios que poderían estandarizar esta terapia nun futuro próximo.

Conclusión: Queda aínda moito por descubrir sobre a protonterapia, ata agora os datos e estudos atópanse moi limitados debido ós costes e as grandes infraestruturas que son necesarias para a implantación desta terapia, que está destinada a ser un gran apoio na oncoloxía futura.

Palabras clave: radioterapia, protonterapia, cancro, tecnoloxía, innovación, investigar, medicina, neoplasias malignas.

INTRODUCCIÓN

La radioterapia es uno de los tratamientos más conocidos empleados contra el cáncer, siendo en la actualidad el tratamiento de preferencia para los tumores malignos, que se fundamenta en los rayos X (fotones de baja energía, del orden de keV) o fotones de alta energía (1). Los rayos X se descubren en 1895 por Röntgen, y en 1922 se convierte en una especialidad médica, inicialmente con diferentes usos, como el radiodiagnóstico y algunos tratamientos oncológicos. Años más tarde, con la aparición de los aceleradores lineales, las aplicaciones de la radioterapia se generalizan gracias al uso de fotones de alta energía (varios MeV), que permitían tratar casi todos los tipos de tumores. En este momento, la radioterapia adquiere un rol más importante y se convierte en una especialidad médica separada de la radiología.

A diferencia de la quimioterapia, con la radioterapia el tumor se trata localmente, sin afectar de manera sistémica al cuerpo humano. La tecnología actual de radioterapia convencional se basa en el uso de un equipo denominado acelerador lineal, que produce haces de fotones de alta energía (2). Actualmente, la radioterapia se centra en impedir que después de suprimir el tumor mediante cirugía, se vuelva a formar, y así se disminuye las recidivas. En otros casos se administra radioterapia para reducir el tamaño de los tumores antes de la cirugía, o bien para tratar tumores no operables. En el 60% de casos la radioterapia se utiliza de manera curativa (tratar o curar el tumor) y el otro 40% de manera paliativa (alivio de los síntomas). También podemos dividirlos en varias modalidades, el 85% se trata con radioterapia externa y el otro 15% con braquiterapia (la fuente de radiación entra en contacto con el nódulo). (3)

En los últimos años, la tecnología ha progresado enormemente, y tenemos una nueva alternativa: la protonterapia. Esta se fundamenta en haces de protones (en lugar de fotones), que son capaces de incrementar la dosis que se aplica en la zona a tratar y disminuir la dosis que se irradia en tejidos próximos. Para entender mejor su funcionamiento, debemos saber que los protones producen un daño en el ADN de las células tumorales que interrumpe su desarrollo produciendo la muerte celular. Aunque los fotones se fundamentan en el mismo fenómeno, el riesgo de dañar tejidos adyacentes, y por tanto de crear mutaciones por daños en cadenas de ADN que no queríamos lesionar es mucho mayor. En cambio, los protones son más precisos y evitan estas mutaciones en gran medida, aunque también existe un cierto daño secundario que es necesario evaluar de manera previa al tratamiento (1). Para entender las diferencias, es importante hablar de la transferencia lineal de energía (LET), un término utilizado en física, que nos permite saber cuál es la cantidad de energía depositada por unidad de distancia ($\text{keV}/\mu\text{m}$). Así clasifican los fotones como de baja LET y los haces de protones como LET alta, esto quiere decir que la misma dosis tiene mayor efectividad los protones sobre los fotones debido al cambio

biológico del ADN. La frontera entre LET alto y bajo está en $10 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (1). Gracias a estos beneficios, la protonterapia está indicada en la población pediátrica, en neoplasias malignas del sistema nervioso central, neoplasias malignas de la base del cráneo, melanomas oculares y neoplasias de cabeza y cuello, por estar en zonas muy comprometidas o de difícil acceso. También está indicada en pacientes con riesgo de alta toxicidad, que son factores genéticos (1)(2).

La tecnología en la que se basa la protonterapia es completamente diferente a la radioterapia convencional. Esta técnica utiliza unos aparatos llamados ciclotrones o sincrotrones, que aceleran los protones y los envían mediante un haz al lugar que queremos tratar:

- Ciclotrones: son compactos y permiten una mayor intensidad de haz. También crean una corriente continua (se usa un campo magnético y eléctrico constantes, el primero hace girar las partículas y el segundo las acelera). Así alcanza una energía máxima, que se puede modular a nuestra elección mediante degradadores electromagnéticos.
- Sincrotrón: a diferencia de los ciclotrones se varía un campo (o el eléctrico o el magnético) y permite acelerar los haces de protones a la energía que queramos.

Después de este proceso, el haz de protones se traspa a la sala donde está el paciente para recibir el tratamiento. El periodo de tiempo suele ser entre 0.5 y 4.5 segundos o más (1).

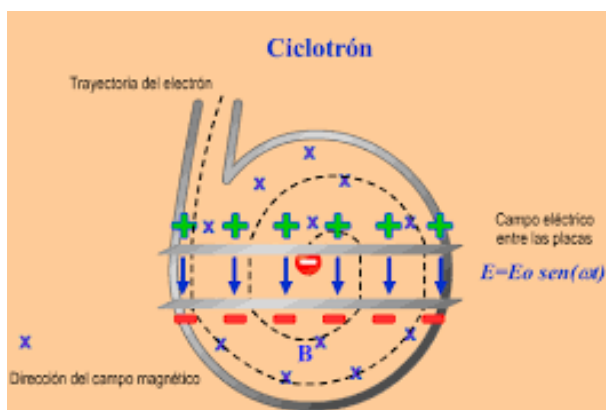


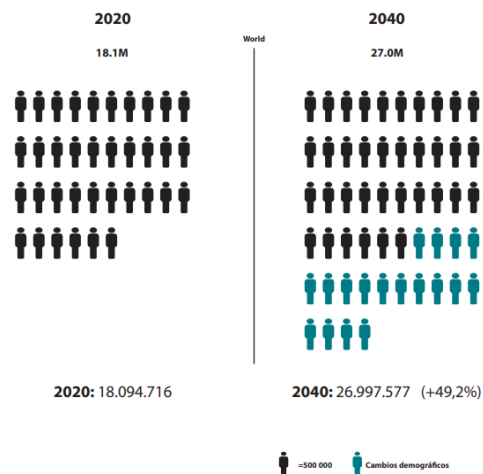
Figura 1: Electromagnetismo. Ciclotrón [Internet]. Umh.es. [citado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: <http://rsefalicante.umh.es/TemasElectromagnetismo/Electromagnetismo08.htm>

Para diseñar esta tecnología se imitaron los aceleradores de partículas empleados en física nuclear y de partículas, pero tenían unos costes muy elevados, además de su uso extremadamente complejo. La técnica utiliza los protones, que son partículas de carga positiva y con masa elevada que se crean en los ciclotrones, sincrotrones o sincrociclotrones. Este mecanismo de producción se basa en el hidrógeno, un gas que se manda a un arco eléctrico para obtener protones y electrones. Como los electrones son innecesarios, con ayuda de un

campo magnético quedan atrapados, y se envían los protones en dirección opuesta, mediante recorridos circulares en un campo magnético para así conseguir la energía necesaria. El siguiente paso es extraerlos y enviarlos a la sala de tratamiento, tal y como se puede observar en la Figura 1 (4). El primer ciclotrón fue construido en Berkeley en los años 30, pero no fue hasta el año 1946, que Robert Wilson un importante físico, propuso esta terapia de protones contra el cáncer. Hubo que esperar hasta 1954, que el laboratorio Lawrence Berkeley, en California, tratara al primer paciente de cáncer con esta técnica, y posteriormente, en 1957 en Uppsala (Suecia). En 1961 se pone en marcha el ciclotrón y la terapia de protones en la Universidad de Harvard, y seguirán con su ejemplo en años posteriores la Universidad de California y el Laboratorio Nacional de los Álamos, lo que permitiría realizar diversos estudios científicos sobre esta terapia. En 1988 la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA) aprueba utilizar la protonterapia como tratamiento de varios tipos de tumores, ya que anteriormente se utilizaba sin supervisión de ningún organismo oficial. En 1991 se crea el primer centro con sincrotrón, adaptado a la práctica médica, en California. Posteriormente, gracias a los centros de Boston y Loma Linda en Estados Unidos, el GSI, Darmstadt en Alemania y CHIBA en Japón, se comienza a desarrollar nuevos sistemas más sencillos, con mejoras en las instalaciones, lo que supone que pueda llegar a más población y a diferentes zonas. (4) (5). En la actualidad, existen 113 centros que albergan instalaciones en funcionamiento en todo el mundo, de los cuales dos pertenecen a España, estando localizados en la capital, Madrid (6)

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es la primera causa de morbi- mortalidad a nivel mundial y nacional, por eso es importante la investigación de nuevas terapias. Según datos de la *International Agency for Research on Cancer*, 18.1 millones de personas fueron diagnosticadas en el año 2020 en todo el mundo, y se prevé que alcancen los 27 millones de personas en las siguientes dos décadas. (Figura 2). Esta agencia reiteró que a causa de la pandemia de la Covid-19 cree probable que esta cifra de diagnósticos esté infravalorada, y sea aún mayor.



A nivel nacional, en este año 2022 se valora que llegará a 280.100 personas aumentando la cifra de años anteriores (previsión de REDECAN). (7)

Estos datos reflejan los motivos por los que es necesario que avance la tecnología, y disponer de nuevas herramientas en el tratamiento de las neoplasias malignas.

Figura 2: Seom.org. [citado el 13 de junio de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

Según las fundaciones actuales de radioterapia oncológica, que revisan los datos europeos y mundiales estiman que los pacientes que necesitarán radioterapia a nivel europeo subirán un 16% de 2012 a 2025, aproximadamente 4 millones de personas nuevas con cáncer.

A nivel mundial, en torno a 2035 valoran que ascenderá a 950000 los pacientes que tendrán que tratarse con radioterapia. En los países europeos la radioterapia sólo se emplea en el 74.3% de las personas que lo necesitan, lo que nos dice que una cuarta parte de la sociedad que necesita tratamiento contra el cáncer no la recibe.

Actualmente, la terapia con fotones es el tratamiento de preferencia en 7 de cada 10 pacientes con diversas localizaciones de neoplasias malignas a nivel mundial.

Como dato importante, recalcar que en el 46% de los países encuestados la ratio de personas tratadas no llegó al 70% de los pacientes que la necesitan, de ahí la gran importancia de investigar la protonterapia y que pueda llegar al mayor número de pacientes posible. (8)

OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Evaluar el estado actual y los desafíos de la tecnología asociada a los nuevos tratamientos con protonterapia.

- **Objetivo secundario:**

- Investigar los beneficios y ventajas que aporta la protonterapia respecto a la radioterapia convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica para buscar la evidencia científica sobre el estado actual de la tecnología de la protonterapia. La metodología del trabajo se estructura en dos bloques, una primera revisión que nos permite introducirnos en los conceptos básicos de la protonterapia, y posteriormente una revisión bibliográfica estructurada para responder a las preguntas planteadas en los objetivos.

Revisión narrativa: se realizaron varias búsquedas de publicaciones científicas y libros para introducir y conocer los conceptos básicos de la protonterapia, bases físicas, evolución histórica y indicaciones clínicas. La búsqueda se realiza principalmente a través de Google Académico.

Revisión sistemática: el núcleo central del trabajo consiste en una revisión sistemática focalizada en investigar el estado actual de la tecnología de la protonterapia. Para esta búsqueda se emplearon varias bases científicas y médicas como Medline (Pubmed), CUIDEN, WoS, Google Académico y SciELO entre los meses de noviembre de 2021 y enero de 2022. Se aplicaron varios criterios de inclusión y exclusión (tabla1) referidos al tema que se quería tratar, ya que la antigüedad de los artículos influiría de manera muy importante en los resultados de la búsqueda. Las palabras clave empleadas en dicha búsqueda fueron:

“protontherapy”, “technology”, “proton therapy”, “Proton Therapy/methods”[MAJR], “protonterapia”, “tecnología”, “tecnología actual”.

Para abarcar todos los resultados posibles se combinaron estas palabras con el booleano AND, mientras que NOT y OR no fueron requeridos.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN |
|--|---|
| Periodo de publicación: artículos con fecha de publicación entre 2010-2022 | Artículos anteriores del periodo de búsqueda seleccionado |
| Idioma de redacción: español, francés o inglés | Idiomas diferentes al inglés, francés y español. |
| Artículos originales, revisiones | Artículos que se centran en patologías concretas, y no en las terapias generales Artículos de acceso restringido |
| | Estudio de casos, disertaciones, relatos de experiencia |

RESULTADOS

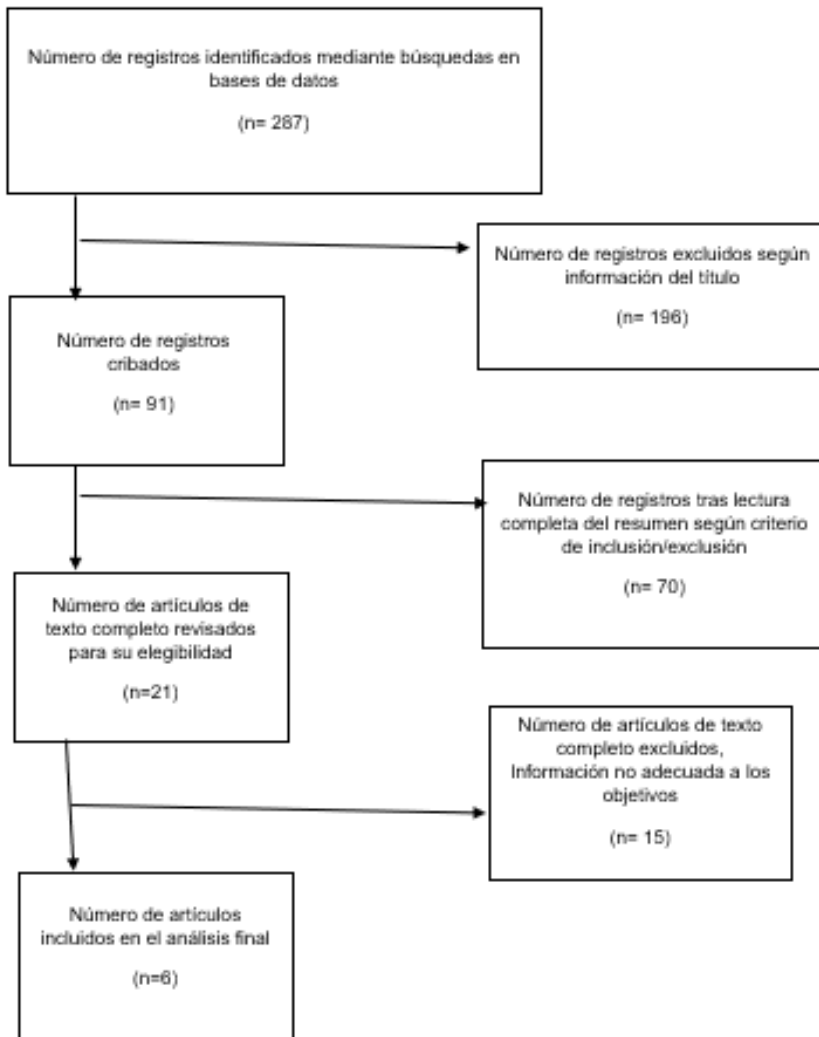
El resultado final de todos los artículos fueron 287. Para saber los que más específicos eran se leyeron los títulos todos, de los cuales se escogieron 91 artículos que podrían ser relevantes. Se tradujeron los “Resúmenes” y se escogieron 6 de ellos, los cuales se tradujeron totalmente y se aplicaron a este trabajo. La tabla 2 refleja las estrategias de búsqueda empleadas en el presente documento y el diagrama de flujo “Prisma” explica el procedimiento para escoger los artículos adecuados.

Tabla 2: Estrategias de búsqueda:

| BUSCADOR | ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA | FILTROS | NÚMERO DE RESULTADOS | RESULTADOS TRAS LEER TÍTULO Y RESUMEN | RESULTADOS TRAS LECTURA DEL ARTÍCULO |
|------------------|-------------------------------------|--|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Pubmed | (protontherapy & technology) | - 10 años - Abstract | 16 | 12 | 2 |
| | (proton therapy & technology) | -10 años - Abstract | 144 | 41 | 1 |
| | ("Proton Therapy/methods"[MAJR]) | - Humanos - Inglés, francés o español. - Texto completo gratis - Revisión | 59 | 22 | 1 |
| Cuiden | (protonterapia) | -Artículos. | 2 | 2 | 0 |
| WoS | (protontherapy & technology) | | 0 | 0 | 0 |
| | (proton therapy & technology) | | | | |
| | (proton therapy) | | | | |
| Google Académico | (Protonterapia y tecnología actual) | -2014/2022. - Español. | 45 | 10 | 2 |

| | | | | | |
|--------|------------------|---|----|---|---|
| SciELO | "Proton therapy" | -Ciencias de la Salud - 2019/2020/ 2018 | 17 | 4 | 0 |
|--------|------------------|---|----|---|---|

DIAGRAMA DE FLUJO
PRISMA



RESUMEN DE LOS ARTÍCULOS EMPLEADOS

| Título Autores | Año | Base de datos | Resultado |
|---|------|------------------|--|
| <p>Investigación impulsada por la tecnología para la innovación en radioterapia</p> <p>Claudio Fiorino, Matías Guckemberger, Marco Schwarz, Uulke A van der Heide, Ben Heijmen</p> | 2020 | Pubmed | <p>A partir del 2010 se implanta y se distribuye de mayor forma el <i>pencil beam</i>, con lo que el aprovechamiento del haz se maximiza en la terapia de protones.</p> <p>Las instalaciones para realizar la terapia de protones tienen que ser de mayor tamaño y sofisticación que la radioterapia convencional, por eso las limitaciones económicas e infraestructuras siguen siendo un gran obstáculo para su avance, aunque se sigue con el desarrollo continuo de nuevos procedimientos.</p> <p>Una terapia con protones, innovadora, se denomina “Flash” (utiliza dosis ultra altas en la administración de haces) y es relativamente sencillo adaptar el material ya disponible.</p> <p>Surge un problema en la medición en tiempo real de los haces de protones, ya que aún no es posible cuantificar de manera exacta. En los últimos años se ha creado el “enfoque basado en modelos”, que determina los pacientes que más se ajustan a la protonterapia.</p> <p>Se trata de mantener un equilibrio en la probabilidad de cometer un exceso de confianza con la dosis y aprovechar la programación del tratamiento como un predictor de los resultados. Compara “planes basados no en índices dosimétricos puros sino en modelos de probabilidad de complicaciones de tejido normal. Teniendo en cuenta la relación no lineal entre una reducción en la dosis a los tejidos normales y una reducción en los efectos secundarios de la radiación”.</p> <p>La interacción entre científicos y personal médico ha sido más estrecha a medida que avanzan los años, llegando a grandes avances combinando disciplinas, ya que la protonterapia tiene su inicio con los aceleradores de partículas de la física nuclear. (9)</p> |

| | | | |
|---|------|--------|--|
| <p>Aspectos técnicos de la protonterapia: Montaje, equipamiento y radioprotección Ferrand R.</p> | 2016 | Pubmed | <p>La fiabilidad es el concepto en el que más avances se han realizado. El tiempo de funcionamiento mayor al 97% con periodos de uso extensos ha sido un gran logro, así como reducir la magnitud de los equipos. También la “optimización del control del comandamiento”, que reduce el tiempo en el intercambio de energía entre salas (reduciéndose a segundos o incluso decenas de segundo).</p> <p>Gracias a la tecnología superconductor ya es posible la reducción del tamaño y peso del equipo, junto al consumo de energía. Por ejemplo, los ciclotrones se pueden reducir de 220 toneladas a incluso 20 toneladas. Por este motivo, ya es un hecho que la máquina se pueda montar en el brazo isocéntrico.</p> <p>Aparecen los sistemas “llaves de mano”, que significa que ya hay una máquina en la sala de tratamiento (o una sala por cada máquina también), una línea de haz reducida y llega a la rotación de 360° con los brazos isocéntricos ayudado por el posicionador robótico del paciente.</p> <p>Como puntos negativos se sabe que esta tecnología aumenta la producción de neutrones, que son térmicos y muy rápidos, siendo en menor medida en los aparatos de fotones. Para poner en marcha la protonterapia se necesita una protección radiológica más pesada que en la radioterapia convencional, aunque con el actual barrido con <i>pencil beam</i> se evita producir una gran parte de neutrones que conlleva a una menor exposición radiológica.</p> <p>Hay que tener especial cuidado con la activación del material, ya que se pueden producir reacciones nucleares, como puede ser el ejemplo del haz cobre + protón, ya que se originan isótopos radioactivos, lo que requiere una gestión exhaustiva de los residuos radiactivos.(10)</p> |
| <p>Potenciando la terapia de protones de intensidad modulada a través de</p> | 2017 | Pubmed | <p>En estos últimos 3 años los centros de protonterapia se ha ampliado en un 40%, oportunamente debido a que las distribuciones de las dosis de los protones</p> |

| | | | |
|--|-------------|---------------|--|
| <p>la física y la tecnología: una descripción general</p> <p>Mohan R, Das IJ, Ling CC.</p> | | | <p>son más beneficiosas que la de los fotones, así como una rebaja importante de la dosis integral.</p> <p>Un riesgo de cáncer es la dosis de neutrones que emite, pudiendo producir cánceres secundarios, aunque sigue siendo mucho menor que con la dosis de fotones.</p> <p>La incertidumbre del rango sigue siendo un desafío, ya que se corre el riesgo de una sobredosis en los órganos.</p> <p>Métodos de Montecarlo: continua investigación para mejorar y desarrollar el depósito de las dosis en la terapia de protones. Aún no son lo bastante rápidos para aplicar en la clínica actual.</p> <p>El haz de protones y la anatomía del paciente están extremadamente ligados a la sensibilidad de la terapia. Cualquier pequeño cambio en la anatomía puede llevar a variaciones en la terapia.</p> <p>“Si bien en las últimas dos décadas y media la radioterapia con fotones ha mejorado significativamente, [...] aún no se han producido los avances correspondientes específicos de la terapia de protones. Dado que las distribuciones de dosis de protones en general, son más vulnerables a numerosas incertidumbres que los fotones y la radioterapia, muchos de los avances desarrollados para esta última no pueden aplicarse directamente a protonterapia.” (11)</p> |
| <p>“Hoja de ruta: física y biología de la terapia de protones”</p> <p>Paganetti H, Beltran C, Both S, Dong L, Flanz J, Furutani K, Grassberger C, Grosshans DR, Knopf AC, Langendijk JA, Nystrom H, Parodi K, Raaymakers BW, Richter C, Sawakuchi GO, Schippers M, Shaitelman SF, Teo BKK, Unkelbach J, Wohlfahrt P, Lomax T.</p> | <p>2021</p> | <p>Pubmed</p> | <p>Esta técnica es muy apreciada para el tratamiento de tumores que se encuentran cerca de localizaciones delicadas, como en cabeza y cuello. Pero la población mejor parada es la pediátrica sin duda, ya que la energía total absorbida es mucho menor. Son extremadamente notables la mejora de la calidad de vida general y la disminución de efectos secundarios. En este estudio ponen de ejemplo el tratamiento del meduloblastoma, “donde el tratamiento con radioterapia de fotones invariablemente causa una dosis significativa en el corazón, en los pulmones y los tejidos abdominales, así como en los órganos en riesgo del cráneo”, pudiendo evitar en la mayoría de los casos con la</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | | <p>terapia de protones. También describe que aún no hay estudios suficientes para evidenciar ventajas dosimétricas de los protones a los fotones en todas las localizaciones corporales, así es como en mama, próstata o pulmón, entre otros.</p> <p>Actualmente es un tratamiento costoso, aunque se espera que a medida que se pongan en marcha más instalaciones se rebajen los costes. Otro punto importante se orienta a reducir las infraestructuras de las instalaciones, dejando una habitación sola o crearlas sin pórtico.</p> <p>En la terapia con protones influye cualquier cambio anatómico, por lo que las deformaciones del tejido o la movilidad pueden variar la terapia y su efecto biológico, esto crea una incertidumbre, que con la tecnología actual aún no pueden eliminarse de manera íntegra.</p> <p>Este estudio aclara que es cada vez más importante basarnos en una selección de pacientes según biomarcadores, ya que es posible que la terapia no funcione en todos los pacientes de manera estandarizada, como tampoco en todos los tejidos del cuerpo, por eso sería interesante la ampliación de ensayos clínicos aleatorios.</p> <p>La tecnología actual se centrará en la reducción de costes (y de tamaño) de ciclotrones, sincrotrones y sincrociclotrones, ya que científicamente se considera que han conseguido un estado de madurez. Las partes más destacadas en estos costes en los sincrotrones son el diámetro del anillo (imanes y su fuerza), la fuente de protones y el sistema de inyección.</p> <p>“La mayor calidad de los tratamientos con protones es la única razón importante para ser competitivo frente a otros tratamientos”.</p> <p>El tiempo de cambio del haz de protones es muy rápido, sobre dos segundos o menos, lo que calculan que 30 cambios de capas del haz de protones llevarán sobre 1 minuto. Pero sigue siendo lento en comparación con el movimiento cardíaco o de los pulmones, que llevaría a un cambio anatómico, por tanto una variación en la terapia.</p> |
|--|--|--|

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>“Siempre hay un retraso y es fundamental que la tasa de dosis sea tal que no se supere la tolerancia a la dosis en el tiempo que se tarda en detectar”.</p> <p>“En la actualidad, la gran mayoría de los nuevos centros de terapia de protones están equipando únicamente con escaneo de <i>pencil beam</i> (PBS). La alta precisión se presenta como un arma de doble filo, especialmente para objetivos en movimiento, ya que su elevada sensibilidad a las incertidumbres solo se debe administrar de manera sólida.”</p> <p>La tomografía computerizada (TC) ha sido encargada en estos daños de la visión de imagen, pero próximamente se implantarán guías de resonancia magnética integrada para una visión en tiempo real.</p> <p>“Otro desafío importante está relacionado con la implementación clínica. La selección basada en modelos como parte de la práctica clínica habitual es completamente nueva, relativamente compleja y requiere muchos recursos, especialmente si los pacientes son derivados de otros centros”.</p> <p>Se está demostrando que los factores biológicos de las células tanto sanas como tumorales, el sistema inmunitario del paciente y el microambiente tumoral pueden tener diferente afectación con la radiación de unos a otros. Por este motivo es esencial investigar los biomarcadores, y poder predecir los efectos de toxicidad con antelación. Un biomarcador es una señal que nos da una variable medible y cuantificable. Estos serán importantes tanto en la reducción de la toxicidad de la radiación como para aumentar la tasa de curación. El artículo define:</p> <p>“El desarrollo de biomarcadores es crucial para facilitar la selección de pacientes apropiados para la terapia de protones, y por lo tanto, proporcionar evidencia científica de alto nivel que respalde su uso”.</p> <p>“Con respecto a la terapia de protones, a efectos prácticos se ha asumido que los efectos biológicos de los protones y los fotones son relativamente similares, siendo los protones en promedio un 10% más biológicamente efectivos que los fotones”. (12)</p> |
|--|--|---|

| | | | |
|--|-------------|-------------------------|--|
| <p>La protonterapia en el tratamiento del cáncer</p> <p>Solans M, Almazán C, Espinàs JA</p> | <p>2014</p> | <p>Google Académico</p> | <p>Se está estimando que la protonterapia será el tratamiento estándar.</p> <p>Costes diferentes de la terapia de protones con la de fotones: un estudio holandés valoró el coste anual del tratamiento con protones sobre 24.9 millones de euros, de 9.6 millones de euros con la terapia de fotones y la terapia de ambas combinada de 36.7 millones. (13)</p> |
| <p>Libro blanco de la protonterapia</p> <p>Sociedad Andaluza de Radiofísica Hospitalaria (SARH)</p> | <p>2021</p> | <p>Google Académico</p> | <p>Beneficio de la protonterapia: se puede utilizar juntamente con la terapia de fotones, de manera complementaria.</p> <p>Los últimos ensayos clínicos son favorables a la protonterapia, por eso se espera la solicitud crezca de manera notable.</p> <p>La protonterapia es muy interesante desde un punto de vista terapéutico ya “que la complejidad de las roturas de ADN que los protones son capaces de generar cuando interactúan con las células tumorales” son mayores que con la terapia de protones. (14)</p> |

DISCUSION

Partimos de que la gran parte de las revisiones bibliográficas se han publicado en los últimos 10 años, al menos el 60 %, lo que nos indica que está avanzando a pasos agigantados en los últimos años. La búsqueda en Pubmed nos trae estos indicadores que, de forma visual (Figura 3), nos indica su rápida evolución. Con solo buscar la palabra “proton therapy” aparecen 27297 resultados. Si añadimos el filtro de 10 años, salen 16257.

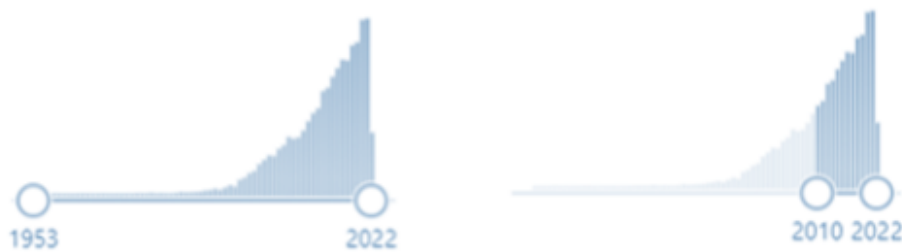


Figura 3: Nih.gov. [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=proton+therapy>

Nih.gov. [citado el 9 de junio de 2022]. Disponible en:
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=proton+therapy&filter=datasearch.y_10

Hay que añadir también que la tecnología aún está inmadura, quedan muchos frentes aún por investigar y por probarlas en ensayos clínicos. Para responder al objetivo principal de esta revisión el artículo **Fiorino, C. et al** valora el *pencil beam* como un avance en la protonterapia convencional, las instalaciones se mejoran, pero siguen siendo más grandes que las instalaciones de la radioterapia convencional. Menciona el descubrimiento de nuevas técnicas, como la FLASH, que es capaz de emplear dosis ultra altas para administrar el haz de luz, y que es posible adaptar a las infraestructuras que ya están en funcionamiento. Actualmente, como la interacción de científicos y médicos es más íntima que antaño, permite que estos avances y los futuros se puedan lograr en menor tiempo. Los desafíos que nos propone es que es complicado mantener un equilibrio en “la probabilidad de cometer un exceso de confianza con la dosis” y “aprovechar la programación del tratamiento como predictor de resultados”, por eso se comparan los modelos de probabilidad de complicaciones del tejido normal, y nos olvidamos de los que se basan en índices dosimétricos puros. Esta estadística ayuda a la reducción de la dosis en tejidos normales y sus efectos secundarios. También calca el gran obstáculo económico al que se enfrenta la protonterapia, y el problema con la medición en tiempo real de la dosis que aun no se

puede medir de manera exacta. Para disminuir este fallo, se utiliza el “enfoque basado en modelos”, que mediante estudios complementarios define al paciente que más se adaptan a esta terapia.

El artículo de **Ferrand R.**, que también menciona que el *pencil beam* ha sido un gran avance, también que gracias a la tecnología superconductora se ha logrado reducir el tamaño y el peso de los equipos de protonterapia, siendo con anterioridad de 200 toneladas, y ahora alguno llega a 20 toneladas, contribuyendo también al menor consumo de energía.

En cuanto a las salas de tratamiento aparecen los sistemas “llaves de mano”, lo que nos indica que hay solo una máquina en la sala de tratamiento, una línea de haz reducida y la rotación alcanza los 60°, gracias a los brazos isocéntricos y el posicionador robótico del paciente. El llamado *pencil beam* también es un gran avance ya que ayuda a que el haz de protones se aproveche de manera más eficaz en el tratamiento con el paciente. Como desafío propone la producción de neutrones con esta técnica, que, al ser térmicos y veloces, pueden activar otros materiales, creando así isótopos radioactivos. Aunque sigue siendo en menor medida que la terapia con protones. La solución se basa en disponer del llamado *pencil beam* que rebaja su producción, aumentar la protección radiológica y controlar los residuos de manera exhaustiva.

Otro dato que se ha avanzado en estos últimos años es la fiabilidad del equipamiento empleado, ya que el tiempo de funcionamiento ya ha superado el 97% en periodos de uso largos, ya que en el pasado su uso se hacía de manera limitada ya que el equipo no aguantaba el trabajo.

El siguiente artículo, **de Mohan R, et al**, dice que el método Montecarlo, que ya estaba en uso en radioterapia convencional, se ha mejorado en los últimos años, y como desafíos nos introduce al término incertidumbre, en este caso del rango de la dosis, ya que pone en riesgo los órganos debido a que no sabemos los valores de toxicidad exactos. La anatomía del paciente no se puede controlar, y los haces de protones aún no son lo suficientemente rápidos, y aún no hay técnicas que nos informen en tiempo real de la dosis inducida, y esta terapia es exageradamente sensible.

La revisión de **Paganetti H et al.**, está de acuerdo en que es un tratamiento costoso como antes se mencionó, y también que la anatomía del paciente es decisiva para la correcta administración de la terapia con protones. Aunque el tiempo de cambio del haz de protones es extremadamente rápido, en dos segundos o menos, sigue siendo más lento que los movimientos cardíacos o del pulmón, por eso incide en la investigación en este sentido. Como otro punto importante es la variación de la terapia con los cambios anatómicos propone un nuevo elemento: los biomarcadores, que son indicadores biológicos que nos indican la toxicidad con anterioridad. Se sabe que la terapia de protones no afecta a todos los pacientes y a todas las localizaciones de tumores de manera igual. Las últimas investigaciones reflejan que los factores biológicos de las

células tanto sanas como tumorales, el sistema inmunitario del paciente y el microambiente tumoral tienden a tener diferente afectación con la radiación. Este artículo define “el desarrollo de biomarcadores es crucial para facilitar la selección de pacientes apropiados para la terapia de protones”.

Respecto a las técnicas de planificación del tratamiento, en el caso de la protonterapia supone un desafío importante. Aunque la tomografía computerizada lleva años siendo la encargada de designar estos datos de manera estándar en la mayoría de los centros, para la protonterapia se ha propuesto el uso de detectores de PET (tomografía por emisión de positrones) para cuantificar y localizar la trayectoria de los haces de protones. La tasa de curación se dispararía de manera positiva, y la toxicidad se reduciría significativamente. La resonancia magnética integrada en estos equipos se está investigando actualmente, pero aún no está disponible de manera comercial.

Por otro lado, como respuesta al segundo objetivo los artículos nos mencionan la siguiente información. La protonterapia en estos últimos años se ha incrementado en un 40% de centros, ya que sus beneficios se perciben en la distribución de la dosis, siendo el haz mucho más preciso que el de los fotones, por tanto, los tejidos circundantes no se verían afectados, atenuando por tanto la dosis integral. La sensibilidad de esta técnica puede llevar a error en el enfoque del haz de protones a los cambios anatómicos u otros contratiempos. Con los avances actuales y las nuevas investigaciones esto se reducirá de forma que la protonterapia ya se encuentra entre los procesos más potentes contra el cáncer, y teniendo en cuenta la preservación del tejido periférico, y por consiguiente, la prevención de efectos secundarios en años venideros. Actualmente se utiliza en el tratamiento de tumores que se encuentran en zonas delicadas del cuerpo, o de difícil acceso (como cabeza y cuello). Aunque en la población pediátrica es donde se reflejan los mayores beneficios por reducir de manera significativa efectos secundarios y afectación de otros órganos, así como la calidad de vida de los pacientes. Hay que recalcar también que no existe evidencia científica de su efectividad en todas las localizaciones temporales, como son en mama, próstata o pulmón. La forma de administración también es un beneficio sobre la radioterapia convencional, ya que la dosis aplicada tarda alrededor de un minuto, siendo de unos segundos la tardanza en cambiar la energía del haz de protones cada vez que sea necesario. El problema de llevar a la clínica una técnica novedosa como la protonterapia es que se han asumido que los efectos que realizan los protones sobre la biología del paciente es similar a la de los fotones, siendo un engaño, ya que son un 10% más efectivos que los fotones.

CONCLUSION

La revisión bibliográfica llevada a cabo en este trabajo permite concluir que la protonterapia es una tecnología prometedora pero que se encuentra en sus inicios de desarrollo. Se considera que es muy importante seguir con las investigaciones y ensayos clínicos, ya que todavía presenta importantes desafíos hoy en día. Hemos localizado dos desafíos principales que la protonterapia debe afrontar en los próximos años. En primer lugar, el progreso en el estudio de marcadores biológicos es decisivo para que pueda ser biológicamente seguro para todos los pacientes, así como estimar de manera precisa la dosis que recibe el tumor y los tejidos sanos. En segundo lugar, es esencial reducir los costes, para que toda la sociedad se pudiera beneficiar de esta técnica, ya que el tratamiento del cáncer debería estar al alcance de toda la sociedad por igual.

BIBLIOGRAFIA

1. Frank, Steven J., and X. Ronald Zhu. *Protonterapia: Indicaciones, Técnicas Y Resultados*. Google Books, Elsevier Health Sciences, 15 June 2021, books.google.es/books?id=S6cxEAAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_atb#v=onepage&q&f=false.
2. ¿Qué es la radioterapia? - Google Play [Internet]. Google.com. [citado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://play.google.com/books/reader?id=x2e5DwAAQBAJ&pg=GBS.PT5&hl=es>
3. Rizo Potau D, Nájera Torres A, Arenas Prat M. Conocimientos básicos de oncología radioterapia para la enseñanza. Pre-grado. Universidad de Castilla-La Mancha, editor. Ediciones de la Universidad de Castilla-La Mancha; 2016
4. Giralt J, Lloret M, Ferrer C. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España [Internet]. 2020 feb. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2020/02/Recomendaciones_Protonterapia_Completo_DIGITAL.pdf
5. Giralt J, Lloret M, Ferrer C. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España [Internet]. 2019 abr. Disponible en: https://fundacioncolumbus.org/wp-content/uploads/2019/04/Recomendaciones_Protonterapia_Completo_DIGITAL.pdf
6. Super User. "PTCOG - Facilities in Operation." *Ptcog.ch*, 2013, www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation
7. Sociedad española de oncología médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2022. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
8. Sociedad Española de Oncología Radioterápica(SEOR). Programa de la ESTRO para el reconocimiento de la Oncología Radioterápica en España [Internet]. 2018 feb. Disponible en: https://seor.es/wp-content/uploads/2018/05/Toolkit-ESTRO_SEOR.pdf
9. Fiorino, Claudio, et al. "Technology-Driven Research for Radiotherapy Innovation." *Molecular Oncology*, vol. 14, no. 7, 1 July 2020, pp. 1500–1513, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332218/, 10.1002/1878-0261.12659.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614510/>
10. Ferrand, R. "[Technical Aspects of Protontherapy: Setup, Equipment and Radioprotection]." *Cancer Radiotherapie: Journal de La Societe Francaise de Radiotherapie Oncologique*, vol. 20, no. 6-7, 1 Oct. 2016, pp. 519–522, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614510/, 10.1016/j.canrad.2016.07.091.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227715/>

11. Mohan, Radhe, et al. "Empowering Intensity Modulated Proton Therapy through Physics and Technology: An Overview." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, vol. 99, no. 2, 1 Oct. 2017, pp. 304–316, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28871980/, 10.1016/j.ijrobp.2017.05.005.
12. Paganetti, Harald, et al. "Roadmap: Proton Therapy Physics and Biology." *Physics in Medicine & Biology*, vol. 66, no. 5, 26 Feb. 2021, p. 05RM01, 10.1088/1361-6560/abcd16. Accessed 14 Oct. 2021
13. Gencat.cat. [citado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3072.1/protonterapia_tratamiento_cancer_2014.pdf?sequence=1&isAllowed=y
14. Idus.us.es. [citado el 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/129128/1/LibroBlancoProtonterapia.pdf?sequence=1>