

LIBRO BLANCO

DE LA PROTONTERAPIA

**Proyecto para un centro de
protonterapia e investigación**

**LIBRO BLANCO
DE LA PROTONTERAPIA**

ISSN 2792-3835

Serie Monográfica: Libro Blanco de la Prontoterapia. Volumen 1

Edita: Sociedad Andaluza de Radiofísica Hospitalaria (SARH)

2021 Sevilla

Prólogo

Este documento describe una instalación de protonterapia. La iniciativa de este proyecto surge de un grupo de profesionales motivados y animados por el beneficio que conllevaría disponer de una instalación de este tipo en el ámbito de la sanidad pública. El grupo de trabajo que ha alumbrado este libro blanco cuenta entre sus miembros con radioterapeutas, oncólogos, radiofísicos y físicos con variadas, y dilatadas, formación y experiencia. Esto ha permitido abordar su elaboración con una óptica multidisciplinar que se ve reflejada en los distintos tópicos considerados. Los miembros del grupo de trabajo son los siguientes:

- Rafael Arráns Lara, Servicio de Radiofísica, Hospital U. Virgen Macarena, Sevilla;
- Eloísa Bayo Lozano, Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital U. Virgen Macarena, Sevilla;
- Olga Escobosa Sánchez, Unidad de Oncología y Hematología Pediátrica del HMI Virgen de las Nieves, Granada;
- José Expósito Hernández, Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital U. Virgen de las Nieves, Granada;
- Ana Fernández-Teijeiro, Unidad de Onco-Hematología Pediátrica, Hospital U. Virgen Macarena, Sevilla;
- Pedro Galán Montenegro, Unidad de Radiofísica Hospitalaria, Hospital Regional, Málaga;
- María Isabel Gallardo Fuentes, Universidad de Sevilla;
- Joaquín Gómez Camacho, Universidad de Sevilla y Centro Nacional de Aceleradores, Sevilla;
- Ismael Herruzo Cabrera, Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Regional, Málaga;
- Antonio M. Lallena Rojo, Universidad de Granada;
- M^a. José Ortiz Gordillo, Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital U. Virgen del Rocío, Sevilla;

Sección 0.0

Además de aspectos generales tales como las indicaciones terapéuticas de la protonterapia, su epidemiología y las características técnicas del acelerador y del edificio donde se ubicaría el mismo, en este libro blanco se valoran los equipamientos específicos de la instalación, la plantilla de profesionales necesaria para su correcto funcionamiento y el plan de formación de los mismos.

Así mismo cabe señalar, especialmente, que se propone y evalúa un protocolo de coordinación de los distintos servicios de oncología con el centro de protonterapia.

Por último, se relacionan varios problemas abiertos de investigación básica y clínica, que pueden abordarse en una instalación como ésta, y que harían de ella un centro de referencia.

Es de esperar que este libro blanco, dada su estructura y el procedimiento seguido para su redacción, pueda ser de utilidad para cualquier instalación de protonterapia.

Este proyecto ha contado con el asesoramiento de los expertos Dr. D. Alejandro Mazal (director técnico y Jefe de Servicio de Física Médica del centro de protonterapia Quirón, Madrid) y Dr. Dieter Schardt (primer subdirector técnico del proyecto de terapia con iones del GSI, Alemania), a los que este grupo de trabajo está especialmente agradecido

Mayo 2021

Índice general

1. Indicaciones de la protonterapia	4
1.1. Indicaciones del tratamiento con protones	5
1.2. Epidemiología y estimación de necesidades	9
2. Acelerador para protonterapia.	13
2.1. Características técnicas del acelerador	13
2.2. Edificio y obra civil	14
2.3. Requisitos de protección radiológica de la instalación	15
2.3.1. Fuentes de radiación	15
2.3.2. Red de vigilancia y enclavamientos de seguridad radiológica	17
2.3.3. Requisitos técnicos de infraestructuras y equipos auxiliares	18
3. Instalaciones y equipamiento clínicos.	19
4. Plantilla y plan de formación.	22
4.1. Dimensionamiento de la plantilla del centro.	22
4.2. Plan de formación.	25
4.3. Programa de formación clínica	27
4.4. Programa de formación de radiofísicos y técnicos	27
5. Coordinación de centros oncológicos con el centro de protonterapia.	29
5.1. Evaluación de la implementación del programa.	31
5.2. Coordinación con centros remitentes, profesionales y atención a pacientes.	32
6. Investigación	34
6.1. Investigación clínica	34
6.2. Investigación científica y desarrollo tecnológico	35
6.2.1. Eficiencia biológica relativa de haces de protones de uso clínico	35
6.2.2. Monitorización del rango en protonterapia	36
6.2.3. Estudios de radiobiología con protones	37
6.2.4. Otras líneas de investigación científicas y tecnológicas	37

Indicaciones de la protonterapia

A mediados de los años 40, Robert Wilson propuso, de forma teórica, los beneficios de los haces de protones para el tratamiento del cáncer [1]. Ese fue el punto de partida de lo que hoy conocemos como protonterapia. A partir de entonces, el número de centros que usan este tipo de terapia y el de pacientes tratados ha ido creciendo de forma imparable, principalmente en los últimos quince años [2].

El tratamiento con protones es, en la actualidad, una prometedora realidad dentro de la Radioterapia moderna, aunque su aplicación sigue estando muy limitada debido a la escasez de recursos disponibles.

Las ventajas de la protonterapia sobre la radioterapia convencional con fotones o electrones se basan en las propiedades balísticas de los protones, que permiten reducir de forma significativa las dosis indeseables a los tejidos sanos, en perfecta consonancia, por tanto, con el mandamiento fundamental del uso de las radiaciones ionizantes, denominado principio ALARA: *as low as reasonably achievable* [3].

Mientras que, en el caso de los fotones y los electrones, la deposición energética presenta un máximo a una profundidad relativamente pequeña, disminuyendo suavemente a continuación, los haces de protones ceden la mayor parte de su energía al final de su recorrido. Como quiera que el alcance de los protones puede fijarse con precisión sin más que modificar adecuadamente la energía con la que inciden en el cuerpo irradiado, es posible situar la distancia a la que la dosis es máxima justo donde se encuentra el tumor que se pretende tratar.

Esta característica de los haces de protones implica una doble ventaja. Por una parte, puede conseguirse una disminución importante de la toxicidad, de los efectos secundarios y de la inducción de tumores secundarios radio-inducidos. Esta es una propiedad de especial utilidad en el tratamiento de tumores pediátricos o de aquéllos que se encuentran en la proximidad de órganos de riesgo. Por otra parte y, consecuentemente con lo anterior, en aquellos casos en los que la Radioterapia convencional no permita la liberación de la dosis necesaria para alcanzar el control de la enfermedad, debido a que la toxicidad previsible fuera inaceptable, la protonterapia permitiría escalar la dosis en tratamientos que serían potencialmente más efectivos para el control de la enfermedad, dando lugar a una mejora de la supervivencia sin incrementar los efectos secundarios.

No obstante, la escasa disponibilidad de esta herramienta terapéutica obliga a establecer unos criterios claros en la selección de los pacientes subsidiarios de recibir este tipo de tratamientos, de manera que se pueda optimizar su uso racional.

Las características dosimétricas de los haces de protones que acabamos de describir son compartidas también por los haces de iones más pesados, como el ^{12}C , englobándose todos estos tratamientos en la denominada hadronterapia. Sin embargo, las instalaciones que utilizan este último tipo de iones como herramienta terapéutica son mucho más complejas desde un punto de vista técnico y mucho menos asequibles desde el punto de vista económico.

1.1 Indicaciones del tratamiento con protones

Actualmente existe suficiente evidencia de que las ventajas dosimétricas de los protones se traducen en un claro beneficio clínico para pacientes bien seleccionados.

Recientemente, la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) ha llevado a cabo una revisión de las indicaciones de la protonterapia [4]. Aunque en términos generales hay consenso internacional, existen alguna diferencia de criterio al respecto, por lo que la SEOR ha optado por seguir las recomendaciones de la *American Society for Therapeutic Radiation Oncology* (ASTRO), publicadas en 2017 [5], adaptándolas al sistema sanitario español en aquellos aspectos en los que pudiera entrar en conflicto con el americano. Las indicaciones y limitaciones del uso de la terapia con protones establecidas por la ASTRO se resumen a continuación.

Indicaciones.

El uso de la protonterapia está especialmente indicado en los siguientes casos:

- Cuando aporte un beneficio claro adicional, en términos de protección de tejido sano peritumoral, frente al tratamiento convencional. Estas situaciones pueden encontrarse cuando algún órgano crítico se encuentre muy próximo al volumen tumoral y resulte fundamental no sobrepasar la dosis de tolerancia del órgano de riesgo.
- Cuando el volumen de tratamiento sea amplio y no se puedan evitar, mediante el tratamiento convencional, zonas de alta dosis dentro del volumen tratado que conduzcan a una toxicidad severa aguda o crónica.
- Cuando en un tratamiento convencional se superen las tolerancias de los tejidos sanos, no necesariamente vecinos al tumor.
- Cuando pudiera resultar comprometida la tolerancia de los tejidos sanos que rodean, o se encuentran próximos, a zonas que hayan sido irradiadas en tratamientos radioterápicos previos.

Limitaciones.

Es fundamental no perder la perspectiva de que el tratamiento con protones es más complejo que el que se lleva a cabo con fotones, inclusive si éste emplea técnicas avanzadas. Por tanto, resulta de suma importancia establecer, además de las ventajas clínicas de la protonterapia, los

posibles inconvenientes que podrían generarse, como, por ejemplo, los derivados de tener que desplazar al paciente de su entorno familiar y asistencial para recibir el tratamiento. Así, aún cuando se cumpla alguno de los cuatro supuestos mencionados anteriormente, debe valorarse adecuadamente la relación riesgo/beneficio atendiendo a las siguientes condiciones:

- Disponibilidad del paciente para recibir el tratamiento, teniendo en cuenta la necesidad de reproducción diaria del mismo.
- Posibilidad de definir, de manera adecuada y precisa, el volumen tumoral y los órganos de riesgo.
- Acceso al equipamiento adicional adecuado que permita, por ejemplo, el control de la movilidad de órganos, cuando esto sea un factor relevante.
- Concurso de personal suficientemente adiestrado en todos los estamentos implicados (médicos, físicos, dosimetristas, técnicos, enfermeros, etc.)
- Existencia de un protocolo de control de calidad y de los procedimientos de seguridad del paciente adecuados.

Atendiendo a estos criterios, y en relación a la aplicabilidad de la protonterapia, se establecen los tres grupos de patologías que a continuación se relacionan.

Grupo 1. Patologías en las que está plenamente justificado el uso de protones:

- Tumores oculares, incluyendo melanomas.
- Tumores próximos a o en la base del cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas.
- Tumores primarios u oligometastásicos en la médula espinal, donde la tolerancia del cordón medular pueda ser sobrepasada con el tratamiento convencional o en los casos en los que el cordón medular haya sido irradiado.
- Carcinoma hepatocelular.
- Tumores pediátricos.
- Pacientes con síndromes genéticos, tales como retinoblastoma o NF-1, en los que sea crítico disminuir al máximo el volumen de irradiación total.
- Tumores primarios malignos y benignos del Sistema Nervioso Central.
- Tumores avanzados (T4) y/o irresecables del área de cabeza y cuello.
- Cáncer de senos paranasales.
- Sarcomas retroperitoneales no metastásicos.
- Volúmenes tumorales que deben recibir re-irradiación, en los que la dosis que recibirán las estructuras críticas sobrepasa la dosis de tolerancia.

Grupo 2. Enfermedades en las que está en estudio la justificación del uso de protones basada en la evidencia:

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

Grupo 3. Enfermedades en las que se desaconseja el uso de protones, incluso si la patología en cuestión estuviese incluida en alguna de las indicaciones enumeradas anteriormente:

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

La SEOR hace una observación a un hecho recurrente en radioterapia y es que el desarrollo tecnológico es siempre más rápido que la realización de ensayos clínicos con alto nivel de evidencia, por lo que, dadas las ventajas dosimétricas incuestionables de los protones frente a los tratamientos convencionales, deben priorizarse aquellos casos en los que haya mayor beneficio clínico, fundamentalmente pacientes jóvenes y/o con tasas de supervivencia altas.

Atendiendo a todas las consideraciones mencionadas anteriormente, la SEOR establece las siguientes indicaciones prioritarias para el tratamiento con protones:

- Tumores oculares, incluyendo melanomas oculares.
- Tumores próximos o en la base del cráneo, incluyendo cordomas y condrosarcomas.

- Tumores primarios u oligometastásicos espinales o para-espinales, donde la dosis de tolerancia del cordón medular pueda ser sobrepasada con el tratamiento convencional ó en los casos en los que el cordón medular haya sido previamente irradiado.
- Tumores en población pediátrica, fundamentalmente los localizados en Sistema Nervioso Central y/o próximos a órganos de riesgo (médula, corazón, pulmones).
- Pacientes con síndromes genéticos con riesgo elevado de toxicidad.
- Re-irradiación en casos seleccionados.

Recientemente [6] la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha hecho públicos los acuerdos de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación en relación a la técnica de protonterapia. Los criterios generales que establece en cuanto a las indicaciones terapéuticas de la protonterapia siguen la línea de las recomendaciones de la SEOR ya citadas y se pueden ver en la tabla 1.1.

Tabla 1.1. Indicaciones terapéuticas de la protonterapia. Acuerdo de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación elevado al Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 25 de noviembre de 2020 [6].

<u>Adultos</u>
Melanoma intraocular/uveal (cuando no esté indicada la braquiterapia)
Cordoma y condrosarcoma
Sarcomas primarios paraespinales (si la dosis de radioterapia convencional supera la tolerancia medular)
<u>Niños (hasta 18 años)</u>
Tumores cerebrales meduloblastoma, ependimoma, tumores germinales y pinealomas, astrocitoma difuso, gliomas de bajo grado, oligodendroglioma anaplásico, tumor teratoide/rabdoide atípico, craneofaringiomas, tumores del plexo coroideo.
Tumores oculares retinoblastoma; glioma de nervio óptico.
Sarcomas de partes blandas parameningeos, orbitarios, de cabeza y cuello, torácicos (si están próximos a corazón o columna), abdominales (si están próximos a hígado o riñón), pélvicos.
Tumor de Ewing (si está próximo a órganos de riesgo)
Neuroblastoma

1.2 Epidemiología y estimación de necesidades

Los datos publicados por el Instituto de Salud Carlos III, en colaboración con el CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) en 2010 [7] daban cuenta de una incidencia global de cáncer en España de 482 y 417 nuevos casos, por cada 100000 habitantes, en hombres y en mujeres, respectivamente. En Andalucía, según el Registro de Cáncer de Granada [8], estas cifras eran ligeramente más bajas, con unas tasas brutas de incidencia de 428 por 100000 hombres y de 379 por 100000 mujeres. La red de registros poblacionales de España (REDECAN) [9] estimó una incidencia de cáncer en España para el año 2014 de 241284 casos/año, de los que 145813 correspondían a hombres y 95471 a mujeres.

Las perspectivas de GLOBOCAN [10] para 2020 eran que la incidencia en España superaría los 520 casos por 100000 habitantes, con lo que los diagnósticos alcanzarían 246713 (97715 mujeres y 148998 hombres) nuevos casos de cáncer en nuestro país en esa fecha. Estos números se actualizaron en el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica [11] haciendo uso de los datos proporcionados por diversas fuentes. Según esta referencia se produjo un aumento de aproximadamente un 12 % respecto a la previsión anterior de GLOBOCAN [10] para el año 2020, con 277394 (117196 mujeres y 160198 hombres) nuevos casos de cáncer en España (excluyendo tumores cutáneos no melanoma). Esto supone 581 casos diagnosticados por 100000 habitantes (482 mujeres y 691 hombres) en esa fecha. Además, estos valores se verán incrementados en un 63 % en 2040, según las estimaciones de GLOBOCAN [12].

En cuanto a los cánceres pediátricos, según los datos basados en las áreas de cobertura poblacional del Registro Español de Tumores Infantiles [13], la tasa bruta de incidencia del cáncer infantil (0-14 años de edad) en España, para el periodo 2000- 2012, se situó en 153 casos por millón de niños, y la tasa ajustada a la población estándar mundial en 155 (IC95 %: 151-159) casos, también por millón de niños. Estos datos son coincidentes con los obtenidos del Registro de Cáncer de Andalucía [8] en el periodo 2010-2013, con 850 casos diagnosticados, lo que significa que 1 de cada 434 desarrollará cáncer antes de los 15 años (con un riesgo acumulado de 2.3 %).

Con los datos de 2014, un total de 144770 pacientes (aproximadamente, el 60 % de los diagnosticados de cáncer) precisarán radioterapia en España. Como las indicaciones de tratamientos con protones suponen entre un 5 y un 10 % del total de los pacientes oncológicos, entre 7238 y 14477 de esos pacientes se beneficiarían de esta terapia en nuestro país. Además, hay que tener en cuenta que, según los datos indicados previamente, estas cifras han aumentado en aproximadamente un 15 % en 2020 y lo harán en un 63 % en 2040.

La realidad es que el uso de la terapia con protones en el mundo sufre de un déficit respecto de lo que sería ideal dado el escaso número de centros de protonterapia existentes, especialmente en Europa y, particularmente, en España. El caso de los cánceres pediátricos es particularmente indicativo de esta situación. De 15000 niños diagnosticados anualmente de cáncer en Europa en el año 2014, sólo 297 recibieron protonterapia en los centros disponibles, lo que significa un exiguo 1.98 %. En la revisión de 2016, el uso de la protonterapia ha aumentado, llegando a 432 pacientes pediátricos en Europa (1860 en el mundo incluyendo Norte América con 1205, y Asia con 223, en un total de 40 centros). El número medio de niños tratados por centro varía de 1 a 206 (con una mediana de 29) [15].

Tabla 1.2. Estimación del número de pacientes por año, según las tasas establecidas por diversos países, para las indicaciones estrictas (mínima) y potenciales (extendida) de protonterapia. En el caso de Suecia se dan dos estimaciones para las indicaciones potenciales. En el caso del Reino Unido, el número de pacientes pediátricos estimados por año es de 250.

País	estimación (casos por millón de habitantes y año)		estimación (pacientes por año)
	mínima	extendida	
Bélgica	4.3	9.2	45 – 92
Holanda	15	430	252 – 7224
Suecia	8	95.6 / 227	78 – 937 / 2224
Italia	16.6	249	963 – 14442
Reino Unido	15	23	921 – 1412

Distintos países han realizado análisis para dimensionar el número de centros que les permitirían cubrir sus necesidades de protonterapia. Para ello es importante diferenciar si se consideran las indicaciones establecidas con mayor consenso y contempladas por los sistemas sanitarios (indicaciones mínimas/estrictas) o si se incluyen también aquéllas otras que potencialmente podrían considerarse beneficiadas (indicaciones potenciales). Estos dos escenarios son bien distintos y dan lugar a cifras que oscilan considerablemente para cada país. En la tabla 1.2 se resumen los datos de tasas de indicaciones de algunos países de nuestro entorno [16, 17, 18, 19, 20].

Los datos que figuran en la tabla 1.2 muestran una cierta variabilidad para las indicaciones estrictas, para las que el número de casos por millón de habitantes varía entre 4.3, en Bélgica, y 16.6, en Italia, pasando por 15 en Holanda y Reino Unido. Sin embargo, como puede apreciarse en la misma tabla, la variabilidad es mucho más importante en el segundo escenario, el que incluye las indicaciones potenciales de protonterapia, para el que las estimaciones oscilan entre 9.2, en Bélgica, y 430 en Holanda, siendo 249 en el caso de Italia. La amplitud del rango de valores se debe a las diferencias de criterio seguidas en los distintos países para establecer las correspondientes indicaciones [22], aun cuando la pauta general está, en todos los casos, en concordancia con las recomendaciones de la ASTRO y de la SEOR antes mencionadas: pacientes en los que el tratamiento con protones aporta un beneficio claro adicional, frente al tratamiento convencional, en términos de protección de los órganos y tejidos sanos.

En la tabla 1.3 se recogen las estimaciones de casos para España y Andalucía según las indicaciones medias propuestas en los informes de la tabla 1.2, las recomendaciones de la SEOR [4] y de la ASTRO [5] y, para España, los datos del estudio realizado por Petschen en 2007 [21].

Como vemos, el rango de indicaciones estrictas para España supondría entre 418 y 1081 pacientes anuales candidatos a protonterapia. Es importante señalar que tanto la ASTRO como la SEOR hacen sus estimaciones partiendo de las más altas tasas de indicaciones estrictas y potenciales publicadas por otros países. Por otro lado, atendiendo a estos criterios internacionales, el rango de indicaciones potenciales para España implicaría entre 4493 y 20210 pacientes anuales. Dentro de estos rangos de estimaciones, la SEOR, en su documento de 2019 [4], establece que

Tabla 1.3. Estimación del número de pacientes por año para España y Andalucía, según las tasas correspondientes a los valores medios de los países que aparecen en la tabla 1.2 y las establecidas en varios trabajos [4, 5, 21], para las indicaciones estrictas (mínima) y potenciales (extendida) de protonterapia. En el caso de las estimaciones de la ASTRO se dan dos valores para los dos tipos de indicaciones

País	estimación (casos por millón de habitantes y año)		estimación (pacientes por año)	
	mínima	extendida	España	Andalucía
Promedio tabla 1.2	12	162	561 – 7567	101 – 1361
SEOR [4]	15.3	378	715 – 17671	129 – 3179
ASTRO [5]	8,9	96	418 – 4493	75 – 806
ASTRO [5]	23,1	433	1081 – 20210	194 – 3637
Petschen [21]	18	228	829 – 10272	

el tratamiento con protones en España debería aplicarse a 725 pacientes a corto plazo, ampliándolo a 17671 a medio plazo. De éstos, los correspondientes a Andalucía serían 129 y 3180, respectivamente. En términos relativos, las indicaciones estrictas supondrían, inicialmente, un 0.5 % del total de casos que recibirían radioterapia, llegando hasta un 11 % de esos pacientes si se atendieran las indicaciones potenciales. Si actualizamos los datos al año 2020, esos números deben incrementarse en un 12 %, debido al aumento de población y la incidencia de cáncer (según lo valores referidos anteriormente).

A partir de la experiencia de los más de 80 centros que se encuentran actualmente funcionando en el mundo, sabemos que una unidad de protonterapia puede tratar aproximadamente 270 pacientes al año [2]. Como hemos dicho antes, según las recomendaciones establecidas por la SEOR en el marco de las indicaciones estrictas (810 pacientes al año en 2020), España necesita al menos 3 unidades de protonterapia a día de hoy. Pero, con una visión de futuro, debemos plantearnos dos cuestiones fundamentales: el incremento de la incidencia de cáncer, que se estima en un 70 % para los próximos 20 años, por un lado [23], y la evidencia científica, que demuestra una mejora de los resultados clínicos en las indicaciones potenciales de la protonterapia, por otro [24, 25]. Ambos hechos ponen de manifiesto la necesidad de un proyecto nacional que permita una organización racional de la oferta y la demanda de un tratamiento en alza, que supone un pilar fundamental en la curación de muchos tipos de cáncer y en la mejora de la calidad de vida de miles de pacientes.

Es importante señalar que, adicionalmente, la protonterapia puede emplearse como tratamiento complementario a la radioterapia convencional con fotones, suministrando una sobreimpresión adicional (boost) previa o posterior. Desde hace años, aunque de forma no sistematizada, se han realizado tratamientos empleando esta técnica en multitud de localizaciones anatómicas como próstata [26, 27, 28], pulmón [29], páncreas [30], tumores ginecológicos [31] y del sistema nervioso central [32]. Recientemente el International Council of Harmonization of Good Clinical Practice (ICHGCP) ha iniciado sendos ensayos clínicos en los que se contempla la sobreimpresión con haces de protones a los tratamientos radioterápicos para una gran variedad

de patologías:

- próstata (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03564275>)
- cabeza y cuello (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03183271>)
- pulmón (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01629498>)
- esófago (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01102088>)
- recto (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03098108>)
- sarcomas retroperitoneales (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01659203>)
- meningiomas (<https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02978677>)

Si, como es previsible, los resultados de estos ensayos clínicos arrojan resultados positivos en el uso de la sobreimpresión con haces de protones, es de esperar que la demanda de esta herramienta crezca considerablemente, aunque en estos momentos sea difícil hacer una estimación cuantitativa de cuál podría ser este aumento.

Acelerador para protonterapia.

Aunque existen varias opciones de configuración para una instalación de protonterapia, el centro que se describe en este Libro Blanco asume una estrategia de cooperación entre distintas instituciones. No obstante, muchas de las características y elementos necesarios son comunes a cualquier configuración por la que se opte.

El uso principal del centro es el tratamiento con protones de pacientes oncológicos que llevaría a cabo un equipo de especialistas de la correspondiente Consejería de Salud o del Ministerio de Sanidad, en colaboración científica y médica con profesionales de otras comunidades. Esta actividad prioritaria, junto con las posibilidades en investigación básica hacen que se haya optado por aconsejar la instalación de un acelerador de protones de una energía de unos 250 MeV, con una sala de tratamiento equipada con un cabezal rotatorio (*gantry*) y un TAC de verificación, y en la que se prevé tratar unos 300 pacientes al año, una futura segunda sala de tratamiento y una sala de experimentación para investigación. El centro de protonterapia ocuparía una parcela de aproximadamente 3800 m².

Desde el punto de vista técnico y de protección radiológica, el proyecto supone un reto que requiere la correspondiente autorización de funcionamiento por parte del Ministerio de Industria y la implementación de los requisitos en las infraestructuras que son requeridas por los fabricantes de los sistemas a instalar. Las actividades a realizar deben contar con la autorización preceptiva como Unidad Asistencial de Radioterapia. Además será necesario un Servicio de Protección Radiológica, autorizado por el CSN, que se encargue de la gestión de la protección radiológica de la instalación.

2.1 Características técnicas del acelerador

Una instalación para realizar protonterapia requiere un acelerador de protones, que alcance una energía de unos 250 MeV, así como un sistema de focalización y redireccionamiento del haz que permita adecuarlo para la práctica clínica. Hoy día, existen diversos proveedores comerciales que proporcionan este equipamiento, con aceleradores muy optimizados.

Hasta la fecha de redacción de este documento, se ha recabado información técnica de cuatro fabricantes que han mostrado interés por el proyecto: IBA, Varian, Hitachi y Mevion. Las propuestas difieren en cuanto al tipo de acelerador (ciclotrón resistivo o superconductor o

sincrotrón), y en cuanto a la configuración del equipo y forma de transporte del haz hasta las salas de tratamiento y de investigación. Esto tiene gran importancia en relación a la protección radiológica, pues en función de la configuración, habrá diferentes niveles de intensidad del haz de protones que, tras su incidencia en los elementos expuestos de la instalación, producirá el campo de neutrones que supone el mayor riesgo de radiación.

Las configuraciones disponibles son las siguientes:

- **Ciclotrón resistivo e isócrono (IBA).**
Produce intensidades de haz continuo a la salida del ciclotrón del orden de 300 nA. Es transportado a través de líneas de vacío hasta las salas de tratamiento. El haz se direcciona mediante imanes resistivos y diversos elementos de óptica de iones necesarios para conseguir una buena colimación y focalización del haz. Durante el transporte se pierde parte del haz por la incidencia del mismo sobre los elementos del sistema de transporte, de forma que al final de su trayectoria la intensidad del haz no es mayor que 20 nA.
- **Sincrociclotrón superconductor (IBA).**
Produce un haz pulsado de protones, aunque de menor intensidad que el tipo anterior. Propuesto para configuraciones de una única sala de tratamiento.
- **Sincrociclotrón superconductor (Mevion).**
Se trata de un sincrociclotrón autoblandado que está montado en un *gantry* sobre la mesa de tratamiento. Al no ser necesarios elementos de transporte de haz, el ciclotrón sólo produce la intensidad de protones apta para la radioterapia (del orden de 5 nA), con lo que se reduce drásticamente la radiación secundaria de neutrones y por tanto los espesores de los blindajes.
- **Ciclotrón isócrono superconductor (Varian).**
Aúna la ventaja de un haz intenso y continuo, apto para ser transportado a varias salas de tratamiento, con las bobinas superconductoras generadoras del campo magnético del ciclotrón. El menor consumo eléctrico respecto a un ciclotrón resistivo es una gran ventaja, aparte del menor diámetro y peso del ciclotrón.
- **Sincrotrón (Hitachi).**
Permite una selección más versátil de la energía del haz sin elementos degradadores, lo que se traduce en un haz más limpio desde el punto de vista de la contaminación neutrónica.

2.2 Edificio y obra civil

Una instalación de protonterapia permite su instalación en diversos entornos. Los aceleradores más compactos, como los que proporciona la empresa Mevion, IBA o Varian, podrían instalarse en un espacio reducido, de unos 100-250 m², en el edificio de un hospital ya existente. No obstante, esta configuración compacta limita la extensión posterior de la instalación, y no es adecuada para las aplicaciones científicas y tecnológicas, complementarias a la aplicación clínica, de un acelerador como el que se describe en este Libro Blanco.

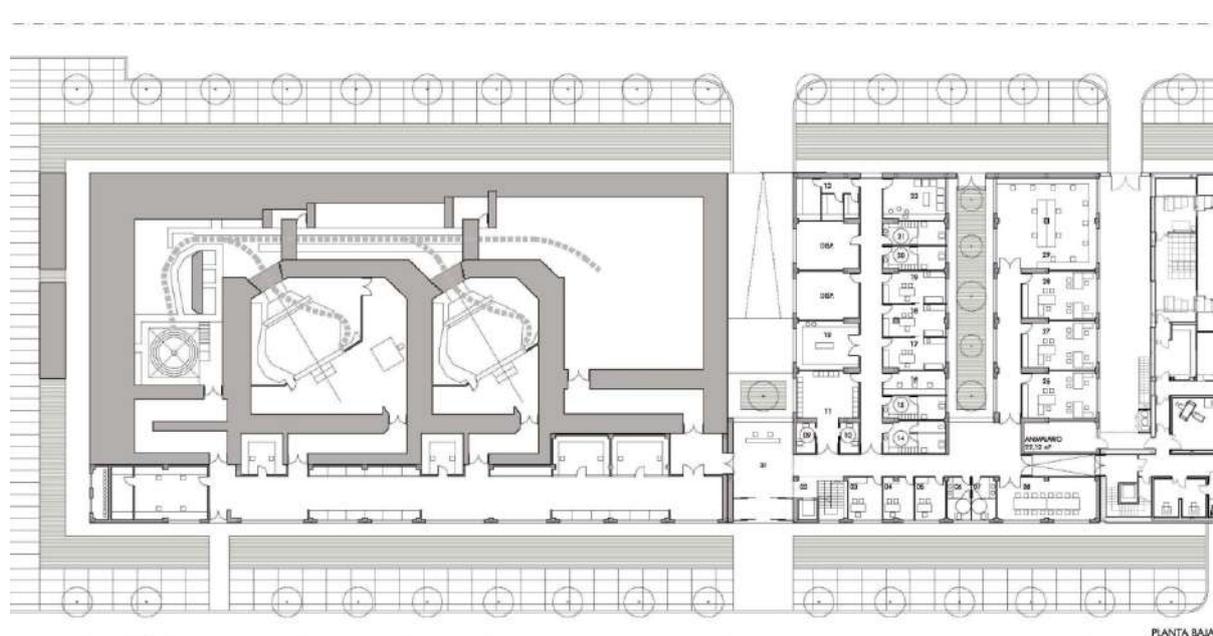


Figura 2.1. Proyecto de implantación de una instalación de radioterapia con protones con dos salas de tratamiento y una de investigación.

Sin perder nunca de vista que debe existir una estrecha relación entre la instalación de protonterapia y un hospital que podríamos considerar de referencia, en este caso se ha optado por diseñar una instalación con un edificio propio, construido ex-profeso para albergar el acelerador, y que permita contar con espacio clínico, laboratorios, salas de control, y una amplia sala de experimentación para aplicaciones no clínicas.

El diseño inicial de la instalación de protonterapia contempla un acelerador como fuente de un haz de protones de alta energía (250 MeV), dos salas de tratamiento con sus respectivos *gantries*, y una sala de investigación. En el plano de la figura 3.1 se muestra un diseño tentativo de la instalación. Adicionalmente, el nuevo edificio incluye las necesarias dependencias para la gestión de la instalación (despachos, consultas, etc.).

Teniendo en cuenta el diseño de la instalación (tipo de acelerador, líneas de haz, salas de tratamiento e investigación), se habrán de considerar diversos requisitos de protección radiológica (blindajes, sistemas de medida de radiación ambiental, enclavamientos de seguridad, etc.) que proporcionen el nivel de seguridad apropiado para proteger al personal de la instalación, a los pacientes y al público.

2.3 Requisitos de protección radiológica de la instalación

2.3.1 Fuentes de radiación

Los equipos empleados para la aceleración de protones para la radioterapia operan a energías elevadas (máximo de 250 MeV) y constituyen una fuente intensa de radiación directa (protones).

Pero, además, se producen diversos tipos de reacciones nucleares al incidir el haz de protones en los diferentes materiales presentes (radiación secundaria): fotones y neutrones inmediatos y activación neutrónica de componentes y del aire. La fuente de radiación más importante y que condiciona el estudio de seguridad es el campo neutrónico, que produce a su vez la activación de los materiales sobre los que incidan los neutrones que lo componen.

Se debe pues prestar especial atención a los siguientes aspectos:

- El propio acelerador, fuente intensa de radiación gamma y neutrónica, desde la inyección del haz hasta su extracción del mismo mediante deflexión electrostática.
- Los elementos de óptica de haz (colimadores, *steerers*, imanes direccionadores de haz, dipolos y cuadrupolos magnéticos de focalización, etc.) en las líneas de transporte del haz, que originan la pérdida de corriente de haz desde que se extrae del ciclotrón hasta que llega a la sala de tratamiento.
- El degradador de energía utilizado para variar la energía de los protones (en el caso del ciclotrón) entre aproximadamente 70 y 250 MeV. Suele estar fabricado de berilio para energías menores de 120 MeV y de grafito para energías superiores. El berilio es una fuente intensa de neutrones en reacciones (p,n).
- Los *gantries* en las salas de tratamiento (sección de haz que puede rotar alrededor del isocentro). Esto se consigue también con elementos de óptica de haz en los que la pérdida de haz es fuente de radiación secundaria. También hay que tener en cuenta la mayor radiación secundaria en el modo de dispersión de haz frente al escaneado del mismo para conformar el campo de radiación de tratamiento.
- La activación neutrónica del aire del búnker del acelerador y de los de las líneas de transporte de haz. Se producen en diversas concentraciones ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O y ^{41}Ar , y que pueden ser fuentes de irradiación interna por inhalación.
- Posible activación neutrónica del agua del circuito cerrado de refrigeración.
- Dentro de la sala de tratamiento, el propio paciente es fuente de radiación secundaria.

Las condiciones anteriores, a falta de un conocimiento exacto de la tasa de fluencia de neutrones en los puntos críticos de la instalación, y para cargas de trabajo usuales, conllevan la necesidad de unos blindajes estructurales que, en caso de hormigón convencional (densidad 2.2 g/cm^3), pueden alcanzar, en los casos más desfavorables, cerca de los cinco metros de espesor en algunos puntos (búnkeres en el caso del ciclotrón, de líneas de transporte y de los *gantries*).

Apartados sensibles del estudio de seguridad son así mismo:

- Los laberintos de entrada a los diversos búnkeres (secciones, longitudes y número de brazos), necesarios para reducir la tasa de dosis a valores adecuados, y las puertas de acceso.

- La estimación de la radiación *skyshine* gamma y neutrónica (a través del techo de las zonas productoras de radiación) en dependencias próximas.

Para limitar el riesgo de inhalación de los radioisótopos generados en aire, todas las zonas críticas, incluida las salas de tratamiento, necesitan que el aire se renueve totalmente con frecuencia, siendo la tasa de renovación habitual de 6 volúmenes de aire de cada sala por hora. Asimismo, será necesario mantener estas zonas en depresión.

Todo material que haya sido expuesto a neutrones puede estar potencialmente activado. En el caso de ser elementos susceptibles de ser sustituidos en el curso de intervenciones de mantenimiento preventivo o correctivo, deberán ser tratados como residuos radiactivos. La activación puede ser importante, originándose material con altas tasas de dosis gamma producidas por elementos de semivida media y larga. Deben ser manipulados con precaución para evitar los riesgos de irradiación externa y contaminación en el caso de que se produzcan elementos con partes desprendibles. Será necesario contar en la instalación con un almacén de residuos blindado (mínimo de 30 m²) donde almacenarlos hasta su decaimiento y desclasificación o hasta que cumplan los criterios de retirada por ENRESA.

2.3.2 Red de vigilancia y enclavamientos de seguridad radiológica

Será necesario instalar una red de detectores de radiación gamma y neutrónica con registro continuo de datos que informe de los valores de tasa de dosis en puntos críticos de la instalación. Algunos de estos valores serán necesarios para incorporarlos a los enclavamientos de seguridad. Será necesario diseñar el sistema de enclavamientos de seguridad radiológica y por aspectos de seguridad técnica de los equipos. Para ello se habrán de combinar los propuestos por el fabricante del sistema con los requeridos por la instalación. Ambos se combinarán en un documento conjunto entre ambas partes que deberá implementarse en la instalación. Son habituales, por ejemplo:

- Acceso prohibido a búnkeres durante la producción y transporte de haz, o al finalizar si la tasa de dosis gamma supera umbral.
- Encendido de haz en búnkeres de ciclotrón y líneas de transporte de haz enclavados con detectores de presencia.
- Retardo de apertura de puertas de acceso a búnkeres hasta que no se produzcan cierto número de renovaciones de aire.
- Pulsadores de parada de emergencia en diversos puntos de la instalación.
- Alarmas en caso de fallos de focalización del haz (pérdida de corriente de haz y superación de alarma de tasa de dosis).
- Bloqueos de funcionamiento en caso de fallo de depresión de aire en búnkeres.

2.3.3 Requisitos técnicos de infraestructuras y equipos auxiliares

Los requisitos específicos serán marcados por el fabricante del sistema que se instale. Los requerimientos de potencia eléctrica serán elevados, y deberán estar correctamente dimensionados. Para ello hay que considerar:

- El tipo de acelerador (ciclotrón resistivo o superconductor o sincrotrón) supone una gran diferencia de consumo eléctrico.
- El sistema de enfriamiento por agua, que precisa enfriadoras dimensionadas para el ciclotrón resistivo, y para los gantries, elementos de transporte de haz, y las bombas de vacío del ciclotrón en todas las configuraciones.
- Control de temperatura y humedad y de renovaciones de aire, en zonas con una importante disipación de calor al aire (que puede llegar a ser del orden de 100 kW en total en el caso del ciclotrón resistivo), lo que obligará a disponer de plantas enfriadoras y climatizadoras acordes.
- Sistemas de alimentación ininterrumpida (SAIS) para sistemas críticos (sistemas de vacío, compresor de helio de refrigeración, crioenfriadores. . .).
- Consumo eléctrico del resto de zonas de la instalación.

Otro apartado importante es el suministro de gases necesarios para el funcionamiento de la instalación:

- Aire comprimido filtrado, libre partículas, aceite y humedad. Suministrado por dos compresores redundantes y depósito para actuadores neumáticos (válvulas, frenos de gantries. . .).
- Nitrógeno seco para venteo del acelerador.
- Hidrógeno para la fuente de iones.
- Helio para imán superconductor y detector de fugas de vacío.
- Oxígeno para el acondicionamiento deflector electrostático en la extracción del haz del ciclotrón.
- Gases medicinales.

Instalaciones y equipamiento clínicos.

Para dimensionar las necesidades de instalaciones y equipamiento del centro de protonterapia que se describe en este Libro Blanco, se ha considerado un número aproximado de 270 pacientes por año y *gantry* (ver sección 1.2). Partimos además del supuesto de que estamos ante un centro de radioterapia autónomo que contempla los procedimientos de la oncología radioterápica de un centro hospitalario. Ello comportaría las siguientes fases del proceso de tratamiento con protonterapia: recepción de pacientes, estudio de la extensión tumoral (si se precisa), proceso de inmovilización, prescripción del tratamiento radioterápico, estudios de imagen y simulación, planificación dosimétrica y verificación, tratamiento propiamente dicho, evolución durante el tratamiento, valoración post-tratamiento y seguimiento posterior.

El proceso de tratamiento se debe realizar funcionalmente ligado a una estructura hospitalaria en la que se realicen parte de los procedimientos arriba indicados, en función de lo cual se precisarán más o menos recursos. Debe contemplarse, por ejemplo, que algunos facultativos médicos y radiofísicos repartan su actividad entre el centro de protonterapia y los hospitales colaboradores principales o afiliados. Incluso se puede considerar la realización coordinada de tratamientos mixtos, con fases de los mismos llevadas a cabo en los servicios de Oncología Radioterápica y de Radiofísica Hospitalaria de los centros de origen de los pacientes, y la fase de *boost* en el centro de protonterapia. Por otra parte, aquellas actividades que no posea el centro de protonterapia, deberán realizarse de forma coordinada con el/los centros de referencia. Es necesario disponer de un departamento de imagen con equipamiento de CT-PET y RM, imprescindibles para establecer la morfología del paciente para el proceso del diseño del tratamiento, así como para identificar el tumor y órganos críticos implicados.

La distribución de los espacios clínicos propuesta para el centro de protonterapia se divide en 8 áreas, cada una de las cuáles debe disponer de las dependencias que a continuación se enumeran [21]:

1. Área de tratamiento.
 - a) Sala de tratamiento.
 - b) Locales complementarios:
 - 1) Sala de inmovilización / verificación.

Sección

- 2) Sala de aplicación de medicación concomitante a RT (radiosensibilizantes y radioprotectores).
 - 3) Consulta médica de pacientes críticos / de enfermería.
 - 4) Sala quirúrgica / de curas.
 - 5) Sala de anestesia / recuperación.
- c) En la zona del bunker del equipo de protones, se debe contar también con:
- 1) Sala de control y cabinas de pacientes.
 - 2) Aseos, que debe de incluir uno para minusválidos
 - 3) Sala de espera de pacientes
2. Área de Simulación.
- a) Sala de preparación (máscaras, fijaciones, cunas alfa, etc.)
 - b) Sala de adquisición de datos anatómicos (TAC o CT-PET) con puesto de control y cabinas.
 - c) Sala de simulación virtual (planificación geométrica).
 - d) Sala de moldes / taller.
3. Área de despachos y consultas.
- a) Consulta / despacho para Jefe de Servicio médico.
 - b) Secretaría / zona de recepción.
 - c) Locales para despacho-consultas médicas.
 - d) Sala de técnicos.
 - e) Sala de espera.
 - f) Archivos
 - g) Aseos.
4. Área de Física médica.
- a) Despacho de Jefe de Física Médica.
 - b) Despachos de físicos médicos.
 - c) Sala de planificación dosimétrica multipuesto.
 - d) Laboratorio dosimétrico.
 - e) Sala de trabajo.
 - f) Almacén / Archivos.
 - g) Secretaría.
5. Área administrativa.
- a) Recepción / Secretaría general.

Sección

- b) Sala de archivos de documentación.
- c) Almacén.
- d) Cocina y *office*.

6. Área docente.

- a) Sala de reuniones.
- b) Biblioteca.
- c) Sala de visitantes temporales

7. Área de apoyo.

- a) Vestuarios de personal.
- b) Almacenes.
- c) Sala de estar de personal.
- d) Cocina y *office*.

Sin pretender hacer una relación pormenorizada de los elementos que deben ir asociados a una instalación de estas características, es importante considerar que el listado siguiente es absolutamente necesario para un funcionamiento fluido, eficaz y seguro.

1. Sistema de planificación de tratamientos. La misión de este equipamiento es el diseño personalizado de los tratamientos, estableciendo la configuración óptima de haces, energía e incidencias
2. Red departamental de registro y verificación. Esta herramienta tiene una funcionalidad muy amplia que va desde la transmisión automática a la unidad de irradiación de los parámetros que constituyen el tratamiento, hasta el mantenimiento de la base de datos de pacientes tratados, pasando por la elaboración de informes y el análisis de imágenes de verificación, entre otras.
3. Equipamiento de dosimetría relativa y absoluta. Esta herramienta está dedicada a la caracterización inicial de los haces de tratamiento, así como al aseguramiento de su constancia a lo largo del tiempo o en cualquier situación en la que una intervención en el equipo aconseje su verificación. Dependiendo de la elección que se lleve a cabo, los elementos pueden ser muy variados, pero obligatoriamente deben incluir una cuba motorizada, cámaras de ionización, detectores de semiconductor y diamante y programas de procesado de datos.
4. Equipos de verificación de tratamientos. La complejidad del diseño de los tratamientos exige una comprobación individualizada de cada uno de ellos en previsión de una eventual discrepancia entre la distribución de dosis teórica y experimental.
5. Escáner para dosimetría de películas.
6. Maniqués específicos para el control de calidad de las características geométricas y dosimétricas de los haces.

Plantilla y plan de formación.

4.1 Dimensionamiento de la plantilla del centro.

Las consideraciones de las necesidades reflejadas en este apartado están realizadas a partir de las estimaciones llevadas a cabo en el capítulo 2, desde el punto de vista asistencial y no de investigación, que será otro pilar fundamental de este centro. Igualmente la docencia y formación a Especialistas y Residentes, quedan al margen de esta propuesta.

Una instalación de las características descritas en este Libro Blanco se basa en una estrategia de cooperación entre distintas instituciones (como pueden ser la correspondiente Consejería de Salud, el Ministerio de Sanidad, las Universidades de entorno, etc.) En este sentido, se considera que las estructuras oncológicas asociadas a algunas de ellas podrían dar soporte profesional al centro de protonterapia.

Son muchos los hospitales que cuentan con servicios de Oncología Radioterápica, Oncología Pediátrica y Oncología Médica con amplia experiencia, acreditados por el Ministerio de Sanidad como Unidades de Referencia en algunas de las patologías indicadas para el tratamiento con protones. Los profesionales de estos servicios pueden colaborar en la atención necesaria a pacientes del centro de protonterapia, dado que precisarán atención hospitalaria en determinadas situaciones clínicas y en tratamientos combinados con otros tipos de radiación o con quimioterapia.

Una parte relevante de las tareas requeridas, como la hospitalización o la valoración del paciente, se podrían llevar a cabo en los centros hospitalarios asociados al centro de protonterapia que cuenten con los recursos oncológicos necesarios. Igualmente estos hospitales podrían colaborar en los tratamientos farmacológicos combinados necesarios, pruebas complementarias, pre-anestesia y anestesia, así como en los tratamientos de soporte, control de toxicidad y seguimiento de los pacientes. Cuando fuese preciso combinar tratamiento de fotones y protones también se llevarían a cabo en dichos centros integrando las dosimetrías de ambas modalidades de irradiación, mediante ciber-plataformas de trabajo.

Debe establecerse un Comité de Expertos Multidisciplinar que evaluará las solicitudes recibidas, las pruebas que aporta y propondrá la estrategia de tratamiento más adecuada al profesional solicitante, a paciente y familiares si procede. Por ello, el centro de protonterapia

debe contar con especialistas como Oncólogos Radioterápicos, Radiofísicos Hospitalarios, Anestesiólogos con experiencia en niños (que podría funcionar de forma parcial, concentrando en una misma franja horaria todos aquellos tratamientos que requirieran su intervención) y, puntualmente, neuroradiólogos. Los centros hospitalarios asociados darían soporte con la cooperación de Oncólogos Pediátricos, Oncólogos Médicos, Neurocirujanos y todos aquellos otros especialistas que, a propósito de cada caso, puedan consultarse en el abordaje terapéutico del paciente (Anatomo-Patólogos, Cirujanos, Traumatólogos de tumores musculoesqueléticos, etc). Así mismo, debe preverse la hospitalización en el centro de referencia de los casos necesarios por razones clínicas.

A continuación estimamos las necesidades de profesionales para llevar a cabo los tratamientos previstos, siguiendo las directrices propuestas por las sociedades científicas (SEOR, ESTRO). Hemos considerado el número de salas de tratamiento utilizadas en cada fase de implantación, hasta completar las máximas posibilidades del proyecto.

Los profesionales necesarios y sus funciones serían:

1. Especialistas en Oncología Radioterápica, con responsabilidad en: evaluación del paciente, prescripción del tratamiento, evaluación y aprobación del plan de tratamiento, realización del inicio y validación de las verificaciones del mismo, control de la administración del tratamiento y atención a las incidencias médicas que puedan presentarse durante el desarrollo del turno de trabajo.
2. Especialistas en Radiofísica Hospitalaria, con responsabilidad en: dosimetría física, controles de calidad de los equipos de planificación, acelerador de tratamiento y de equipo radiológico de verificación (TC) según programa de calidad, diseño del tratamiento, evaluación, aprobación y verificación del plan, realización del inicio y validación de las verificaciones del mismo, junto con el Oncólogo Radioterápico, evaluación de posibles incidencias en el funcionamiento del equipo durante el turno de trabajo y relaciones con el Servicio Técnico de mantenimiento, control de instalaciones y radioprotección de profesionales en coordinación con centros referentes.
3. Anestesiólogos, con responsabilidad en: valoración en consulta del paciente, solicitud y valoración de estudios, realización del procedimiento y control de sala de despertar.
4. Técnicos Especialistas en Radioterapia, con responsabilidad en: realización y aseguramiento de los sistemas de inmovilización, realización del tratamiento y, una vez finalizado, cumplimentación de los registros correspondientes, cuidado del equipamiento de la sala de tratamiento, importación de imágenes y preparación de las mismas para uso por parte del médico y del radiofísico, y cuantas otras tareas tenga delegadas en su ámbito de actuación.
5. Técnicos Dosimetristas, con responsabilidad en: apoyo al especialista en Radiofísica en las labores de campo, tanto en lo que concierne al diseño de los planes de tratamiento, como en las tareas específicas de dosimetría de haces y control de calidad de equipos.

6. Enfermeros, con responsabilidad en: cuidado del paciente durante el periodo de tratamiento según su estado, colaboración en el procedimiento anestésico y recuperación del paciente, supervisión de carro de parada y equipo de anestesia, control del estado y caducidad de medicamentos, coordinación de las actuaciones que el paciente precise en los diversos centros y especialistas y gestión de agendas de salas.
7. Auxiliares de Enfermería, , con responsabilidad en: colaboración con los Enfermeros, facilitación y control de fungibles, gestión de material de salas y consultas (sábanas, guantes, etc), colaboración con médicos y atención al paciente en las necesidades propias de su ámbito.
8. Personal Administrativo, con responsabilidad en: recepción de pacientes, gestión de registros y citas, facturación y cargos a centros externos, coordinación con Trabajo Social y Asociaciones que puedan prestar ayuda a los pacientes de las requieran.
9. Celadores, con responsabilidad en: acompañamiento y ayuda a pacientes con movilidad reducida y traslado de equipamiento.
10. Ingenieros, con responsabilidad en: soporte a las diversas instalaciones relacionadas con el acelerador, climatización y mantenimiento en general de las áreas de tratamiento y de servidores de informáticos.

En caso de que la simulación TAC / RM se realicen en el propio centro habrá que disponer de personal adicional como técnicos de imagen y radiólogos.

Tabla 4.1. Estimación de plantilla según los turnos de mañana (M) y tarde (T) considerados.

	1 sala 1 turno (1M)	2 salas 2 turnos (1M y 1T)	2 salas 2 turnos (2M)	2 salas 3 turnos (2M y 1T)	2 salas 4 turnos (2M y 2T)
Oncólogos Radioterápicos	3	4	4	5	6
Radiofísicos	3	4	4	5	7
Enfermeros	1	2	2	3	4
Técnicos dosimetristas	2	3	3	4	5
Técnicos radioterapia	3	6	5	8	11
Auxiliares clínica	1	2	2	3	4
Administrativos	1	2	1	2	3
Celadores	1	2	1	2	2
Anestesiólogo*	1	1	1	2	2
Radiólogo (si RM)	1	1	1	2	2
Técnicos para TAC y RM	2	2	3	3	4

*El puesto de anestesiólogo dependerá de las necesidades; podría concentrarse eventualmente en un único turno.

La colaboración de neuroradiólogos estará limitada al caso de definiciones complejas de estructuras nerviosas y podrían hacerse desde el propio centro hospitalario de origen. La atención por Oncólogos Médicos, Oncólogos Pediátricos y otros especialistas se hará en función de las estrategias de desarrollo del centro y los acuerdos de colaboración que puedan establecerse con los centros hospitalarios asociados.

Además, será necesario que queden cubiertos por el centro los servicios generales de limpieza, mantenimiento del edificio, vigilancia, etc.

En la tabla 4.1 se recogen los recursos humanos necesarios en función del uso de salas y turnos de trabajo. Inicialmente sería más eficiente utilizar 2 salas en un mismo turno, que una sola sala con 2 turnos de trabajo. En caso de que el centro de protonterapia trabajase de forma autónoma, sin apoyo de los centros hospitalarios asociados, estas necesidades de personal serían mayores, especialmente en el número de especialistas en Oncología Radioterápica y Radiofísica Hospitalaria, más otros especialistas de apoyo, referidos anteriormente.

4.2 Plan de formación.

Pese a que desde el primer tratamiento hasta la actualidad se han tratado más de 230000 pacientes con protones, esta modalidad de tratamiento es relativamente nueva. Además, aunque su implantación crece vertiginosamente, el número de centros que ofrecen este tipo de terapia es aun escaso y su distribución está concentrada fundamentalmente en países del centro de Europa, Estados Unidos y Japón. Por tanto, es fundamental considerar, con suficiente antelación y detalle, la forma en que el personal implicado adquirirá su formación práctica.

Dada la singularidad y las características particulares de este tipo de terapia, la formación inicial debe contemplarse de forma global y dirigida todo el personal que pueda estar implicado en la instalación de protonterapia.

Para obtener el máximo rendimiento, esta formación debe desarrollarse con antelación a la puesta en marcha de la instalación e, inicialmente, podría partir de los módulos *on-line* que facilitan las casas comerciales cuando se inicia el proceso de la adquisición del equipo.

Además de esta formación global, el personal implicado debería recibir adicionalmente formación *on-line* específica dirigida a:

- Enfermería Oncológica
- Oncólogos Médicos y Radioterapeutas
- Radiofísicos
- Técnicos de Radioterapia
- Técnicos Dosimetristas de Radiofísica

Tras este periodo, el personal que haya seguido esta formación deberá superar un cuestionario específico que les permitirá obtener un certificado que acredite el seguimiento de este programa.

Adicionalmente, un grupo escogido de 2 personas por área (físicos, médicos y técnicos) seguirá un período de formación *in situ* de aproximadamente 3 ó 4 semanas en alguna instalación acreditada. Este entrenamiento les permitirá a su vez, a su regreso, formar de forma específica y selectiva al resto del personal que desempeñe sus funciones en la instalación local.

No obstante, la experiencia de los centros consultados en este sentido apunta a que esta formación no es suficiente y, con algunas diferencias, han desarrollado planes complementarios que garanticen que la preparación del personal es suficiente para asegurar el máximo rendimiento de la instalación.

En este punto, y teniendo en cuenta las características de nuestro país, las principales diferencias se encuentran en el grupo de los técnicos y dosimetristas. Estas discrepancias provienen del hecho de que, al contrario que los Físicos Médicos y los Oncólogos Radioterapeutas, estas profesiones no tienen un paralelismo claro en todos los países y puede resultar complicado tratar de extrapolar sus funciones y, por tanto, su formación.

Una práctica común encontrada en los centros consultados consiste en dar a este grupo de profesionales una serie de seminarios específicos, previos al periodo de formación propiamente dicho. Estas charlas serán impartidas por personal experimentado, de forma que, tanto técnicos como dosimetristas puedan incorporarse con facilidad a la curva de aprendizaje.

Es interesante mencionar aquí, que la figura del dosimetrista en España no existe como tal, ya que los profesionales que se engloban dentro de este grupo no han seguido una formación académica reglada (inexistente en España) sino que, por el contrario, partiendo de una titulación más o menos afín, han adquirido sus conocimientos específicos mediante la docencia que se les imparte de forma local en los Servicios de Radiofísica de cada hospital.

Con relación a la formación de los Físicos Médicos, la práctica habitual es realizar estancias de media/larga duración en algún centro operativo, por parte de algún facultativo que vaya a desarrollar su labor profesional en el centro de protonterapia.

En las consultas realizadas a distintas instalaciones, hay que destacar que se ha constituido en alguna de ellas un grupo de física de protonterapia, que se reúne periódicamente para discutir los aspectos básicos de la terapia con protones, así como los técnicos asociados a la aceptación de pacientes, protocolos de control de calidad, organización de flujos de trabajo, coordinación del modelado de la máquina en el sistema de planificación de tratamientos, formación continuada, etc.

Al menos durante la fase de dosimetría física y modelado de los haces, la plantilla de físicos se debería de reforzar considerablemente para minimizar todo lo posible este periodo, sin menoscabo de la participación del personal técnico de la casa suministradora. Dada la escasa formación en el campo de la protonterapia en nuestro país, sería deseable considerar este aspecto con suficiente antelación para poder disponer de profesionales con cierto grado de cualificación.

Con relación a los Oncólogos Radioterapeutas, el escenario es similar al que se plantea con los Físicos Médicos, salvo en el aspecto de dosimetría física y modelado de haces.

La propuesta inicial debería destinar dos físicos desde el inicio para definir el sistema, el proceso del concurso de adquisición, cálculos de radioprotección, supervisión de la obra civil e instalación del sistema.

El reclutamiento de físicos y médicos debería comenzar unos tres años antes del comienzo de los tratamientos y contemplaría estancias en instituciones operativas y con experiencia en ese momento.

4.3 Programa de formación clínica

1. Programa clínico global en una instalación de terapia con protones
2. Aplicación clínica de la protonterapia: Tumores torácicos
3. Aplicación clínica de la protonterapia: Tumores de cabeza y cuello
4. Aplicación clínica de la protonterapia: Tumores ginecológicos
5. Aplicación clínica de la protonterapia: Tumores del SNC y de base de cráneo
6. Aplicación clínica de la protonterapia: Tumores gastrointestinales
7. Aplicación clínica de la protonterapia: Efectos tardíos. Cuestiones y problemas relacionados con la supervivencia
8. Re-irradiaciones

4.4 Programa de formación de radiofísicos y técnicos

1. Física de la terapia con protones.
 - Fundamentos.
 - Producción y transporte del haz.
 - Liberación del haz y sala de tratamiento.
2. Diseño de blindajes de una instalación de protones.
3. Métodos de medida en haces de protones.
4. Test de Aceptación.
5. Caracterización y puesta en marcha de un haz de protones.
6. Sistemas de seguridad y dispositivos de bloqueo.
7. Posicionado, inmovilización, simulación y verificación para físicos.
8. Cuestiones específicas para la terapia con protones.

9. Programa de control de calidad para terapia con protones.
10. Sistemas de imagen para terapia con protones: colocación del paciente y verificación.
11. Gestión de los movimientos.
12. Introducción a la radiobiología de protones.
13. Introducción a la planificación de tratamientos.
 - Planificación de tumores del sistema nervioso central (adultos).
 - Planificación de tumores del sistema nervioso central (pediátricos).
 - Planificación de tumores de cabeza y cuello.
 - Planificación de tumores de mama.
 - Planificación de tumores de pulmón y otras localizaciones torácicas.
 - Planificación de tumores.
 - Planificación de tumores gastrointestinales superiores.
 - Planificación de tumores rectales y anales.
 - Planificación de tumores hepáticos.
 - Planificación de tumores de próstata.
 - Planificación de tumores ginecológicos.
 - Planificación de seminomas.
 - Planificación de linfomas.
 - Planificación de tumores pediátricos ajenos al SNC.

Coordinación de centros oncológicos con el centro de protonterapia.

La terapia con protones es un arma oncológica sumamente especializada y, en la actualidad, un recurso bastante limitado. La mayor parte de los pacientes oncológicos acuden a sus centros locales, mientras que la experiencia en terapia con protones se concentra en los centros de referencia de protonterapia. Así pues, el objetivo principal en este apartado debe ser la identificación de los pacientes que se puedan beneficiar claramente de este tipo de estrategia terapéutica.

La instalación de un centro de terapia con protones representa una oportunidad para la mejora de los tratamientos de los pacientes que puedan beneficiarse de ella. Y el éxito final del proyecto depende en gran medida de que pueda garantizarse un acceso adecuado basado en el rendimiento terapéutico de esta modalidad de tratamiento, pero también de que sea asumido por los distintos profesionales como un proyecto propio, con independencia del lugar específico de trabajo. De ahí que establecer una correcta coordinación entre los diferentes servicios con capacidad de enviar pacientes y el propio centro de protonterapia resulte muy importante. Aun con características algo distintas, el funcionamiento debe ser semejante al que ya se desarrolla en otras Unidades de Referencia y, por tanto, debe basarse en los siguientes elementos:

1. Protocolo consensuado de las indicaciones de tratamiento con protones, basado en las mejores evidencias y actualizado permanentemente. Dicho protocolo debe partir de una propuesta general que incluya criterios de diagnóstico (estudios a realizar y clasificación de los diferentes tumores), y seguimiento.
2. Plan de tratamiento, con definición de las técnicas a utilizar y del proceso terapéutico, que incluya simulación, posicionamiento y bases dosimétricas.
3. Flujo de trabajo y trazabilidad del paciente, que incluya la forma de contacto con el mismo y su familia, los desplazamientos previstos, las fechas, etc. (ver figura 5.1).
4. Herramientas informáticas que garanticen y faciliten la comunicación entre los centros hospitalarios y el centro de terapia con protones.
5. Herramientas de información básica y de variables de seguimiento que incluyan la valoración de la toxicidad y la medida de los efectos secundarios.

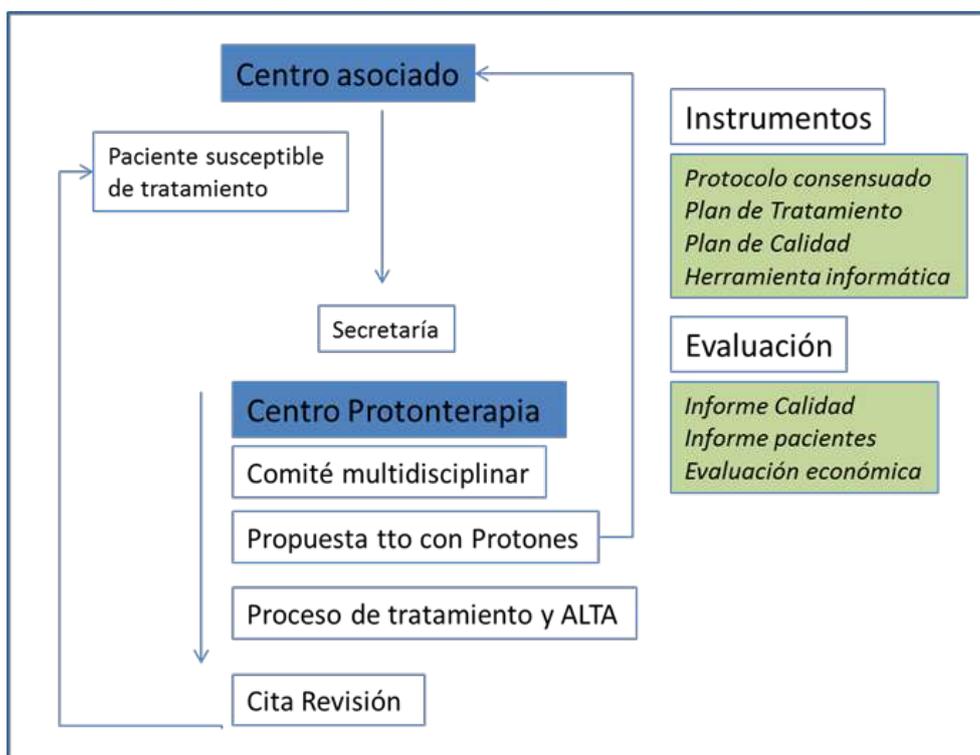


Figura 5.1. Flujo de trabajo y trazabilidad del paciente.

6. Plan de calidad que incluya los indicadores básicos de la Unidad de Protonterapia, siguiendo los criterios clásicos de estructura, proceso y resultados, así como los específicos de calidad y calidad percibida.

Debe crearse un Comité de Expertos Multidisciplinar (CEM), con representantes cualificados y formados de los diferentes centros, así como de las diferentes especialidades interesadas (al menos oncología radioterápica, pediatría, radiología, patología y radiofísica). No se trata de un foro de representación, sino de un comité de debate de casos, con una estructura y cometido similar a los comités multidisciplinarios ya muy extendidos entre los profesionales de la oncología.

El modo de trabajo se puede esquematizar en los siguientes puntos:

- Los casos que los servicios de Oncología Radioterápica aconsejen ser tratados con protones, serán remitidos al CEM. El dossier de remisión, que será anónimo, contará con los preceptivos informes completos, tanto de texto como de imágenes de pruebas diagnósticas, y deberá tener establecida la mejor opción terapéutica disponible con fotones en el centro de origen.
- El centro de protonterapia elaborará un plan alternativo con protones y devolverá el resultado junto con sus recomendaciones al centro de origen, donde se llevará a cabo la intercomparación y se elegirá la opción terapéutica más adecuada, independientemente de que el centro de protonterapia realice su propia comparación a efectos de investigación.

Con este fin, el centro de protonterapia deberá disponer de las herramientas adecuadas para poder llevar a cabo comparaciones objetivas compatibles con los sistemas de planificación más ampliamente utilizados.

- El CEM se reunirá con la periodicidad necesaria (semanal, mensual) para estudiar los casos nuevos y deliberar acerca de lo adecuado de la indicación. Esta reunión debe ser presencial inicialmente, si bien, más adelante, podría contemplarse la incorporación de otros profesionales mediante videoconferencia.
- El resultado de este debate será comunicado al centro de origen del paciente, solicitando, si ese fuera el caso, la información adicional necesaria.
- Los pacientes en los que se indique el tratamiento con protones, serán llamados para una primera evaluación y para el inicio en su caso del proceso de tratamiento.
- Durante la planificación y dosimetría, así como durante el tratamiento del paciente, el centro de origen deberá estar puntualmente informado, a fin de asegurar la mejora global del conocimiento entre todos los profesionales y asegurar la continuidad asistencial.
- Una vez concluido el tratamiento, el paciente recibirá el alta acompañada de un informe completo, así como de la fecha de la primera revisión post-tratamiento que se hará en el propio centro de protonterapia.
- Las revisiones sucesivas de seguimiento se realizarán preferentemente en el centro de origen del paciente. En ese caso se informará al centro de protonterapia de la evolución del paciente.

5.1 Evaluación de la implementación del programa.

Para la evaluación del programa de coordinación descrito en el apartado anterior se tendrán en cuenta los aspectos que se relacionan a continuación.

1. El programa de intercomparación propuesto tiene como prioridad beneficiar a los pacientes, que serán seleccionados de acuerdo a criterios objetivos que redundarán en la mejora del resultado de los tratamientos, independientemente de su lugar de residencia. Al mismo tiempo, los centros de procedencia se enriquecerán con un asesoramiento experto en terapia con protones. Finalmente, la mayor cantidad de pacientes potenciales acelerará la curva de aprendizaje del centro de protonterapia, dando lugar a estudios clínicos relevantes en tiempos significativamente más cortos.
2. Con la periodicidad que se decida, el centro de protonterapia elaborará un informe acerca de la actividad del mismo (detalle los pacientes tratados, especificaciones técnicas de los tratamientos, adherencia a los protocolos consensuados, etc.), que incluya además un análisis de las respuestas a los indicadores acordados en el plan de calidad.
3. Evaluación económica. Los puntos anteriores serán dados a conocer y distribuidos entre los servicios de Radioterapia y centros interesados de la CCAA.
4. Con carácter anual (o bianual) se realizará un seminario de actualización sobre el tema, de acuerdo a las necesidades del momento.

5.2 Coordinación con centros remitentes, profesionales y atención a pacientes.

Para llevar a cabo el seguimiento de la coordinación del centro de protonterapia con los centros remitentes y los profesionales involucrados, así como cumplir con los preceptivos requisitos de atención a los pacientes, se tendrán en cuenta los siguientes extremos:

1. El centro de protonterapia mantendrá un Gabinete de Relaciones Externas (GRE) que estará encargado de la coordinación con centros remitentes e instituciones. Para ello se establecerá una red de centros remitentes e instituciones colaboradoras, mediante acuerdos que permitan realizar las diversas actividades con agilidad y de forma coordinada. Esos acuerdos deberán incluir los procedimientos de atención a los pacientes que requieran hospitalación en centros públicos ó privados.
2. El centro de protonterapia contará con un Comité Científico que valorará las propuestas efectuadas por los diferentes centros de origen, evaluando cada caso, solicitando la información clínica necesaria, contactando con los profesionales remitentes si fuese necesario y emitiendo un informe de aceptación ó desestimación. Se llevará un registro de todos los casos evaluados.
3. El centro de protonterapia, en caso de aceptación, activará un protocolo de gestión global para cerrar el acuerdo de derivación con el centro de origen, y designará a un médico referente para cada caso. Ese protocolo incluirá los siguientes aspectos:
 - a) Presupuesto del tratamiento, con detalle de los procedimientos incluidos y duración del mismo.
 - b) Cronograma de actividades con el paciente, fechas de la primera visita, preparación del tratamiento y fecha probable de inicio.
 - c) Coordinación de atención en hospitalización u ohspitales de día en los Centros Hospitalarios con acuerdo para ello, cuando la atención al paciente lo requiera.
 - d) Coordinación de la atención por especialistas según la patología atendida.
4. El centro de protonterapia informará a los pacientes, facilitándole lo contactos pertinentes, de las asociaciones y ONG que puedan facilitar la estancia del paciente y su familia, cuando fuese necesario.
5. Las solicitudes de centros del Sistema Nacional de Salud se canalizarán a través la plataforma CIFCO en base a los acuerdos interterritoriales.
6. En el caso de pacientes internacionales, éstos aportarán la autorización para el tratamiento de la autoridad sanitaria competente en su país, necesaria para la facturación del tratamiento. Se facilitará un servicio de traducción presencial ó teletraducción cuando sea necesario. El centro no se ocupará de las autorizaciones de estancia en nuestro país que pudieran ser necesarias en estos casos.

Sección 5.2 Coordinación con centros remitentes, profesionales y atención a pacientes.

7. El GRE atenderá las demandas de información y desarrollará una estrategia de visibilidad y divulgación de las actividades del centro. Así mismo, estudiará las solicitudes de estancias formativas, que deben ser evaluadas por el Comité Científico, llevando a cabo la preparación de los convenios que fuesen necesarios. Por último, canalizará las donaciones y patrocinios de entidades y particulares, junto con el área de gestión económica del centro.
8. Los presupuestos y facturación se llevarán en el área gerencial y de administración del centro, que se ocupará de las gestiones económicas relacionadas con la atención a pacientes, estancias formativas, convenios con entidades, etc.
9. El centro de protonterapia dispondrá de una página web con información sobre la cartera de servicios, organigrama y los profesionales del mismo. Esa página web incluirá las siguientes áreas: paciente, profesionales, formación e investigación, contacto y accesibilidad.

Investigación

Un centro de protonterapia, vinculado al sistema público de salud y a centros de investigación públicos, debe tener un enfoque de investigación, que complemente su utilización clínica. La investigación, realizada en un contexto de colaboración científica internacional y con parámetros e indicadores de excelencia, es la garantía del uso en condiciones óptimas de la instalación, incorporando los avances de la técnica conforme se vayan desarrollando.

Por tanto, cualquier instalación de protonterapia ha de plantearse con un objetivo claro de desarrollar una investigación clínica, científica y tecnológica, orientada hacia la mejora de los tratamientos para los pacientes.

6.1 Investigación clínica

El programa de investigación que debe contemplarse en un centro de protonterapia ha de comenzar con una fase de actividad preparatoria para la investigación con pacientes.

- Inicialmente se debe llevar a cabo un estudio sobre dosimetría y radiobiología conducente a la caracterización de los haces de protones disponibles y su idoneidad para los tratamientos.

Seguidamente debe solicitarse al Comité Ético de Ensayos Clínicos (CEEC) la autorización para ensayos clínicos definidos por los protocolos de tratamiento con protones, en lo que respecta a las patologías objeto de experimentación, así como a la selección de pacientes, de acuerdo a los criterios establecidos para el registro de los procedimientos y el análisis de resultados.

Se estima que, en una primera fase, unos 100 pacientes tratados con protones serán objeto de estudios clínicos para la evaluación de la respuesta al tratamiento y de los efectos agudos y subagudos (toxicidad), el análisis de supervivencia global y específica, así como la toxicidad tardía, en patologías como cordomas y condrosarcomas de base de cráneo y raquis, y tumores pediátricos. Estos estudios tendrán un diseño de fase II, con un único brazo de tratamiento, si bien, en situaciones éticamente aceptadas, se podrían realizar estudios Fase III, con dos brazos, para la comparación de dos modalidades de tratamiento (usando fotones, protones o ambos), diferentes esquemas de fraccionamientos, o uso combinado de fármacos.

- El Centro debe contar con un Comité Científico que analice los protocolos que han de ser aprobados por el CEEC. En particular, se deben valorar los ensayos que proponga la Sociedad Internacional Oncología Pediátrica (SIOP) y otros grupos de trabajo (nacionales e internacionales) dedicados a patologías tributarias de uso de protones. El Comité Científico debe evaluar esas propuestas, establecer la participación del centro en las mismas y elevarlas al CEEC.
- Es de fundamental importancia el establecimiento de los procedimientos necesarios para la cooperación con redes europeas que aglutinan información de todos los pacientes tratados con protones, con el fin de contar con grandes series que permitan análisis de resultados más robustos.
- Para alcanzar estos objetivos el Centro ha de contar con una estructura propia de apoyo a la investigación, adecuada al número de estudios en marcha, apoyándose en las fundaciones e instituciones que se estime conveniente.

6.2 Investigación científica y desarrollo tecnológico

Como ha quedado patente en las secciones anteriores, disponer de una instalación de protonterapia como la que se describe en este Libro Blanco, daría lugar a un salto de calidad en la terapia oncológica regional y, por extensión, Nacional. No obstante, además de las evidentes ventajas para abordar el tratamiento de las patologías que se han señalado, un acelerador como éste permite plantearse una serie de proyectos de investigación básica que complementarían la actividad asistencial, dotando al mismo de una más completa utilidad, justificando, aún en mayor medida, la oportunidad de su puesta en marcha. En lo que sigue se describen algunas de esas posibles líneas de trabajo, indicándose ejemplos concretos de problemas relevantes que podrían abordarse de acuerdo con las posibilidades de este tipo de instalaciones.

6.2.1 Eficiencia biológica relativa de haces de protones de uso clínico

Aunque lo ideal sería poder prescribir las dosis de tratamiento y establecer las limitaciones pertinentes específicas para la radioterapia con protones, la escasez de datos clínicos para esta modalidad terapéutica y, por el contrario, la amplia experiencia acumulada en los tratamientos con fotones, hacen que usualmente las planificaciones de tratamientos en protonterapia se lleven a cabo haciendo uso de un factor que tiene en cuenta las diferencias que protones y fotones producen en términos de efectos biológicos. Ese factor es la eficiencia biológica relativa (RBE, por sus siglas en inglés), que se define como la razón de la dosis de referencia, correspondiente a un haz de fotones, y la de protones que produce el mismo efecto que aquélla.

Actualmente, en los tratamientos de protonterapia se asume que la RBE es 1.1, un valor que se obtuvo como promedio a partir de valores medidos in-vivo cuando este tipo de terapia daba sus primeros pasos. Pero es evidente que la RBE tiene dependencia de la dosis, del denominado *endpoint*, es decir, de la magnitud utilizada para determinar los efectos que produce la radiación, y de las propiedades específicas del haz de protones, como, por ejemplo, su energía o su transferencia lineal de energía (LET, por sus siglas en inglés).

En un reciente artículo de revisión, Paganetti [34] ha analizado 369 datos, *in-vitro* e *in-vivo*, obtenidos de 76 publicaciones, y su primera conclusión es que, a pesar de ese gran número de datos, la RBE para valores de LET clínicamente relevantes, los parámetros del modelo que caracteriza la supervivencia celular, y la dosis considerada para determinarla, están afectadas de incertidumbres considerablemente altas. Además ha podido comprobar el aumento de la RBE con la LET de los protones, y su dependencia con los parámetros supervivencia celular.

Es pues evidente la necesidad de una profundización en el estudio de la RBE para la adecuada planificación de los tratamientos con protones. Un aspecto crítico en este tipo de análisis es la correcta determinación de la dosis impartida, lo que conlleva la necesidad de desarrollar procedimientos dosimétricos fiables. Una opción que presenta, *a priori*, notables ventajas es el uso de película radiocrómica. Sin embargo, la respuesta de esta película a la irradiación con haces de protones está aún por determinar de manera definitiva, sobre todo en la región del pico de Bragg, donde la dosis impartida se incrementa notablemente. Actualmente se están desarrollando protocolos para una correcta utilización de ese dosímetro en las condiciones usuales que se presentan en experimentos de radiobiología con protones [35].

Por otro lado, y desde hace unos años, se vienen estudiando distintas estrategias de irradiación que permitan determinar cuáles son los *endpoints* más adecuados para llevar a cabo las medidas experimentales necesarias para establecer los valores de RBE para protones. En muchos casos se han utilizado haces de baja energía, pero la disponibilidad de un acelerador de este tipo significaría un salto cualitativo ya que permitiría extender el rango energético de los haces analizados, incrementando las opciones de irradiación de los cultivos celulares *in-vitro* que se están considerando.

6.2.2 Monitorización del rango en protonterapia

Como ya se ha puesto de manifiesto, una de las principales ventajas que ofrece la protonterapia es la minimización de la dosis impartida a los tejidos sanos que rodean al tumor. Sin embargo, esa ventaja puede dar lugar a problemas si la planificación y, sobre todo, la impartición del tratamiento no tienen la precisión necesaria, dando lugar a que el pico de Bragg se presente fuera de la región que se pretende tratar. Para minimizar este riesgo, los tratamientos se llevan a cabo con márgenes que garantizan la seguridad de su aplicación pero que limitan, en cierta medida, el potencial de la técnica.

Una posibilidad que se está analizando en diversos centros de protonterapia es la detección de los fotones que, de forma inmediata o con un cierto retraso, se producen en posiciones de la región de tratamiento que están directamente relacionadas con el alcance del haz incidente de protones. Esos fotones se deben a la aniquilación de los positrones emitidos por isótopos β^+ que se crean tras la interacción de los protones con la materia y la comparación entre la distribución medida de esos isótopos y la calculada mediante Monte Carlo permite redefinir la planificación después de cada sesión o, incluso, durante la misma si se consideran isótopos de muy corta vida media o se hace uso de los denominados rayos gamma *prompt* [36].

Cualquier investigación en esta línea de trabajo redundaría en una mejora significativa en la aplicación de esta técnica de radioterapia. Hay que tener en cuenta que las necesidades para poder desarrollar este tipo de estudios son las que usualmente se utilizan en investigación básica

en física nuclear (detectores de radiación y equipamiento electrónico, técnicas de simulación Monte Carlo, etc.) y que son varios los grupos experimentales de nuestro país (por ejemplo, CNA Sevilla, IFIC Valencia, IEM Madrid) que atesoran experiencia contrastada para poder abordar los experimentos requeridos con garantías de éxito. La instalación de un acelerador como el que se describe aquí supondría por tanto una razón de peso para iniciar esta línea de investigación involucrando a investigadores de los grupos mencionados o de otros que puedan estar interesados.

6.2.3 Estudios de radiobiología con protones

Las roturas de la cadena de ADN constituyen la base molecular de la radioterapia y la quimioterapia, que pretenden producirlas en las células tumorales de forma tal que su reparación sea difícil y puedan conducir a la muerte de las mismas. Por otro lado, las alteraciones en los procesos de reparación de esas roturas en tejidos sanos pueden facilitar la génesis y progresión de lesiones tumorales. Este doble papel de las roturas del ADN impone la necesidad un conocimiento exhaustivo de los mecanismos que controlan los procesos de reparación [37].

Desde el punto de vista terapéutico, los tratamientos de protonterapia son especialmente interesantes debido a la complejidad de las roturas de ADN que los protones son capaces de generar cuando interactúan con las células tumorales [38]. Cabe pensar que este efecto tóxico pueda ser potenciado por la acción de factores quimioterapéuticos. En este contexto, existe interés en investigar la acción de haces de protones sobre cultivos celulares de distintas líneas de cáncer de mama, combinando la irradiación con protones con la utilización de diferentes compuestos químicos de interés farmacológico con el fin de encontrar nuevas vías terapéuticas que mejoren los efectos globales de la protonterapia convencional.

Por otro lado sería importante analizar el efecto de la irradiación con protones en cultivos celulares con defectos en los factores implicados en las rutas de reparación del ADN de manera que fuera posible cuantificar los procesos de mutación que predisponen al desarrollo de procesos cancerígenos. Ello permitiría un primer paso en pos de discernir los perfiles genéticos de los pacientes susceptibles de ser tratados con protonterapia con las mayores garantías de éxito y minimizando posibles efectos secundarios.

Otros problemas de radiobiología básica podrían abordarse con garantías sobre la base de una instalación de protonterapia. Entre otros cabe mencionar aquí el estudio de la aparición de la hipersensibilidad a baja dosis para este tipo de haces, un fenómeno observado en el caso de haces de fotones [39], que tiene notables implicaciones terapéuticas y en el que distintos grupos nacionales vienen colaborando en los últimos años [41].

6.2.4 Otras líneas de investigación científica y tecnológicas

- Irradiación de componentes electrónicos

El 90 % de los rayos cósmicos que alcanzan la atmósfera terrestre son protones con una distribución de energías que presenta un amplio máximo entre 100 MeV y 1 GeV. A nivel del mar, el fondo de radiación cósmica para energías por debajo de los 100 MeV está dominado por neutrones. Las interacciones de los primeros con los componentes

de los dispositivos electrónicos presentes en las naves espaciales, y de los segundos con los utilizados en la vida diaria, pueden provocar funcionamientos defectuosos de dichos dispositivos.

Existen en el mundo distintas instalaciones que llevan a cabo estudios de la respuesta de dispositivos electrónicos a irradiaciones con protones y neutrones de energías de hasta unos cientos de MeV. Entre ellas podemos mencionar TSL (Uppsala, Suecia), IUCF (Bloomington, E.E.U.U.), TRIUMF (Vancouver, Canada) [9], PSI (Villigen, Suiza). Los protones se utilizan directamente a partir del haz generado por el correspondiente acelerador; los neutrones, por el contrario, deben ser producidos mediante reacciones secundarias, haciendo incidir el haz de protones sobre un blanco de, por ejemplo, Litio o Aluminio. Algunas de estas instalaciones disponen de un área de tratamiento de pacientes que comparte el uso del haz.

- Radiografías con protones

Habría otras aplicaciones industriales para un acelerador de protones de las características descritas. De ellas cabe señalar la radiografía con protones, un procedimiento de control que presenta varias ventajas respecto a la radiografía tradicional con rayos X: mayores longitudes de atenuación, que permiten observar objetos más gruesos, mejor relación señal/ruido, mejor resolución espacial, mayor capacidad de discriminación de cambios de densidad y, por tanto, una mayor sensibilidad a la composición elemental de los materiales analizados. Existen diversas técnicas, basadas esencialmente en la reconstrucción de trayectorias, que permiten minimizar las distorsiones que aparecen debidas a los procesos de dispersión múltiple y de pérdida de energía de los protones. Algunas de estas técnicas se han desarrollado en el ámbito del control de calidad en protonterapia [43]. Ejemplos de instalaciones de radiografía con protones son la existente en el antes mencionado PSI suizo o la de LANL (Los ángeles, E.E.U.U.) [44].

Dada su relación directa con intereses industriales, las aplicaciones descritas podrían dar lugar a una fuente externa de financiación de la instalación.

- Experimentos de Física nuclear

Las reacciones protón-núcleo constituyen uno de los procedimientos más eficientes para extraer información sobre la estructura nuclear, de acuerdo con los distintos tipos de procesos que pueden presentarse. Las reacciones elásticas, esto es aquéllas en las que el protón emerge tras la interacción con la misma energía que tenía antes de ella, permiten determinar con precisión el tamaño de los núcleos blanco. Como quiera que las incertidumbres más importantes en estos procesos provienen del potencial de interacción y de la descripción del mecanismo de reacción, es preferible utilizar energías por encima de unos cientos de MeV, ya que para estas energías las mencionadas incertidumbres se reducen considerablemente.

En los procesos inelásticos el núcleo blanco queda en un estado excitado tras la interacción debido a la transferencia de energía y momento que se produce. Las distribuciones de energía y momento de los protones emergentes permiten analizar el espectro de energía del núcleo blanco y las probabilidades de transición entre el estado fundamental y los distintos estados excitados del mismo. El carácter hadrónico de la sonda da lugar a excitaciones

que involucran a los protones y a los neutrones del núcleo por lo que la información que puede obtenerse es complementaria de la que se extrae con sondas electromagnéticas.

Las reacciones de transferencia se presenta cuando uno o más nucleones del blanco son capturados por el protón incidente. Ejemplos de este tipo de proceso serían (p,d) o $(p,^4\text{He})$ en los que, tras la interacción, emerge un deuterón o una partícula α . Este tipo de mecanismos proporciona información sobre los estados monoparticulares de protones y neutrones en el núcleo blanco, poniendo de manifiesto su estructura de capas y, por añadidura, los detalles de la interacción nucleón-nucleón responsable de la misma [45]. De nuevo en este caso las energías del haz incidente más eficientes son de hasta unos cientos de MeV.

Cabe indicar que la investigación de frontera que se realiza actualmente en Física Nuclear requiere habitualmente de aceleradores mucho más complejos que los que se utilizan para protonterapia. Por ejemplo, la investigación de núcleos radioactivos precisa instalaciones especiales en las que se aceleran núcleos de vida muy corta, como son, en Europa, el GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, en Darmstadt, Alemania) o GANIL (Grand Accélérateur National d'Ions Lourds) [47]. No obstante, aceleradores de protones orientados hacia protonterapia, de unos 200 MeV, pueden tener un papel muy relevante en investigación básica. Es muy relevante el ejemplo del IFJ Cyclotron Centre (Bronowice, Poland), en el que un ciclotrón idéntico al que aquí se plantea desarrolla un programa de investigación en física nuclear básica que contiene estudio de dinámica de sistemas de pocos nucleones, medidas de excitaciones colectivas de núcleos, espectroscopía de rayos gamma de alta resolución, y tests de sistemas de detección que se utilizan en instalaciones radioactivas [48].

Bibliografía

- [1] Wilson, RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-491, 1946.
- [2] Particle Therapy Co-Operative Group.
<https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>
- [3] International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. *Ann. ICRP* 1: 1-80, 1977.
- [4] Sociedad Española de Oncología Radioterápica. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España. SEOR 2019.
- [5] American Society for Therapeutic Radiation Oncology. Proton beam therapy model policies. ASTRO 2017.
- [6] Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.
https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/docs/Resol_Protonterapia.pdf
- [7] Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública.
<https://www.ciberesp.es>
- [8] Registro de Cáncer de Andalucía. Escuela Andaluza de Salud Pública.
<https://www.easp.es>
- [9] Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan). 2014.
- [10] Global Cancer Observatory. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. IARC, WHO. 2012. <https://gco.iarc.fr>
- [11] Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. SEOM 2020.
- [12] Cancer Observatory. Globocan 2018: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. IARC, WHO. 2018. <http://gco.iarc.fr/>
- [13] Registro Español de tumores Infantiles RETI-SEHOP. www.uv.es/rnti/cifrasCancer.

- [14] Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. REDECAN 2019.
- [15] Journy N, Indelicato DJ, Withrow DR, Akimoto T, Alapetite C, Arayae M, et al. Patterns of proton therapy use in pediatric cancer management in 2016: An international survey. *Radiother. Oncol.* 132: 155-161, 2019.
- [16] Solans M, Almazán C, Espinàs JA. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2014.
- [17] Patel S, Kostaras X, Parliament M, Olivotto IA, Nordal R, Aronyk K, Hagen N. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr. Oncol.* 21: 251-262, 2014.
- [18] Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline RT-002: Proton Beam Radiation Therapy. AHS 2013. <https://www.albertahealthservices.ca>
- [19] Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. Publication no. 2009/17E. Health Council of the Netherlands 2009.
- [20] Department of Health of England. National proton beam therapy service development programme - Strategic outline case. 2012. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213044/national-proton-beam-therapy-service-development-programme-strategic-outline-case-16102012.pdf
- [21] Petschen I. Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: hadronterapia. *Anales de la Reial Acadèmia de Medicina de la Comunitat Valenciana* 9, 2007-2008.
- [22] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La protonthérapie. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance. AETMIS NI-2010-03:1-30.
- [23] CI5Plus. Cancer Incidence in Five Continents. IARC. <http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx>
- [24] Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, Schuit E. Clinical trial strategies to compare protons with photons. *Semin. Radiat. Oncol.* 28: 79-87, 2018.
- [25] Tian X, Liu K, Hou Y, Cheng J, Zhang J. The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review). *Mol. Clin. Oncol.* 8: 15-21, 2018.
- [26] Duttenhaver, J.R. et al. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer* 51: 1599-1604, 1983.
- [27] Johansson, S. et al. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. *Prost. Cancer* 2012: 654861, 2012.

- [28] Slater, J.D. et al. Proton therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59: 76-84, 2004.
- [29] Nihei, K. et al. High-dose proton boost therapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 65: 107-111, 2006.
- [30] Kim, T.H. et al. Effectiveness and safety of simultaneous integrated boost-proton beam therapy for localized pancreatic cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 17: 1533033818783879, 2018.
- [31] Kagei, K. et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 55: 1265-1271, 2003.
- [32] Yuan, J. et al. Hypofractionations regimens for stereotactic radiotherapy for large brain tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 72: 390-397, 2008.
- [33] Alapetite C, et al. Proton beam therapy for children: Current practice in Europe. *PTCOG 2016. Int. J. Part. Ther.* 3: 71-276, 2016.
- [34] Paganetti H. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Phys. Med. Biol.* 59: R419-R472, 2014.
- [35] Battaglia MC, et al. Dosimetric response of radiochromic films to protons of low energies in the Bragg peak region. *Phys. Rev. Accel. Beams* 19: 064701, 2016.
- [36] Richter C, et al. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiother. Oncol.* 18: 232-237, 2016.
- [37] Polo SE, Jackson SP. Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications. *Genes Dev.* 25: 409-33, 2011.
- [38] Goodhead DT. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. *Int. J. Radiat. Biol.* 65: 7-17, 1994.
- [39] Tian H, et al. DNA damage response - a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy. *Cancer Lett.* 358: 8-16, 2015.
- [40] Marples B, Collins SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 70: 1310-1318, 2008.
- [41] Guirado D, et al. Low-dose radiation hyper-radiosensitivity in multicellular tumour spheroids. *Br. J. Radiol.* 85: 1398-1342, 2012.
- [42] Blackmore EW. Operation of the TRIUMF (20-500 MeV) proton irradiation facility. *IEEE Radiation Effect Dose Workshop. IEEE*, 2000.
- [43] Schneider U, Pedroni E. Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy. *Med. Phys.* 22: 353-363, 1995.

- [44] King NSP, et al. An 800-MeV proton radiography facility for dynamic experiments. Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A 424: 84-91, 1999.
- [45] Ong HJ, et al. Probing effect of tensor interactions in ^{16}O via (p, d) reaction. Phys. Lett. B 725: 277-281, 2013.
- [46] Jacob G, Maris ThAJ. Quasi-free scattering and nuclear structure. Rev. Mod. Phys. 38: 121-142, 1966; Quasi-free scattering and nuclear structure II. Rev. Mod. Phys. 45: 6-21, 1973.
- [47] Aumann T, Bertulani CA, Ryckebusch J. Quasifree (p,2p) and (p,pn) reactions with unstable nuclei. Phys. Rev. C 88: 064610, 2013.
- [48] Bronowice Cyclotron Center (CCB). Institute of Nuclear Physics PAN Krakow. <https://experimentsccb.ifj.edu.pl/>