



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Aspectos físicos, biológicos y clínicos de la protonterapia

Sara Ginette Castro Baquero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2019

Aspectos físicos, biológicos y clínicos de la protonterapia

Sara Ginette Castro Baquero

Tesis de grado presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Física Médica

Director:
Ph.D. Hector Fabio Castro Serrato

Línea de Investigación:
Radioterapia
Grupo de Investigación:
CRYOMAG y Física médica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia
2019

Agradecimientos

Todo lo que soy y hago se lo debo primeramente a Dios, mi creador, quien me da mi respiro de vida todos los días para poder alcanzar todas mis metas y propósitos.

Agradezco grandemente al profesor Hector Fabio Castro, porque su paciencia y apoyo fueron la ayuda mas grande para poder culminar este proyecto académico, que hace unos años solo era un sueño.

A la profesora Maria Cristina Plazas por su entrega y apoyo a todos los estudiantes de la maestría en física médica, ya que por sus consejos muchos hemos alcanzado nuestras metas.

A mi familia por su amor incondicional y a mí compañero de vida por su apoyo, amor y entrega en nuestro caminar.

Resumen

En este trabajo se estudia los aspectos físicos, biológicos y clínicos de la protonterapia, así como, la producción y entrega del haz de radiación, con el fin de conocer mejor la técnica y sus ventajas. En el primer capítulo se hace una revisión de la física de la interacción de los protones con la materia y se enfoca especialmente en su aplicación en la protonterapia. El segundo capítulo muestra y explica los diferentes sistemas de entrega del haz de protones en el tratamiento, desde la entrega por medio de compensadores y dispersores hasta la modulación de la energía del haz. La biología y clínica de la protonterapia es mostrada en el tercer capítulo, así como las incertidumbres existentes que se deben tener en cuenta durante el tratamiento. Por último, en el cuarto capítulo, se hace una revisión de algunos tratamientos clínicos con protones y fotones utilizando diferentes técnicas de entrega del haz y se comparan dosimétricamente con el fin de saber sus ventajas y desventajas.

Palabras clave: radioterapia, cáncer, protonterapia, distribución de dosis, compensadores de haz y moduladores de haz.

Abstract

In order to understand better the techniques used in proton therapy as well as its advantages and its disadvantages, this work focused on the study of the physical, biological and clinical aspects of proton therapy, as well as the production and delivery of the radiation beam. In the first chapter a review of the physics of the interaction of protons with matter is made and focuses especially on their application in proton therapy. The second chapter shows and explains the different types of the beam delivery system in the clinic treatment, from the delivery through compensators and dispersers to the modulation of the beam energy. The biology and clinic of proton therapy is shown in the third chapter, as well as the existing uncertainties that must be taken into account during treatment. Finally, in the fourth chapter, a review of some clinical treatments with protons and photons is done using different beam delivery techniques and they are compared dosimetrically in order to know their advantages and disadvantages.

Keywords: radiotherapy, cancer, proton therapy, dose distribution, beam compensators and beam modulators

Contenido

Agradecimientos	III
Resumen	v
Lista de figuras	xi
Lista de tablas	xv
Lista de abreviaturas y símbolos	xvi
1 Introducción	1
1.1 Estado del arte	3
1.2 Planteamiento del problema	6
1.3 Objetivos	7
2 Interacción de Protones con la Materia	8
2.1 Nociones y definiciones preliminares	9
2.1.1 Mega-electrón-voltio (MeV)	9
2.1.2 Tipos de Radiación	10
2.1.3 Ionización y Excitación	11
2.1.4 Kerma	11
2.1.5 Fluencia o flujo de partículas	12
2.1.6 Tasa de fluencia	13
2.1.7 Sección Eficaz	13
2.1.8 Unidades Monitor (UM)	14
2.1.9 Dosis absorbida y Build-Up	15
2.2 Frenado	17
2.2.1 Poder de frenado	17
2.2.2 Alcance	20
2.2.3 Alcance proyectado	23
2.2.4 Alcance CSDA	24
2.2.5 Fluctuación de alcance	26
2.3 Dispersión	29
2.3.1 Dispersión múltiple de Coulomb	29

2.3.2	Degradadores binarios	32
2.4	Interacciones nucleares	33
2.4.1	Interacciones nucleares inelásticas	33
2.4.2	Sección eficaz de interacciones nucleares inelásticas	35
2.4.3	Recombinación Nuclear: Equilibrio Longitudinal	37
2.4.4	Pico de Bragg	39
2.5	Determinación de la dosis terapéutica absorbida	46
2.5.1	Dosimetría en condiciones de referencia	46
2.5.2	Código de práctica: IAEA TRS-398	49
2.5.3	Dosimetría de paciente específico	53
3	Entrega del haz de radiación	57
3.1	Producción y transporte del haz	58
3.1.1	Ciclotrón	58
3.1.2	Sincrotrón	61
3.2	Técnicas de entrega del haz	62
3.2.1	Dispersión pasiva (PSPT)	64
3.2.2	Dispersión simple	64
3.2.3	Dispersión doble	65
3.2.4	Barrido uniforme	68
3.2.5	Barrido activo (Pencil Beam)	70
3.3	Particularidades entre las diferentes técnicas de entrega del haz de protones	72
3.3.1	Penumbra	72
3.3.2	Comparación	74
4	Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones	76
4.1	Daño en el ADN	76
4.2	LET y Pico de Bragg	78
4.3	Curvas de supervivencia	79
4.4	Modelo Lineal Cuadrático (LQM)	80
4.5	Eficacia biológica relativa (RBE)	83
4.5.1	Variaciones del RBE	84
4.5.2	Consideraciones clínicas	90
4.6	Razón de mejora por oxígeno (OER)	91
4.7	Plan de Tratamiento	92
4.7.1	Heterogeneidades	93
4.7.2	Concepto de PTV	95
4.7.3	Parámetros clínicos	95
4.7.4	Riesgo de un segundo cáncer	98

5	Tratamientos clínicos	100
5.1	Tumores pediátricos	101
5.2	Cáncer de próstata	103
5.3	Tumores de cabeza y cuello	109
5.4	Cáncer de pulmón de células no pequeñas	112
5.4.1	PSPT comparada con 3D-CRT	113
5.4.2	PSPT comparada con IMRT	115
5.5	Tumores Oculares	117
6	Conclusiones	119
	Bibliografía	121

Lista de Figuras

1-1. Deposición de dosis como función de la profundidad de un haz monoenergético	2
1-2. Tipos de cáncer más tratados con protonterapia durante el 2006	4
2-1. Mecanismos de interacción de los protones	9
2-2. Definición de la sección eficaz de dispersión	14
2-3. Relación entre Dosis absorbida y Kerma de colisión para haces de fotones de Megavoltage	16
2-4. Poder de frenado electrónico y nuclear para protones en agua	20
2-5. Alcance de protones en agua en función de su energía	22
2-6. Relación alcance-energía de acuerdo al ICRU 49	22
2-7. Longitud de trayectoria y profundidad de penetración	24
2-8. Penetración de N_0 partículas a través de un espesor determinado	25
2-9. Fluctuación de alcance	28
2-10. Fluctuación de alcance de protones para varios materiales	28
2-11. Dispersión Múltiple de Coulomb en un bloque delgado	31
2-12. Ángulos de Multiple Dispersión y pérdida de energía para protones de 160 MeV atravesando 1 g/cm^2 en varios materiales	31
2-13. Haz de protones incidiendo en el modulador de alcance y el dispersor compensador de energía	32
2-14. Fracción relativa de la fluencia ϕ en un haz de protones amplio, en función de la profundidad z en agua	34
2-15. Sección eficaz nuclear inelástica total para protones incidiendo sobre núcleos de carbón y oxígeno	36
2-16. Probabilidad de interacción nuclear inelástica vs. alcance para protones en agua	36
2-17. Build-up Nuclear en un pico de Bragg	38
2-18. Medida del perfil de dosis-profundidad de un haz de iones de ^{12}C de 200 MeV/u y la magnificación de la distribución de dosis de diferentes fragmentos	38
2-19. Dosis Relativa en Profundidad para Fotones, Electrones y Protones	40
2-20. Pico de Bragg extendido	41
2-21. Regiones y profundidades características de la curva de Bragg	41
2-22. Características en el pico de Bragg	42
2-23. Conjunto de medición de picos de Bragg de 69 MeV a 231 MeV	43
2-24. Interacciones nucleares en el Pico de Bragg	44

2-25. Dosis relativa sobre el eje de un haz uniforme de protones circular, con un alcance inicial de 12 cm en agua	45
2-26. Dosis relativa sobre el eje de un haz uniforme de protones circular, con un alcance inicial de 12 cm en agua	50
2-27. Dosis relativa sobre el eje de un haz uniforme de protones circular, con un alcance inicial de 12 cm en agua	52
2-28. Dosis relativa sobre el eje de un haz uniforme de protones circular, con un alcance inicial de 12 cm en agua	56
3-1. Instituto de terapia con protones de la Universidad de Florida	57
3-2. Esquema de una fuente interna de protones en el centro de un ciclotrón	59
3-3. Esquema del sistema de producción, selección de energía y transporte del haz de protones	60
3-4. Vista externa e interna del ciclotron Cyclone230 de IBA	61
3-5. Sincrotrón de la Clinica MAYO	62
3-6. Salas de tratamiento: cabezal completo con rotación de 360° y cabezal compacto con rotaciones limitadas entre 0° – 22°	63
3-7. Técnica de dispersión pasiva para la entrega del haz de protones	65
3-8. Dispersión simple y doble	66
3-9. SOBP generado al utilizar la técnica de dispersión pasiva	67
3-10. Rueda moduladora de tres trayectos (IBA) y Rueda moduladora de una sola trayectoria (Mevion)	67
3-11. Diagrama de un sistema de dispersión pasiva típico	68
3-13. Compensadores de PMMA y colimador de cerrobend	69
3-12. Técnica de barrido uniforme	69
3-14. Diagrama de un sistema de barrido activo	70
3-15. Técnicas mas utilizadas de IMPT: Seguimiento de Borde Distal y Modulación	73
4-1. Daño al ADN por medio de de la acción directa e indirecta	77
4-2. Acción indirecta y directa de la radiación ionizante	77
4-3. LET Vs. energía del haz de protones. Para el rango de energía de; 0.1-1.000 MeV; el LET de un protón aumenta si la energía de los protones disminuye. <i>Figura tomada de [1].</i>	78
4-4. Deposición e energía Vs. profundidad. <i>Figura tomada de [1].</i>	79
4-5. Curva de supervivencia típica para células irradiadas en medio de cultivo, graficada en escala lineal (a) y semi-logarítmica (b). <i>Figura tomada de [2].</i>	80
4-6. Modelo lineal cuadrático	81
4-7. Curva de supervivencia de protones y fotones a baja energía. <i>Figura tomada de [3].</i>	82
4-8. Efecto del fraccionamiento sobre la curva de respuesta-dosis para fotones y iones	82

4-9. Definición de la eficacia biológica relativa (RBE), ilustrada para curvas de supervivencia celular	84
4-10. Diferencia entre el RBE de los protones o fotones y el RBE de los iones de carbono	85
4-11. Valores experimentales de la eficacia biológica relativa RBE para protones	86
4-12. Esquema de curvas de supervivencia celular con fotones y protones	87
4-13. a) RBE de protones para diferentes niveles de supervivencia de células de hámster V79 medidas en un SOBP; b) Dosis-Promedio LET en función de la profundidad en el SOBP; (c) Distribución de dosis en profundidad en muestras de células. <i>Figura tomada de [4]</i>	88
4-14. (a) Densidad de ionización para fotones, así como para partículas con bajo LET (izquierda) y para neutrones o partículas con un alto LET (derecha). (b) Ilustración de daños al ADN agrupados y aislados. <i>Figura tomada de [5]</i>	91
4-15. Durante la planeación del tratamiento los artefactos metálicos del CT son delineados y se restablece su número CT como de tejidos blandos o huesos	92
4-16. Aumentar en 3% los parámetro de atenuación, genera sobredosis en el borde del volumen objetivo	94
5-1. Distribuciones de isodosis en la proyección axial a nivel de la cóclea para las técnicas: 3D-CRT, IMRT y PSPT	102
5-2. Distribuciones de isodosis en la proyección axial a nivel de la médula espinal para las técnicas: 3D-CRT, IMRT y PSPT	103
5-3. Distribuciones de dosis para planes de tratamiento de ependimomas utilizando la técnica de intensidad modulada de fotones IMRT, protonterapia con técnica de dispersión pasiva 3D-CPT y terapia de protones de intensidad modulada IMPT	104
5-4. Distribuciones de dosis para tratamientos de próstata con IMRT y 3D-CPT	106
5-5. Histogramas dosis-volumen del tratamiento de cáncer de próstata para las técnicas IMRT, 3D-CPT y IMPT	107
5-6. Distribuciones de dosis de tratamiento de próstata para las técnicas de 3D-CPT e IMPT	107
5-7. Distribuciones de dosis para las técnicas de IMRT, 3D-CPT y la diferencia entre las dosis administradas por los planes de IMRT y 3D-CTP	108
5-8. Histogramas dosis-volumen para todo el volumen irradiado (BODY) para las técnicas IMRT y 3D-CPT	108
5-9. Distribuciones de dosis para tratamientos de 9 campos con IMRT e IMPT de cáncer de cabeza y cuello avanzado	111
5-10. Distribuciones de dosis para tratamiento de IMPT e IMRT de cáncer de seno paranasal	111

5-11. Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio I, con las técnicas PSPT y 3D-CRT	114
5-12. Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B, con las técnicas PSPT y 3D-CRT	114
5-13. Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B, de las técnicas PSPT e IMRT	116
5-14. Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B cuando el hiliar contralateral se encuentra involucrado	116
5-15. Distribuciones de dosis para tratamientos de melanoma con las tecnicas IMPT y IMRS	117

Lista de Tablas

2-1. Resumen de los diferentes tipos de interacción de los protones con la materia	10
2-2. Alcance-Energía de protones en agua	21
2-3. Alcance proyectado y aproximación de desaceleración continua (CSDA) para protones	26
2-4. Fracción de la energía inicial transportada por productos secundarios después de una interacción nuclear inelástica	35
2-5. Condiciones de referencia para la determinación de la calidad del haz de protones	51
2-6. Condiciones de referencia para la determinación de la dosis absorbida en agua en haces de protones	53
3-1. [Características entre las técnicas de entrega del haz de protones	75
4-1. Principales fuentes de incertidumbre en la terapia de protones	93
5-1. Comparación de tratamientos I: Lista de comparaciones realizadas en este estudio.	118
5-2. Comparación de Tratamientos II: Lista de comparaciones utilizadas en este estudio	118

Lista de abreviaturas y símbolos

Abreviaturas

Abreviatura	Término
<i>PB</i>	Barrido Activo (Pencil Beam)
<i>eMC</i>	Cálculo Electrón Monte Carlo
<i>TPS</i>	Sistema de Planeación de Tratamiento (Treatment Planning System)
<i>UM</i>	Unidades Monitor (Monitor Unit)
<i>INC</i>	Instituto Nacional de Cancerología (Colombia)
<i>3DCRT</i>	Radioterapia Conformada en 3D (Three Dimensional Conformal Radiation Therapy)
<i>IMRT</i>	Radioterapia de Intensidad Modulada (Intensity Modulated Radiation Therapy)
<i>VMAT</i>	Arcoterapia Volumétrica de Intensidad Modulada (Volumetric Arc Therapy)
<i>IARC</i>	International Agency for Research on Cancer
<i>LET</i>	Transferencia lineal de energía (Linear Energy Transfer)
<i>OER</i>	Razón de mejora por oxígeno (Oxygen Enhancement Ratio)
<i>RBE</i>	Eficacia biológica relativa (Relative Biological Effectiveness)
<i>LQM</i>	Modelo Lineal Cuadrático (Linear Quadratic Model)
<i>MRI</i>	Imágenes de Resonancia Magnética (Magnetic Resonance Imaging)
<i>SPECT</i>	Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Unico (Single Photon Emission Computed Tomography)
<i>PET</i>	Tomografía por Emisión de Positrones (Positron Emission Tomography)
<i>PBT</i>	Terapia con Haz de Protones (Proton Beam Therapy)
<i>NIST</i>	National Institute of Standards and Technology
<i>PSATR</i>	Stopping Power and Range Tables for Protons
<i>ICRU</i>	International Commission on Radiation Units & Measurements
<i>CIF</i>	Cauchy's Integral Formula
<i>BP</i>	Pico de Bragg (Bragg Peak)
<i>SOBP</i>	Expansión del pico de Bragg (Spread-Out Bragg Peak)
<i>MCS</i>	Dispersión Múltiple de Coulomb (Multiple Coulomb scattering)
<i>ESS</i>	Sistema de selección de energía (Energy Selection System)
<i>MLC</i>	Multilaminas (Multileaf Collimator)
<i>PMMA</i>	Polimetilmetacrilato (Poly-methyl methacrylate)

Abreviatura	Término
<i>SFO</i>	Técnica de Optimización por campo único (Single Field Optimization)
<i>MFO</i>	Técnica de Optimización por campo múltiple (Multi-Field Optimization Intensity)
<i>SFUD</i>	Técnica de Optimización por campo único; según ICRU 78 (Multi Field Optimization)
<i>IMPT</i>	Técnica de Optimización por campo múltiple; según ICRU 78 (Intensity Modulated Proton Therapy)
<i>IMPT – DET</i>	Técnica de seguimiento de borde distal (Modulated Proton Therapy Delivered with Distal Edge Tracking)
<i>SSB</i>	Ruptura simple de la cadena del ADN (Single Stranded DNA Binding)
<i>DSB</i>	Ruptura doble de la cadena del ADN (Double Stranded DNA Binding)
<i>OAR</i>	Órgano a Riesgo (Organ at Risk)
<i>CTV</i>	Volumen Objetivo Clínico Subyacente (Clinical Target Volume)
<i>PTV</i>	Volumen de Tratamiento Planeado (Planning Target Volume)
<i>PRV</i>	Volumen de órgano a riesgo de planeación (Planning Risk Volume)
<i>OED</i>	Dosis Equivalente en Órgano (Organ Equivalent Dose)
<i>RSP</i>	Poder de Frenado Relativo (Relative Stopping Power)

Símbolos

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
<i>A</i>	Área	m ²	$\int \int dx dy$

1 Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muertes reportadas sistemáticamente en las naciones occidentales. En países como Francia poco más del 50 % de los casos de cáncer son tratados con rayos X, y se suele reportar una tasa de éxito en el tratamiento del 45 %. Vale la pena resaltar que esta tasa de éxitos se obtiene gracias a la combinación de varias técnicas de tratamiento (por ejemplo: 2D, 3DCRT, IMRT, VMAT). El fracaso en el restante 55 % de casos se asocia a la falta del control local del tumor y el avance a la etapa de metástasis [6].

En Colombia, el Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, reportó un total de muertes asociadas al cáncer de 30.994 en 2006, 32.231 en 2008, 50.000 en 2011 y 101.893 en el 2018; la mayoría de los casos corresponden a cáncer de estómago, tráquea, bronquios, pulmón, próstata y mama [7]. La misma institución prevé que en Colombia, al menos el 9 % de los hombres y el 12 % de las mujeres padecerán algún tipo de cáncer antes de los 64 años de edad.

Los pronósticos de la International Agency for Research on Cancer (IARC), indican que el 60 % de las muertes asociadas al cáncer, tendrán lugar en países con bajos recursos como Colombia. Por tanto, el cáncer se convierte en un problema de salud pública en estos países, y en un tema de interés colectivo a nivel mundial [8].

Los tratamientos de radioterapia son uno de los métodos utilizados para combatir el cáncer. A grandes rasgos, consisten en suministrar altas dosis de radiación a la zona afectada, para destruir las células cancerosas y evitar su propagación. Entre las técnicas más utilizadas de radioterapia se encuentran: convencional (2D), conformacional (3D) y de intensidad modulada, como la IMRT.

Un método reciente en radioterapia es la terapia con protones o protonterapia, la cual presenta características dosimétricas diferentes a las técnicas convencionales con fotones. La Figura 1-1a muestra como en las técnicas con fotones, después de la *región de Build-up*, la dosis depositada decrece al aumentar la profundidad en el tejido. En contraste, al utilizar protones se presenta un incremento en la dosis al aumentar la profundidad, hasta alcanzar un máximo llamado *Pico de Bragg*, cerca al final del alcance de recorrido del haz de protones (ver Figura 1-1b).

El Pico de Bragg, presente en la curva para protones, permite suministrar la máxima dosis a una profundidad determinada, lo cual es una ventaja con relación al uso de fotones. Esta ventaja ha propiciado el aumento de tratamientos con protonterapia en cánceres

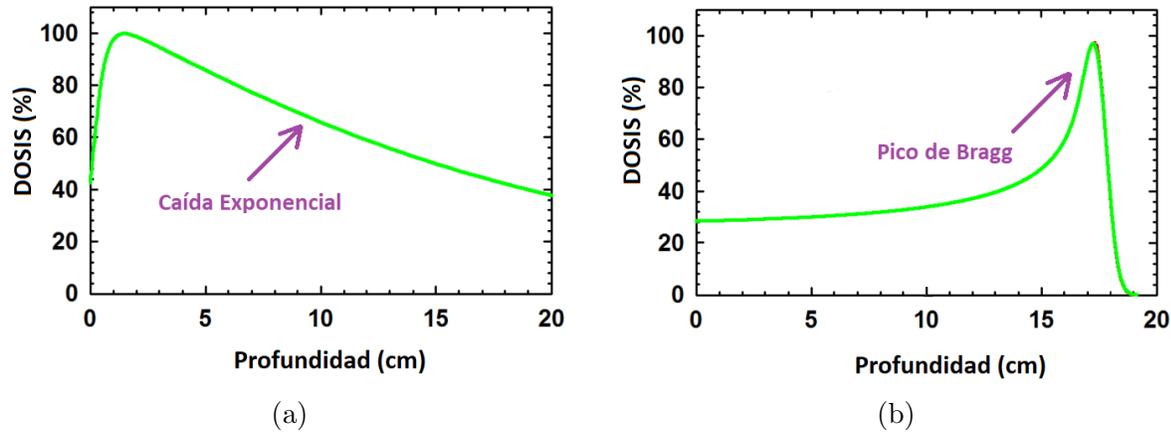


Figura 1-1: Deposición de dosis como función de la profundidad de un haz monoenergético: (a) la deposición de la dosis de fotones muestra un máximo cerca de la entrada y una dosis decreciente en profundidad, (b) para protones, la dosis de protones aumenta con la profundidad, dando como resultado una curva de Bragg con un pico al final. *Figura tomada de [9].*

diagnosticados [10]. No obstante, el número de pacientes tratados con protonterapia es poco, comparado a los tratados con haces de fotones o de electrones.

La protonterapia se utiliza poco debido al costo elevado de los equipos e instalaciones que requiere, por ello, incluso en los países desarrollados se prioriza su uso a pacientes pediátricos [11]. En la actualidad existen más de 66 centros clínicos de protonterapia funcionando, la mayoría de ellos en Estados Unidos y ninguno en Centro o Sur América. Para el año 2020 se proyecta construir más de 100 centros en todo el mundo.

En este trabajo se estudian algunos aspectos: físicos, técnicos, biológicos y clínicos de la protonterapia. Su finalidad es dar a conocer la técnica y sus ventajas. Se analizan aspectos como la producción y entrega del haz de protones, y comparaciones dosimétricas entre técnicas de fotones y protones para tratamientos realizados en centros de investigación.

1.1. Estado del arte

Uno de los ideales en radioterapia, es la planeación de tratamientos donde el volumen objetivo reciba el 100 % de la dosis prescrita, mientras el tejido sano circundante reciba 0 % de dosis [12]; sin embargo, es imposible lograr este equilibrio perfecto. La radioterapia con protones hace que este objetivo de curación sin complicaciones sea mas factible debido a la deposición de dosis altamente localizada en el pico de Bragg [13] (ver Figura 1-1b); esto se relaciona predominantemente con la capacidad de administrar altas dosis de radiación cerca de las estructuras tisulares normales, lo que es una limitante en tratamientos convencionales con fotones. Por otro lado, el alcance finito de protones permite la reducción de la dosis en los tejidos normales circundantes.

La terapia con protones inició en 1946 cuando Robert Wilson publicó un artículo proponiendo utilizar haces de protones, producidos en aceleradores, para tratar tumores profundos en humanos [14]. En el artículo Wilson explicó la justificación biofísica de la terapia de protones, así como las técnicas de ingeniería claves para la administración de haces de protones. Dos años después y tras extensos estudios con protones, investigadores del Laboratorio Berkeley confirmaron las predicciones hechas por Wilson.

En 1954, el primer ser humano fue tratado con haces de protones en el Laboratorio Lawrence Berkeley [15], los primeros tratamientos consistían en la destrucción de la glándula pituitaria en pacientes con cáncer de seno metastásico sensible a las hormonas. Durante los años 60, se iniciaron tratamientos radiológicos especializados de protones en el ciclotrón del laboratorio de Harvard [16, 17] y se trabajó para ampliar los tratamientos de protones e incluir melanomas coroidales, condrosarcomas, cordomas y varios cánceres situados en el cerebro. Sin embargo, este trabajo temprano fue limitado debido a la inhabilidad de realizar proyecciones de imagen tridimensional [18].

A mediados de la década de 1970 se inicia con tratamientos para cánceres oculares [19] y tumores más grandes [20], durante esta época se desarrolla la tomografía computarizada y subsecuentemente: los estudios diagnósticos por resonancia magnética (MRI), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estos adelantos permitieron mejorar la capacidad de definir el volumen objetivo a tratar.

En los años 90 se construyó del primer establecimiento de protones dedicado al uso clínico en el Centro Médico de la Universidad de Loma Linda en California, en donde han sido tratados alrededor de 12.000 pacientes con terapia de protones [21].

Con el desarrollo de la terapia de intensidad modulada (IMRT) durante la década del 2000, también se desarrolló la técnica de intensidad modulada de protones (IMPT), la cual permite una mayor conformación de la dosis prescrita al volumen objetivo y el cuidado de las dosis recibidas por los órganos a riesgo.

Recientemente se ha demostrado que el uso de la terapia con protones proporciona mejores tratamientos comparados con los de IMRT y otras técnicas de fotones para varios sitios clínicos diferentes. Se ha demostrado que el uso de protones es beneficioso para los tumores de cabeza y cuello [22, 23], tumores oculares [24], tumores de mama [25], tumores pediátricos [26, 27] y de cáncer de próstata [28, 29], en la Figura 1-2 se muestra el porcentaje de pacientes tratados de cada patología con protonterapia en el año 2016 y se observa que de los tipos de cáncer mas tratados con protones son: próstata, pulmón, gastrointestinales y pediátricos.

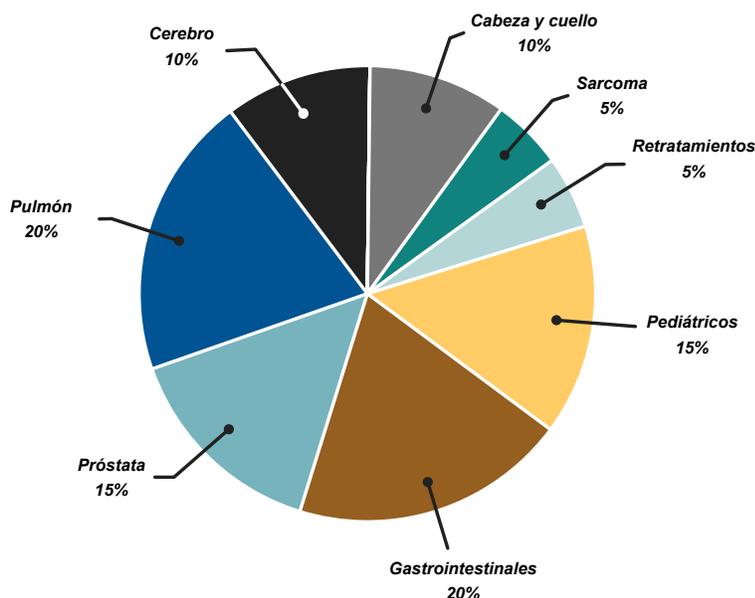


Figura 1-2: Tipos de cáncer más tratados con protonterapia durante el año 2016, por porcentaje de pacientes tratados. *Figura tomada de autor basada en [30].*

De acuerdo con la literatura, en los Estados Unidos, aproximadamente el 65 % de los adultos y el 80 % de los niños sobreviven 5 años después de su diagnóstico de cáncer [31]. Alrededor de la mitad de los pacientes con cáncer reciben radioterapia como parte de su tratamiento. Estudios recientes informaron que la incidencia de morbilidad relacionada con el tratamiento es alta en sobrevivientes de cáncer a largo plazo, esto incluye cánceres secundarios, enfermedades cardiovasculares, complicaciones de fertilidad y otros efectos tardíos [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

En la actualidad, alrededor del 3 % de la población de Estados Unidos, es sobreviviente de cáncer, lo que corresponde a 11 millones de personas, se prevé que esta cifra aumentará a 18 millones para 2022 [39]. Por estas razones, existe un interés creciente en aprovechar las ventajas que proporciona la protonterapia al depositar la dosis en el volumen objetivo y al disminuir la dosis recibida por los órganos a riesgo. La comprensión de la física y la biología de los efectos tardíos debido a la terapia con protones ha comenzado a surgir en la literatura en la última década.

Alrededor de 129.000 pacientes se han tratado con terapia de protones por todo el mundo, existiendo más de 66 centros de protonterapia y esperando tener más de 100 centros en el año 2020 [40]. Según [41], actualmente existen 25 centros de protonterapia en funcionamiento en Estados Unidos con 19 centros más en proceso de desarrollo, en el resto del mundo se reportan 72 centros. Estados Unidos es el país con más pacientes tratados clínicamente con protonterapia, entre los años 1954 y 2014 se trataron 15.400 pacientes, de los cuales el 44 % se trato en Norte América, el 19 % en Asia y el 20 % en Europa, el 17 % de los pacientes restantes se trataron con iones carbono entre Asia y Europa [42].

1.2. Planteamiento del problema

La terapia de protones (PBT) ha conseguido un gran desarrollo en las últimas décadas, mostrando sus ventajas con respecto a modalidades de teleterapia (fotones y electrones) en especial en el tratamiento de tumores muy localizados.

Hoy en día, la protonterapia es una forma de tratamiento de radiación cada vez más utilizada en todo el mundo [42]. Las ventajas potenciales de la PBT, en comparación con la terapia de fotones, incluyen una mejor conformación de la dosis prescrita al volumen objetivo, lo que conduce a la disminución de la dosis recibida por los tejidos sanos circundantes; lo anterior disminuye la posibilidad de aparición de efectos secundarios o tardíos debido a la radiación, que se observan después de los tratamientos en diferentes sitios de tumores [43, 44].

Si bien existen características que permiten la selectividad en el tratamiento con haces de protones, causa, por otro lado, una mayor sensibilidad a los cambios anatómicos y las incertidumbres de configuración del paciente. Entre las fuentes principales de incertidumbre en la administración del tratamiento con protones están:

Incertidumbre en el alcance, dado que el alcance del haz depende de su energía y la densidad de los materiales en su trayectoria, es esencial conocer la estructura de los tejidos en todo momento para predecir con precisión la posición del Pico de Bragg. En consecuencia, la precisión del alcance se ve afectada por: las incertidumbres en imágenes, la configuración del paciente y el cálculo de la dosis, entre otros; estos pueden ocurrir durante el fraccionamiento del tratamiento [3].

Movimiento de los órganos, en particular para el tratamiento de protones administrado con la técnica de barrido activo o Pencil Beam. Por esta razón, el PBT de los tumores localizados en los órganos influenciados por su propio movimiento son un desafío, ejemplo de ello son el tórax y el abdomen. El impacto de las incertidumbres introducidas por los cambios anatómicos sigue siendo un problema, a pesar de los avances logrados en las estrategias utilizadas para su mitigación. Se han utilizando diferentes estrategias para la disminución del movimiento de órganos en la práctica clínica actual. Estas estrategias incluyen la minimización del movimiento mediante la respiración y la presión abdominal, el uso de márgenes internos, gating, seguimiento [45].

Pese a la complejidad, tamaño y costo de las instalaciones de equipos de protonterapia, el número de centros ha venido en aumento y actualmente entre Norte América, Europa, Asia y África se encuentran operando más de 66 centros clínicos utilizando esta técnica para el tratamiento del cáncer [42]. Cabe resaltar que aún en ningún país de Sur América se ha instalado el primer equipo de protonterapia, aunque ya se han iniciado algunos estudios de factibilidad para la instalación de esta técnica en algunos países, incluyendo Colombia [46].

Actualmente se han realizado avances en cuanto a la investigación, desarrollo y puesta

en marcha de la protonterapia; mostrando una mayor cobertura a nivel mundial a futuro y generando la necesidad de adquirir conocimientos encaminados a la comprensión de la interacción de los protones con la materia y todo lo relacionado con el mejoramiento de las diferentes técnicas de entrega de dosis al paciente, para así aprovechar las propiedades físicas de los protones sobre fotones y electrones.

Dado que aún no hay centros ofreciendo terapia con protones en Colombia, esté es un tema nuevo en el país. Aún así, pensando en la implementación futura de la protonterapia, es importante comprender los principios físicos, biológicos y clínicos, así como aspectos referentes a las técnicas de tratamiento. En el presente trabajo se busca hacer un estudio detallado de estos temas resaltando la importancia y beneficios de ellos.

1.3. Objetivos

Objetivo general

Estudiar los aspectos físicos, biológicos y clínicos de la técnica de tratamiento del cáncer con protones (Protonterapia).

Objetivos específicos

- Estudiar los principales aspectos físicos de la interacción de protones con la materia.
- Describir y comparar los diferentes sistemas de entrega del haz de radiación en protonterapia.
- Estudiar algunos aspectos biológicos y clínicos de la protonterapia.
- Revisar y comparar tratamientos clínicos hechos con protones y con fotones.

2 Interacción de Protones con la Materia

En este capítulo se hace revisión de los tipos de interacción entre los protones y la materia, así como su importancia en la protonterapia. Una completa comprensión de estas interacciones permite resolver los dos problemas físicos principales que surgen en la radioterapia con protones: el diseño de la línea del haz de radiación y predicción de la distribución de la dosis en el paciente.

Debido a que este trabajo se encuentra dirigido al estudio de los protones, en este capítulo solo se describe la interacción de estos con la materia. El comportamiento de estas partículas al penetrar dentro de la materia se realiza de tres maneras diferentes: disminuyen su velocidad debido a colisiones con electrones atómicos, son desviados por colisiones con núcleos atómicos y finalmente a veces tienen una colisión frontal con un núcleo, poniendo en movimiento partículas secundarias. Estos tres procesos son llamados: frenado, dispersión e interacciones nucleares. En la Figura 2-1 ilustra varias de estas interacciones, en donde el protón interactúa con los electrones o el núcleo de los átomos y en Tabla 2-1 se resume los diferentes tipos de interacción de los protones con la materia.

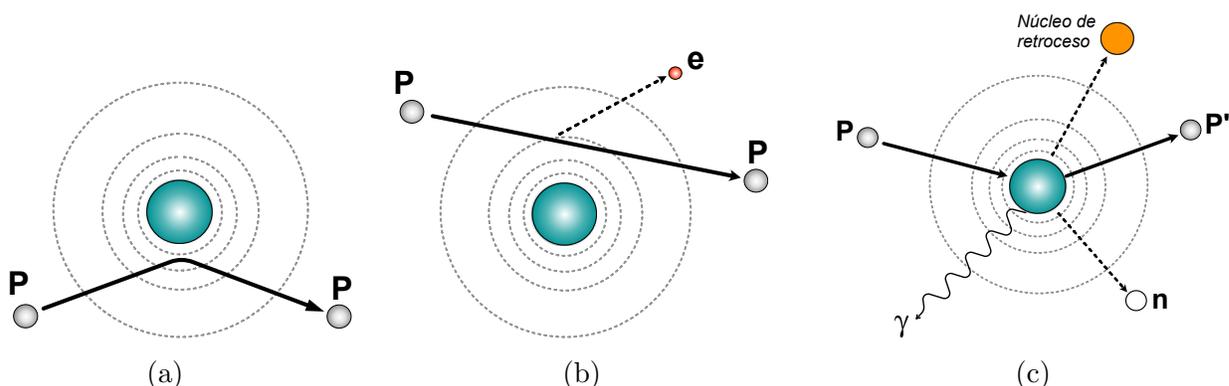


Figura 2-1: Ilustra varios mecanismos por los cuales un protón interactúa con los electrones de átomo o el núcleo: (a) interacción con el núcleo atómico: un protón que pasa cerca del núcleo atómico experimenta una interacción coulombiana elástica repulsiva que debido a la gran masa del núcleo, se desvía al protón de su trayectoria original en línea recta; (b) interacciones coulombianas con electrones atómicos: los protones pierden continuamente energía cinética a través de las frecuentes colisiones inelásticas con los electrones atómicos; (c) Interacciones nucleares inelásticas entre los protones y el núcleo: el protón proyectil entra en el núcleo; el núcleo puede emitir un protón, deuterón, tritón o ion más pesado o uno o más neutrones. *Figura del autor.*

2.1. Nociones y definiciones preliminares

2.1.1. Mega-electrón-voltio (MeV)

Tradicionalmente para medir la energía de un haz de radiación se utiliza como unidad de medida el eV (electronvoltio) o MeV (un millón de electronvoltios) en lugar de Julios (la unidad de energía MKS). Un electronvoltio (eV) por definición es la energía cinética obtenida por un electrón al caer a través de una diferencia potencial de $1V$ (V voltio).

$$\text{Energía} = (\text{Carga}) (\text{Diferencia de potencial})$$

Como $e = 1.602 \times 10^{-19} C$ ($C \equiv \text{Coulomb}$) es la magnitud de carga de los electrones; entonces:

$$1eV = e \times 1V = \left(\frac{e}{C}\right) C V = \left(\frac{e}{C}\right) 1J$$

Donde, $J \equiv \text{Julio}$, reorganizando la última ecuación se tiene que, en cualquier expresión, se puede reemplazar e bien por:

$$e = 1.602 \times 10^{-19} C \text{ o por: } 1 \left(\frac{eV \cdot C}{J}\right)$$

$$\text{Así: } 1MeV = 0.1602 \times 10^{-12} J$$

Interacción	Blanco	Resultado de la interacción	Efecto sobre el proyectil	Manifestaciones dosimétricas
Dispersión inelástica de Coulomb	Electrones atómicos	Protón primario, ionización de electrones	Perdida de energía cuasi-continua	Perdida de energía determina el alcance en el paciente
Dispersión elástica de Coulomb	Núcleo atómico	Protón primario, núcleo de retroceso	Cambio en la trayectoria	Determina la nitidez de la penumbra lateral
Interacciones nucleares inelásticas	Núcleo atómico	Protones secundarios e iones pesados, neutrones y rayos gamma	Eliminación de protones primarios del haz	Fluencia primaria, generación de neutrones libres, generación de fotones “prompt gamma” para pruebas <i>in vivo</i>
Bremstrahlung	Núcleo atómico	Protón primario, fotones Bremsstrahlung	Pérdida de energía, cambio en la trayectoria	Despreciable

Tabla 2-1: Resumen de los diferentes tipos de interacción de los protones con la materia, blancos, producción de la interacción o ejectiles, influencia en el haz de protones y manifestaciones dosimétricas. *Tabla tomada de [47].*

2.1.2. Tipos de Radiación

A la radiación que tiene la suficiente energía para ionizar se le conoce como Radiación Ionizante, que por sus efectos puede ser clasificada en dos principales categorías:

- Radiación indirectamente ionizante: A esta categoría pertenecen partículas eléctricamente neutras tales como fotones (Rayos X, Rayos γ) y neutrones. Al interactuar con el tejido vivo, su energía es depositada en dos pasos [48]:
 1. La energía de radiación indirectamente ionizante es transferida a las partículas cargadas del medio. A la suma de las energías cinéticas de las partículas cargadas se le conoce como KERMA, que es el acrónimo en inglés de Energía Cinética Liberada por Unidad de Masa.
 2. Las partículas cargadas a las que se les ha transferido a través de radiación indirectamente ionizante, depositan la energía en el medio a través de interacciones de Coulomb con los electrones orbitales de los átomos del medio.
- Radiación directamente ionizante: Pertenecen a esta categoría las partículas eléctricamente cargadas tales como electrones (e^-), protones, partículas α e iones pesados. Esta radiación deposita la energía en el medio a través de interacciones de Coulomb [48].

2.1.3. Ionización y Excitación

En este mecanismo, un protón incidente choca con un electrón atómico. En la colisión, la energía del protón al electrón se transfiere. Si la energía transferida excede la energía de enlace del electrón, la partícula se libera del átomo; esto se conoce como ionización. Si la energía transferida no excede la energía de enlace, el electrón se excita temporalmente a una capa de energía más alta, pero no puede escapar del átomo. En la ionización, la energía cinética del electrón es igual a la diferencia entre la energía total transferida y la energía de enlace del electrón [49].

2.1.4. Kerma

La cantidad Kerma K (*Kinetic Energy Released in the Medium*) es importante en la descripción de campos de radiación indirectamente ionizantes en el interior de un volumen de interés, considerando como radiación indirectamente ionizante las partículas no cargadas como los neutrones y los fotones ya que liberan partículas directamente ionizantes de la materia cuando interactúan con ella. El K puede ser definido en términos de la energía transferida a un medio con un elemento de volumen dv y masa dm , la energía transferida al volumen V está dada por la expresión:

$$\varepsilon_{tr} = (R_{en})_u - (R_{sale})_u^{nocar} + \sum Q \quad (2-1)$$

Donde:

- $(R_{en})_u$: es la energía de las partículas no cargadas entrando en el volumen V
- $(R_{sale})_u^{nocar}$: es la energía de las partículas no cargadas saliendo del volumen excepto la radiación perdida originada en V
- $\sum Q$: es la energía derivada de la masa en reposo o energía interna de V

La energía transferida no es más que la energía cinética recibida por las partículas cargadas en el volumen de interés V , así el Kerma para un punto ρ en el volumen V se define como:

$$K = \frac{d\varepsilon_{tr}}{dm}; \left(\frac{Julio}{Kg} \right) \equiv Gy \quad (2-2)$$

Donde ε_{tr} el valor esperado de la energía transferida al volumen en algún intervalo de tiempo t , así el Kerma es la energía transferida a electrones y positrones de un elemento de volumen por la unidad de masa del elemento de volumen. La energía cinética de los electrones puede ser gastada de dos formas: por interacciones coulombianas con electrones atómicos del material absorbente llamado Kerma de colisión K_{col} o por interacción del campos eléctricos de los núcleos atómicos emitiendo rayos X llamado Kerma de radiación K_{rad} así:

$$K = K_{col} + K_{rad} \quad (2-3)$$

Los componentes del Kerma pueden entenderse dependiendo de cómo los electrones que absorben la energía del haz de radiación la gastan así:

K_{col} : el Kerma de colisión se debe a interacciones por medio de fuerzas coulombianas con los electrones del material absorbente, resultando en dispersión local de la energía como ionización y excitación en las cercanías de la trayectoria del electrón.

K_{rad} : el Kerma de radiación se debe a interacciones radiactivas con el campo de fuerza de Coulomb los núcleos atómicos, en el que los fotones son emitidos cuando los electrones se desacelera en las cercanías de los núcleos atómicos del material absorbente, los fotones aquí generados tienen mayor penetración que los electrones por lo que estos depositan su energía lejos de la trayectoria de los electrones que los generan.

Para un haz de fotones que atraviesa un medio, el Kerma en un punto es directamente proporcional a la fluencia de energía y está dada por:

$$K_{col} = \Psi \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right); [Gy] \quad (2-4)$$

$$K_{rad} = \Psi \left(\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \right) \left(\frac{\bar{g}}{1 - \bar{g}} \right); [Gy] \quad (2-5)$$

Donde:

$\frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho}$: es el coeficiente másico promedio de transferencia de energía.

\bar{g} : es la fracción promedio de la energía perdida en procesos radiactivos por interacción con núcleos atómicos.

2.1.5. Fluencia o flujo de partículas

La fluencia de protones es definida por:

$$\Phi = \frac{dN}{dA}; \left(\frac{\text{Protones}}{cm^2} \right) \quad (2-6)$$

Donde, dN es el número de protones que atraviesan una esfera de área transversal dA centrada en un punto de interés [50]. Sin embargo, en este trabajo siempre se tratara como un haz de protones unidireccional, en cuyo caso dA es simplemente un área perpendicular al haz.

2.1.6. Tasa de fluencia

La fluencia ϕ puede ser definida mediante la Ecuación 2-6 durante todo el intervalo de tiempo t desde $t = t_0$ con $\phi = 0$ hasta t_{max} donde $\phi = \phi_{max}$. Para cualquier intervalo de tiempo se puede definir la tasa de fluencia en un punto de interés como:

$$\dot{\Phi} = \frac{d\Phi}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{dN}{dA} \right); \quad \left(\frac{Protiones}{cm^2 \cdot s} \right) \quad (2-7)$$

2.1.7. Sección Eficaz

Las colisiones son el principal mecanismo de interacción entre una partícula cargada y el material que atraviesa. Estas generalmente se producen con los electrones atómicos del medio atravesado, rara vez con los núcleos. En todos los casos, las colisiones provocan la transferencia de energía de la partícula incidente al objetivo y una desviación de esta. La cantidad que caracteriza el proceso de colisión es la sección eficaz [51]. Esta cantidad proporciona la probabilidad de que ocurra una reacción y puede calcularse si se conoce la forma de la interacción básica entre las partículas.

Formalmente la sección eficaz se define de la siguiente manera: considerando un haz de partículas que incide sobre un objetivo, como se muestra en la Figura 2-2 y suponiendo que el haz es mucho más ancho que el objetivo y que las partículas en el haz están distribuidas uniformemente en espacio y tiempo. Esto representa un flujo de partículas incidentes F por unidad de área por unidad de tiempo. La cantidad de partículas incidentes dispersadas en el ángulo sólido $d\Omega$ por unidad de tiempo, fluctúa en diferentes períodos finitos de tiempo de medición debido a la aleatoriedad de los parámetros de impacto. Sin embargo, si se promedia muchos períodos de medición finitos, este número tiende a ser $dN_s/d\Omega$, donde N_s es el número promedio dispersado por unidad de tiempo [51]. Entonces la sección eficaz diferencial se define como la relación:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega}(E, \Omega) = \frac{1}{F} \frac{dN_s}{d\Omega}, \quad (2-8)$$

Donde, $d\sigma/d\Omega$ es la fracción promedio de las partículas dispersadas en $d\Omega$ por unidad de tiempo por unidad de flujo F . En general, el valor $d\sigma/d\Omega$ variará con la energía de interacción y el ángulo de dispersión de la partícula. Se puede calcular la sección eficaz total para cualquier dispersión en una energía E definida como la integral de $d\sigma/d\Omega$ sobre todos los ángulos sólidos:

$$\sigma(E) = \int d\Omega \frac{d\sigma}{d\Omega} \quad (2-9)$$

Esta cantidad tiene dimensiones de área y a pesar de esta definición, la sección eficaz es solo una medida de la probabilidad de la interacción: cuanto mayor es la cantidad, mayor es la

probabilidad de interactuar. La definición de sección eficaz se usa no solo para colisiones sino también para otro tipo de interacciones.

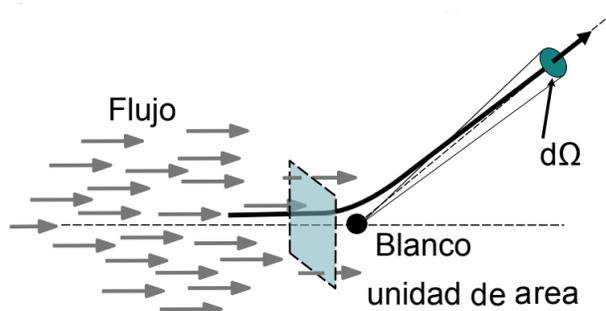


Figura 2-2: Definición de la sección eficaz de dispersión. Un flujo F de partículas incidiendo en el objetivo, siendo el haz incidente mas ancho que el objetivo, muchas de estas partículas son dispersadas en el ángulo solido $d\Omega$ por unidad de tiempo.
Figura del autor.

2.1.8. Unidades Monitor (UM)

Es la unidad mínima de funcionamiento de un acelerador lineal. Además de las características geométricas (inclinación del gantry, tamaño, conformación, etc.), los campos de tratamiento tienen un tiempo en el que el equipo debe emitir los rayos o electrones en cuestión para administrar el tratamiento diseñado. En las bombas de cobalto, el tiempo se expresa en segundos y en los aceleradores lineales, se expresa en unidades de monitor.

Las unidades monitor no son traducibles a segundos, sino que son propias de cada equipo de tratamiento [52]. El tratamiento del paciente se lleva a cabo fijando una distancia fuente superficie (DFS) o aplicando una técnica isocéntrica. Cada una de estas técnicas se caracteriza por una distribución específica de la dosis y un determinado número de UM. Para los aceleradores lineales de fotones de mega-voltaje, la tasa de dosis se estipula comúnmente en cGy/UM [52].

2.1.9. Dosis absorbida y Build-Up

La dosis absorbida es quizá la magnitud de mayor interés en el estudio de las radiaciones, ya sean directas o indirectamente ionizantes y se relaciona con la cantidad de energía impartida [53] por la radiación ionizante en un medio de masa m de volumen finito V está definida como:

$$\varepsilon = (R_{en})_u - (R_{sale})_u + (R_{en})_c - (R_{sale})_c + \sum Q \quad (2-10)$$

Donde

- $(R_{en})_u$ y $\sum Q$ representan las mismas cantidades de la Ecuación 2-1
- $(R_{sale})_u$ es la energía de radiación de las partículas no cargadas que salen de V
- $(R_{en})_c$ es la energía de las partículas cargadas que ingresan al volumen V
- $(R_{sale})_c$ es la energía de las partículas cargadas que salen del volumen V

Así la energía absorbida en el punto p en el volumen V se define como:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm}; \quad [Gy] \quad (2-11)$$

En presencia de equilibrio electrónico de partículas cargadas es decir, cuando $(R_{en})_c = (R_{sale})_c$ la dosis D se puede expresar en términos de la fluencia de energía Ψ y el coeficiente másico de absorción de energía. Entonces:

$$D = \Psi \frac{\bar{\mu}_{en}}{\rho} \quad (2-12)$$

y la tasa de dosis en el punto p viene dada:

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} = \frac{d}{dt} \left(\frac{d\varepsilon}{dm} \right); \quad \left[\frac{Gy}{s} \right] \quad (2-13)$$

Es posible relacionar todas las unidades hasta ahora descritas, pero es de especial interés la relación entre la dosis absorbida y el kerma, dado que la mayoría de los fotones que atraviesan el volumen de interés lo abandonan generalmente se relaciona la dosis con el kerma de colisión encontrando una relación constante β entre la dosis D y el kerma de colisión K_{col} .

$$\beta = \frac{D}{K_{col}} \quad (2-14)$$

Existiendo 3 posibles rangos para esta relación:

1. $\beta < 1$, considera que la energía cinética transferida es máxima en la superficie y disminuye con la profundidad, la dosis se acumula inicialmente a un valor máximo y después disminuye a la misma velocidad como el kerma. Antes de que las dos curvas Figura 2-3 se encuentran, la acumulación de electrones es menor hasta llegar al equilibrio.

2. $\beta = 1$, para este cociente muestra la posibilidad de la existencia de un equilibrio de partículas donde la energía transferida es igual a la cantidad de energía impartida.
3. $\beta > 1$, debido al efecto combinado de atenuación del haz de fotones, el movimiento de los electrones y debido a que la dosis se deposita por electrones que se originan previamente, se puede pensar en un punto en algún lugar a una distancia menor que el rango de los electrones.

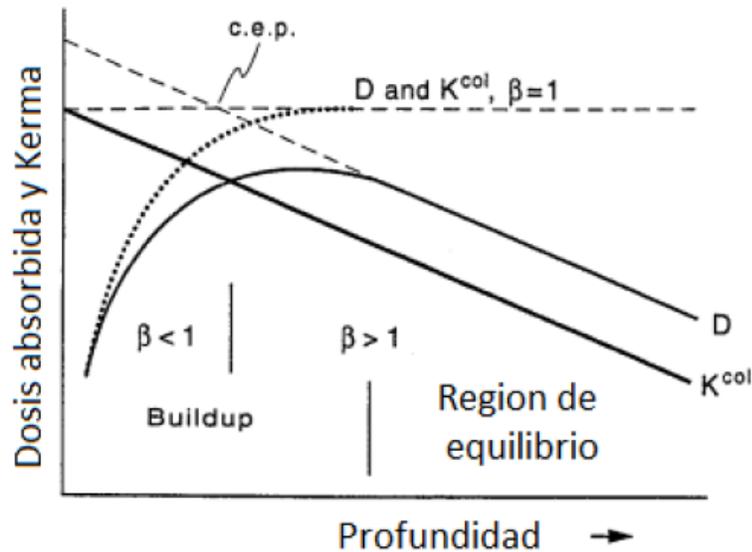


Figura 2-3: Relación entre Dosis absorbida y Kerma de colisión para haces de fotones de Megavoltage: muestra el comportamiento comparativo entre dosis absorbida y el Kerma de colisión; se muestra las tres regiones bien definidas que dependen de los posibles valores de β . Cuando el valor de β es igual a 1 se logra lo que se conoce como equilibrio electrónico de las partículas cargadas y a partir de ese momento el kerma de colisión y las dosis absorbidas se pueden comparar o equiparar. La razón de esto es debido a:

1. En la superficie, cuando los haces de radiación impactan en la materia, la energía cinética transferida es máxima, produciendo ionizaciones. Los electrones aquí son capaces de viajar a profundidades mayores, por lo que depositan su energía en una profundidad diferente de donde fueron generados (caso $\beta < 1$).
2. Los electrones que son generados en la superficie, depositan energía en una profundidad mayor, para cada energía de haz incidente, existe una profundidad a partir de la cual los electrones que llegan a transferir su energía son iguales a los electrones que abandonan esa profundidad. En este punto se logra el equilibrio electrónico de las partículas cargadas a esa profundidad y ahí toda la energía transferida es equiparable a la dosis absorbida. *Figura tomada de [54].*

2.2. Frenado

Cuando los protones atraviesan la materia, los electrones atómicos son atraídos por la fuerza electromagnética y una fracción de la energía cinética del protón se transfiere a los electrones a través de interacciones inelásticas de Coulomb. Debido a la gran diferencia en masa (la masa del protón es 1836 veces más grande que la masa del electrón), la trayectoria de protones se afecta muy poco por los electrones atómicos, como se ilustra en la Figura 2-1(a).

Las interacciones inelásticas de Coulomb se pueden describir utilizando el poder de frenado, ya que esta cantidad aumenta a medida que la energía cinética de los protones disminuye, así los protones depositan la mayoría de la energía cinética restante en la profundidad donde el poder de frenado se hace máximo y se da lugar al Pico de Bragg. La pérdida continua de energía a través de las interacciones inelásticas de Coulomb de los protones que conducen a la terminación en el pico Bragg es lo que define el alcance de los protones y varía con la energía cinética inicial y la densidad electrónica del material.

2.2.1. Poder de frenado

A medida que las partículas cargadas recorren un medio están perdiendo energía y por tanto es necesario definir como Poder de Frenado *a la energía promedio perdida por unidad de longitud, resultante de las interacciones coulombianas con los electrones y el núcleo del átomo* [47]. De esta manera se tiene:

$$\text{Poder de Frenado} = S = \frac{dE}{dx} \left(\frac{\text{MeV}}{\text{cm}} \right) \quad (2-15)$$

El poder de frenado es expresado en unidades de MeV/cm y representa la tasa a la cual un protón pierde su energía. Dependiendo del parámetro de impacto se pueden conocer dos tipos de Poder de Frenado:

- **Poder de Frenado de Colisión**, que resulta de las interacciones de la partícula cargada con los electrones del medio.
- **Poder de Frenado Radiativo**, que resulta de las interacciones de Coulomb de la partícula cargada con el núcleo atómico.

Una característica importante es que Poder de Frenado de Radiación puede ser experimentado solo por partículas cargadas livianas (e^- , e^+), mientras que el Poder de Frenado de Colisión puede ser experimentado tanto por partículas cargadas pesadas como por partículas cargadas livianas [48]. En el caso de los protones, la mayor contribución al poder de frenado se debe a las colisiones inelásticas con los electrones $(dE/dx)_{elec}$. La contribución hecha

por colisiones elásticas coulombianas con el núcleo (poder de frenado nuclear $(dE/dx)_{nuc}$ es pequeña, aportando solo el 0,1% de la pérdida total de energía para energías por encima de $1MeV$ [55]. En la Figura 2-4 se ilustra la contribución del poder de frenado debido a colisiones inelásticas con los electrones y colisiones elásticas con el núcleo y se muestra el poder de frenado total.

El poder de frenado másico es el poder de frenado corregido por la densidad [51]:

$$-\frac{S}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \left(\frac{MeV}{g/cm^2} \right) \quad (2-16)$$

Donde ρ (g/cm^2) representa la densidad del medio. Por lo tanto, el poder de frenado depende de la energía y del material atravesado. Cuando se corrige por la densidad, los materiales con un alto número atómico como el plomo ($Z = 82$) tienen menos poder de frenado que los materiales como el berilio ($Z = 4$), el agua o los plásticos [3].

La *fórmula de Bethe-Bloch* para el poder de frenado másico para partículas pesadas cargadas se escribe como:

$$\frac{S(E)_{col}}{\rho} = -\frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dX} \right)_{elec} = \frac{4\pi r_e^2 mc^2}{\beta^2} \frac{1}{\mu} \frac{Z}{A} z^2 L(\beta) \quad (2-17)$$

Donde $r_e = \frac{e^2}{mc^2}$ es el radio clásico del electrón, mc^2 es la energía en reposo del electrón, μ es la unidad de masa atómica, β es la velocidad relativa a la luz, Z y A son el número atómico y la masa atómica del blanco y z es el número de carga del proyectil. El factor $\frac{4\pi r_e^2 mc^2}{\beta^2} = 0,307075 MeV cm^2 g^{-1}$, es una constante encontrada por Cohen y Taylor en 1986 [56]. La ecuación de Bethe-Bloch asume que el protón viaja mucho más rápido que la velocidad de ligadura del electrón, ya que si la velocidad de la partícula baja, esta podría capturar electrones del blanco y prácticamente neutralizar su carga nuclear [57]. La ecuación de Bethe-Bloch se mantiene para energías mayores a $1MeV/u$ [57]. La cantidad $L(\beta)$ en la Ecuación 2-17, se denomina el número de frenado y tiene en cuenta ciertas características en el proceso de pérdida de energía del protón, esta cantidad tiene en cuenta correcciones detalladas y se define como:

$$L(\beta) = L_0(\beta) + zL_1(\beta) + z^2L_2(\beta) \quad (2-18)$$

Donde L_1 y L_2 corresponden a las correcciones de Barakas y Bloch, las cuales tienen en cuenta los efectos del tipo de carga eléctrica y parámetro de impacto largo, respectivamente. Para un haz de protones de $10 MeV$ penetrando en plata, los términos L_0 , L_1 , L_2 contribuyen al poder de frenado en un 98.8%, 1.1% y 0.1% respectivamente [55]. El primer término de la Ecuación 2-18 esta dado por:

$$L_0(\beta) = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{2mc^2 \beta^2 W_m}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln(I) - \frac{C}{Z} - \frac{\delta}{2} \quad (2-19)$$

Donde W_m es la máxima energía transferida en una colisión simple a un electrón libre dada por:

$$W_m = \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1 - \beta^2} \times \left[1 + 2 \left(\frac{m_e}{m_p} \right) (1 - \beta^2)^{-1/2} + \left(\frac{m_e}{m_p} \right)^2 \right]^{-1} \quad (2-20)$$

Siendo m_e/m_p el cociente entre la masa del electrón y la masa del protón incidente, y $m_e c^2$ la energía en reposo del electrón ($0.511 MeV$). Si el segundo término de la Ecuación 2-20 se hace uno, la máxima energía transferida por los protones se sobrestima solo un 0.1% con 1 MeV y 0.23% con 100 MeV [56]. Para ilustrar la relación entre el alcance de los protones (definido en la Sección 2.2.2), su energía en el rango terapéutico y las energías máximas de los electrones δ asociadas, se presenta la Tabla 2-3.

Siguiendo con la Ecuación 2-19, I es la energía de excitación del medio, $\frac{C}{Z}$ la corrección de capa y $\frac{\delta}{2}$ la corrección por el efecto de densidad. La corrección de capa da cuenta de efectos que aparecen cuando la velocidad de la partícula incidente es comparable o menor que la velocidad de los electrones ligados. A estas energías, la suposición de que el electrón es estacionario respecto de la partícula incidente pierde validez y se debe aplicar la corrección al modelo de Bethe-Bloch, para energías de 100 y 10 MeV/u. La corrección de capa modifica el poder de frenado aproximadamente en 1% y 6% respectivamente [55].

La corrección por efecto de densidad aparece porque el campo eléctrico de la partícula tiende a polarizar los átomos a su paso y eso disminuye el campo eléctrico que perciben los electrones más alejados. Esto disminuye las colisiones con electrones lejanos. Este efecto se hace importante a energías relativistas, ya que se incrementa la contribución de electrones lejanos; A una energía de 1 GeV la corrección por el efecto de densidad contribuye con solo 1% [55].

A energías terapéuticas, las correcciones de Bloch, Barakas, efecto de densidad, y efecto de capa son despreciables, debido a que su contribución es muy pequeña [58]. Con la cantidad $4\pi r_e^2 m c^2 \frac{1}{\mu} = 0.307075 MeV cm^2 g^{-1}$ [55], la Ecuación 2-17 se simplifica a:

$$\frac{S(E)_{col}}{\rho} = \frac{0.307075 Z}{\beta^2 A} z^2 \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m c^2 \beta^2 W_m}{1 - \beta^2} \right) - \beta^2 - \ln(I) \right] (MeV \cdot cm^2 \cdot g^{-1}) \quad (2-21)$$

Donde la fuente de incertidumbre dada en el alcance clínico viene de la energía de excitación I . Principalmente I puede ser calculado a partir de la estructura atómica, siendo esto no lo suficientemente exacto [58, 59]. En la práctica clínica, los valores de I son ajustados con datos experimentales existentes para cada elemento [55, 58].

Las incertidumbre en el alcance asociadas con I son estimadas a estar entre 1%-2% en componentes y las incertidumbres dadas por el poder de frenado tabulado para elementos y componentes están ente 1%-2% y 1%-4%, respectivamente [56].

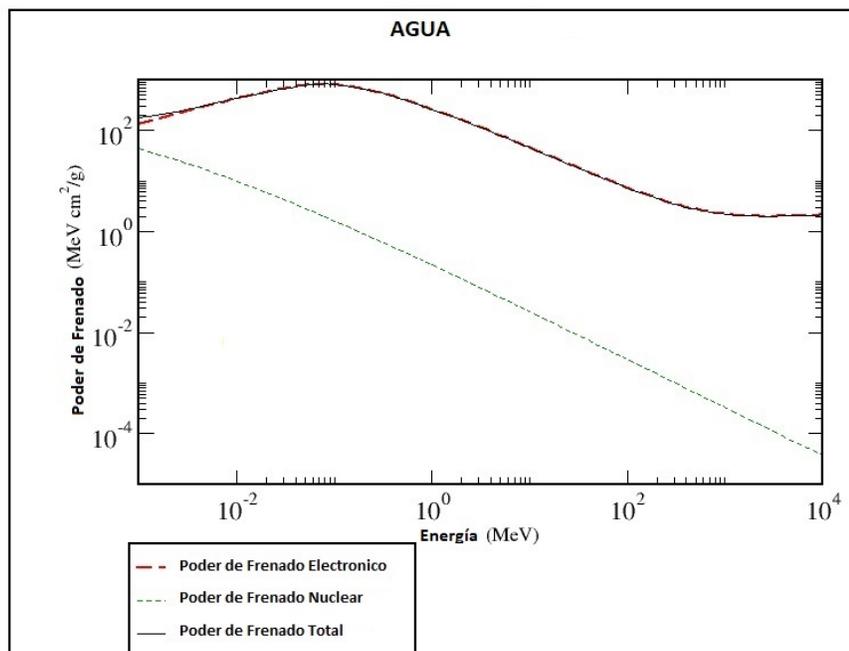


Figura 2-4: Poder de frenado: total, electrónico y nuclear para protones en agua: se observa la mayor contribución del poder de frenado es electrónica, mientras que el poder de frenado nuclear tiene poco efecto sobre el poder de frenado total. *Figura tomada de [60].*

2.2.2. Alcance

El alcance R de una partícula cargada con una energía dada al penetrar en un medio, es el valor esperado de la longitud de trayectoria p que sigue dicha partícula hasta que se detiene [61]; esta cantidad es expresada en unidades de [longitud]. El concepto de p se explica en la Figura 2-7.

En el caso específico de los protones que hacen interacción en agua, el ICRU Report49 [56] reporta el alcance y el poder de frenado para protones y partículas α a diferentes energías. Una representación del alcance en función de la energía de protones incidentes en agua lo muestra Paganetti [3], como se observa en la Figura 2-5, generalmente la energía se encuentra entre 70 MeV y 250 MeV para la mayoría de las instalaciones de tratamiento con protones. En la Tabla 2-2 se muestra el rango de energías de 3MeV a 300MeV y sus respectivos alcances en agua [3].

A partir de tablas de interpolación Paganetti [62] reporta una ecuación para el alcance de protones con energías entre 100 MeV y 200 MeV que se comporta de manera potencial y está dada por:

$$R = 0.00244E^{1.75} \left(\frac{g}{cm^2} \right) \quad (2-22)$$

Donde la energía está dada en MeV y el alcance esta expresado en g/cm^2 ; es decir, el alcance en cm multiplicado por la densidad del agua ($\rho = 1g/cm^3$). Al igual que el poder de frenado másico, el alcance en g/cm^2 se aplica a todos los materiales de composición atómica similar [63]. En la Figura 2-6 se muestra la relación entre el alcance y la energía de acuerdo a las tablas reportadas por el ICRU 49 [56] y la solución analítica 2-22.

Las medidas de los alcances son posibles utilizando medidores de fluencia como las copas de Faraday. Debido a que los perfiles de Profundidad-Dosis son medidos rutinariamente es necesario relacionar el alcance con un punto de dosis específica. Se ha demostrado que el alcance promedio corresponde a la profundidad distal-80% ¹ [58]. Cuando los pacientes son tratados con protones, los médicos ajustan el alcance del Pico de Bragg como la profundidad distal-90% ² [58] (alcance clínico), por seguridad [56].

Energía (MeV)	1	3	10	30	100	300
Alcance (cm)	0.002	0.014	0.123	0.885	7.718	51.45

Tabla 2-2: Alcance-Energía de protones en agua: En la terapia con protones, se tiene interés en los alcances mayores a $0.14mm$ y no se consideren alcances por encima de $51cm$; por esta razón las energías de interés para terapia son: $3MeV - 300MeV$; en esta tabla se muestra estas energías de interés terapéutico y sus respectivos alcances. *Tabla tomada de [3].*

¹La definición de la distancia distal-80% se encuentra en la Sección 2.4.4

²La definición de la distancia distal-90% se encuentra en la Sección 2.4.4

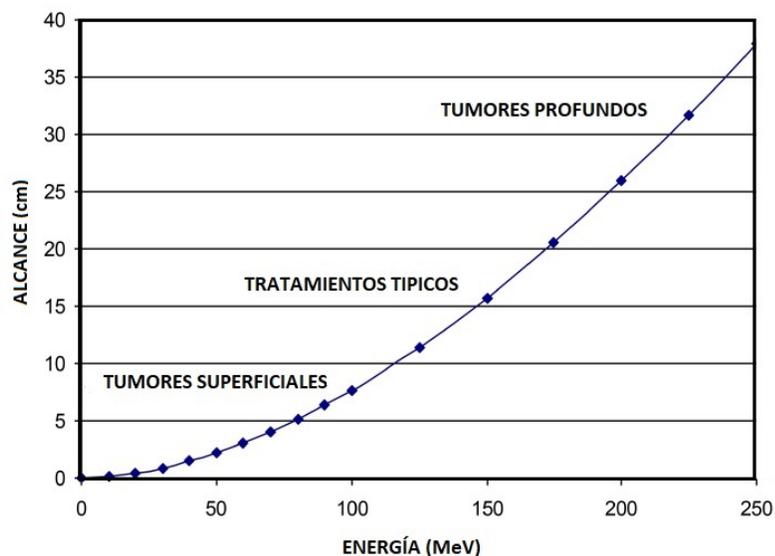


Figura 2-5: Alcance de protones en agua en función de su energía: Se observa que para $E > 100\text{MeV}$ se usan los haces de protones para el tratamiento de tumores superficiales. Si $100\text{MeV} < E < 200\text{MeV}$, los protones son usados para tratamientos típicos, mientras que si la energía de los protones es superior a 200MeV se usa para tratamientos de tumores muy profundos *Figura tomada de [62]*.

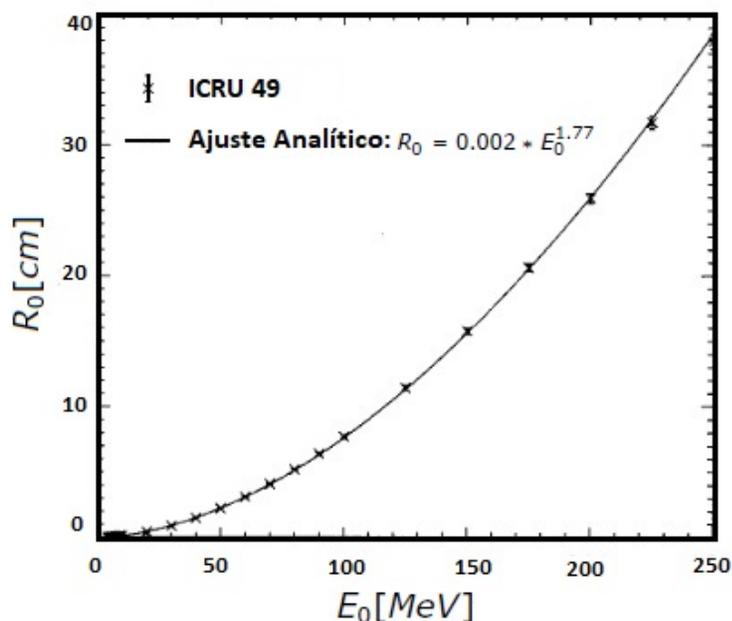


Figura 2-6: Alcance de protones en agua con respecto a su energía, de acuerdo al ICRU 49 [56] y a la solución 2-22. La desviación entre las dos fuentes de datos es menor a $\pm 1.5\text{mm}$ [64]. *Figura tomada de [64]*.

2.2.3. Alcance proyectado

Una segunda cantidad relacionada con el alcance, es el alcance proyectado $\langle t \rangle$ de una partícula cargada con una energía inicial en un medio dado; esta cantidad es el valor esperado de la mayor profundidad de penetración t_f de la partícula en su dirección inicial [61]; al igual que el alcance, las unidades de esta cantidad son de [longitud].

El concepto de t_f se explica en la Figura 2-7. *La mayor profundidad de penetración de los protones t_f* es más sencilla de medir que *longitud de trayectoria p* [56]. Los protones al someterse a interacciones de dispersión hacen que p sea siempre más largo que t_f . El cociente de p/t_f es llamado el *factor de desvió* [56].

El alcance proyectado $\langle t \rangle$, se visualiza más fácilmente en términos de capas planas del medio absorbente golpeadas perpendicularmente por un haz de partículas cargadas. Teniendo en cuenta el número de partículas incidentes que penetran en la primera capa a medida que su grosor aumenta de cero a infinito (o de un grosor lo suficientemente grande como para detener todas las partículas incidentes). Attix [61] define $\langle t \rangle$ como:

$$\langle t \rangle = \frac{\int_0^\infty t \cdot t_f(t) dt}{\int_0^\infty t_f(t) dt} = \frac{\int_0^\infty t \cdot \frac{dN(t)}{dt} dt}{\int_0^\infty \frac{dN(t)}{dt} dt} = -\frac{1}{N_0} \int_0^\infty t \cdot t_f(t) dt \quad (2-23)$$

donde N_0 es el número de partículas incidentes menos las que experimentan reacciones nucleares, N_t es el número de partículas que penetran en una capa de espesor t , y $t_f(t) = dN(t)/dt$ es la distribución diferencial de las profundidades de penetración mas lejana t_f . La Figura 2-8 muestra un número de partículas N_0 penetrando a través de un espesor variable t (suponiendo que todas las partículas son mono-energéticas y perpendicularmente incidentes).

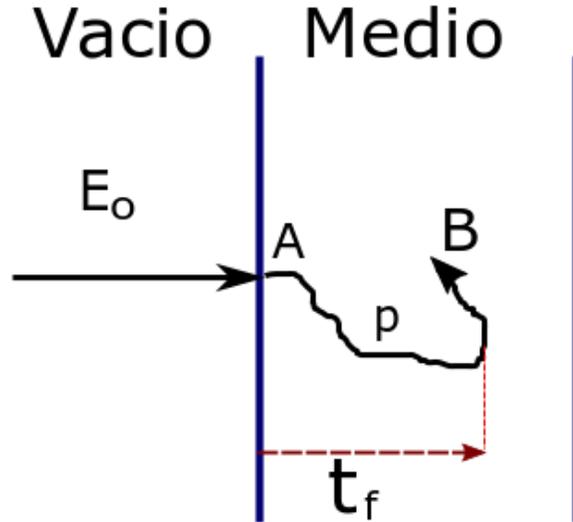


Figura 2-7: Ilustra los conceptos de longitud de trayectoria p y la mayor profundidad de penetración t_f , para un electrón individual; donde p es la distancia total a lo largo del camino desde el punto de entrada A hasta el punto de parada B [61]. Se observa que t_f no es necesariamente la profundidad del punto terminal B .
Figura tomada de autor.

2.2.4. Alcance CSDA

Experimentalmente, el alcance R puede ser determinado (en principio) por un medio ópticamente transparente como la emulsión fotográfica al seguir microscópicamente cada trayectoria de partícula en tres dimensiones, y obtener el promedio de la longitud de trayectoria de muchas de estas partículas idénticas con la misma energía inicial [61]. Una cantidad muy similar pero no idéntica se denomina alcance de CSDA [66], que representa el *alcance en la aproximación de desaceleración continua*. El alcance CSDA se determina a partir del poder de frenado, integrando la fórmula de Bethe-Bloch sobre todo el rango de energía [67] [60]. En términos del poder de frenado másico, el alcance *CSDA* se define como [61]:

$$R_{CSDA} \equiv \int_0^{E_0} \left(\frac{dE}{\rho dx} \right)^{-1} dE \quad (2-24)$$

Donde E_0 es la energía inicial de la partícula. Al ser $dE/\rho dx$ dado en $MeV \text{ cm}^2/g$ y dE en MeV , entonces el R_{CSDA} tiene unidades de cm^2/g . En la práctica es utilizada una relación común entre el alcance y la energía, usada por el ICRU [56] o el NIST [60] con tablas basadas en el R_{CSDA} . Las tablas mostradas por el ICRU [56] o el NIST [60] también se muestran los

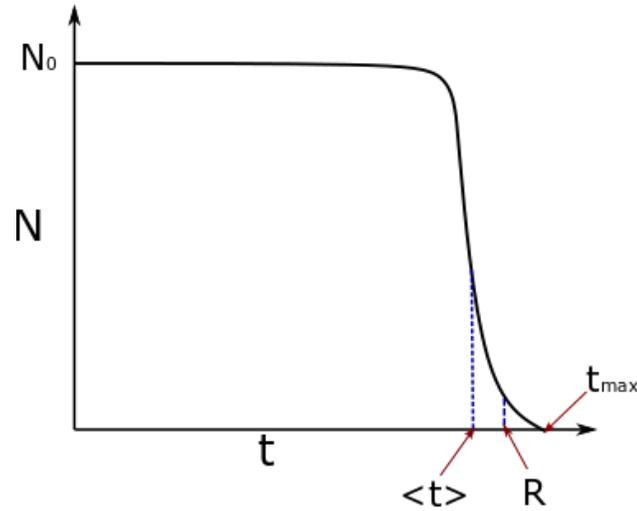


Figura 2-8: Ilustra un número de partículas mono-energéticas N_0 penetrando perpendicularmente a través de un espesor variable t , se puede observar la penetración de partículas pesadas en ausencia de interacciones nucleares. Prácticamente no se observa una reducción en el número de partículas hasta que se acerca al alcance proyectado $\langle t \rangle$, donde se produce una fuerte disminución a cero. El valor a partir del cual no se observa la penetración de partículas se llama t_{max} y es la profundidad máxima de penetración. El alcance R (el valor medio de la longitud del camino) generalmente no es más de un 3% mayor que $\langle t \rangle$ para protones [65]. *Figura tomada de autor basada en [61].*

alcances proyectados $\langle t \rangle$ y los factores de desvío p/t_f . En el ICRU [56], tanto las diferencias entre los alcances $CSDA$ y R , como las diferencias entre los alcances proyectados y t_f pueden ser despreciadas para todos los propósitos prácticos. Attix en [61] afirma que para todos los propósitos prácticos, el alcance R_{CSDA} puede tomarse como idéntico al alcance R definido anteriormente, también menciona que Bichsel [65] ha discutido su pequeña diferencia, mostrando que el alcance $CSDA$ subestima ligeramente el alcance real en un 0.2% o menos para los protones y en una cantidad algo mayor (pero no determinada) para los electrones.

En la Tabla 2-3 se muestra la relación entre el alcance $CSDA$ y el alcance proyectado de los protones y su energía en el rango terapéutico, también se muestra la energía máxima transferida al electrón después de la colisión (Ecuación 2-20) y su respectivo alcance $CSDA$.

Para protones					
Energía (MeV)	230	200	150	100	50
Alcance CSDA (cm)	32.95	25.96	15.77	7.72	2.23
Alcance Proyectado(cm)	32.91	25.93	15.76	7.71	2.22
Para electrones					
W_m (keV)	562	482	353	229	112
Alcance CSDA (mm)	2	1.7	1.1	0.6	0.2

Tabla 2-3: Alcance *CSDA* y proyectado para protones en agua: estos alcances son calculados de acuerdo a la base de datos de NIST PSTAR [60], la energía máxima transferida a electrones secundarios es calculada usando la Ecuación 2-20 y los alcances de CSDA en agua se toman de la base de datos NIST ESTAR [68]. Se observa que en el caso de los protones la diferencia entre el alcance *CSDA* y el proyectado es muy pequeña siendo siempre más grande el *CSDA*; también se muestra que a mayor energía de incidencia de los protones, es mayor la energía transferida al electrón después de la colisión.

2.2.5. Fluctuación de alcance

En la Figura 2-9 se muestra la relación entre el número de partículas que incide en un medio y el espesor de este medio absorbente. Como se puede observar, para espesores pequeños, todas (o prácticamente todas) las partículas logran pasar a través del medio. A medida que se aproxima al alcance, esta cantidad disminuye sin descender inmediatamente al nivel de fondo. En cambio, la curva se inclina hacia abajo sobre una cierta extensión de espesores. Este resultado se debe al hecho de que la pérdida de energía no es continua, sino de naturaleza estadística. De hecho, dos partículas idénticas con la misma energía inicial no sufrirán el mismo número de colisiones y, por lo tanto, la misma pérdida de energía. Una medida con un conjunto de partículas idénticas, por lo tanto, mostrará una distribución estadística de alcances centrados alrededor de algún valor medio. Este fenómeno se conoce como *fluctuación de alcance*. En una primera aproximación, esta distribución es de forma gaussiana. El valor medio de la distribución se conoce como el alcance medio y corresponde al punto medio en la pendiente descendente de la Figura 2-9. Este es el espesor en el que aproximadamente la mitad de las partículas se absorben. Sin embargo, lo que se desea es el grosor al que se absorben todas las partículas y para este caso se debe tomar el punto en el que la curva cae al nivel del fondo. Este punto generalmente se encuentra tomando la tangente de la curva en un punto medio y extrapolando al nivel cero. Este valor se conoce como alcance extrapolado o práctico Figura 2-9 [51].

Las fluctuaciones en el alcance dependen significativamente de la interacción inelástica

coulombiana con los electrones en el átomo, sin embargo, para energías menores a 1MeV las colisiones elásticas nucleares y las transferencias de carga contribuyen significativamente a estas fluctuaciones [55]. Janni [55] esboza la dependencia de la fluctuación de alcance con el material absorbente; para esto incluye tablas de distribuciones de alcance y considera las fluctuaciones en la pérdida de energía de los electrones, así como los efectos que solo contribuyen a bajas energías, calcula la desviación estándar σ_s de la Gaussiana que representa la distribución de las profundidades de frenado, y tabula σ_s/R_0 . Sus resultados para cinco materiales de interés se muestran en la Figura 2-10.

La energía total perdida Δ , en un segmento del camino de longitud s , es una cantidad estocástica y su distribución se describe en términos de la función de fluctuación $F(\Delta, s)$. La distribución de fluctuación se modela aproximándola a una distribución Gaussiana [56, 69]. Para caminos largos, la función de fluctuación es descrita por [56] como:

$$F(\Delta, s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\Omega} \exp - \left(\frac{(\Delta - \Delta_{av})^2}{2\Omega^2} \right) \quad (2-25)$$

Donde Ω^2 es la varianza, la cual es proporcional a la sección transversal de la dispersión inelástica de Coulomb; Δ_{av} es la energía media perdida, la cual es igual a la multiplicación entre la longitud recorrida s y el poder de frenado. La expresión de la varianza es representada por [56] como:

$$\Omega^2 = ksW_m \quad (2-26)$$

Con W_m como la máxima energía perdida en una sola colisión (mostrada en la Ecuación 2-20), $k = 2\pi r_e^2 mc^2 z^2 NZ/\beta^2$ y N es el número de átomos blanco por unidad de volumen.

La fluctuación de alcance incrementa con la longitud de recorrido de la partícula y tiene un impacto sobre el ancho del pico de Bragg, su desviación estándar depende del material y también depende linealmente del alcance, como se puede observar en la Figura 2-10. En agua, la fluctuación de alcance es aproximadamente igual a 1.2% del alcance medio [58].

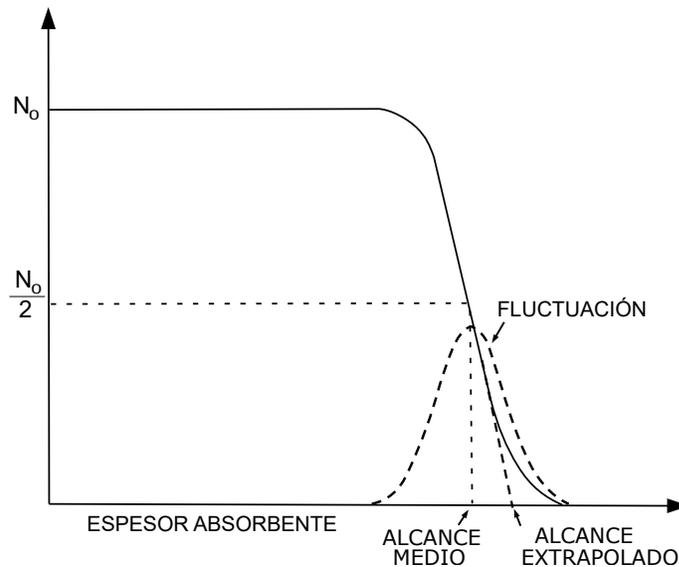


Figura 2-9: Relación entre el número de partículas incidiendo en un medio y el espesor de este medio. Se muestra como la distribución de los diferentes alcances se representa por medio de un gaussiana *Figura tomada de autor basada en [51]*.

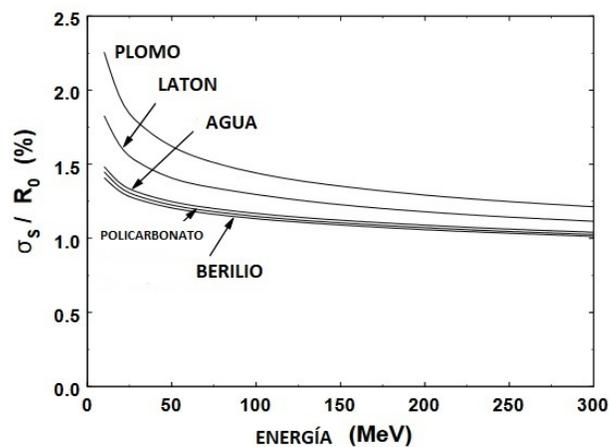


Figura 2-10: Fluctuación de alcance de protones para varios materiales, con R_0 como el alcance medio y σ_s como la desviación estándar de la fluctuación de alcance: se observa que para materiales con un número atómico alto esta fluctuación es mayor y dependiente de la energía; el policarbonato y el berilio son materiales que se pueden usar para reducir el alcance (apenas se distinguen del agua en la gráfica); el latón y el plomo se pueden usar para dispersar y generan más fluctuación en el alcance *Figura tomada de [58]*.

2.3. Dispersión

La dispersión de protones es principalmente el resultado de deflexiones causadas por los núcleos atómicos [55]. Los protones que atraviesan la materia también pueden experimentar interacciones elásticas e inelásticas con los núcleos atómicos del medio atravesado. La dispersión elástica se produce cuando los protones que atraviesan sufren repulsión por los núcleos cargados positivamente que desvían la trayectoria del protón Figura 2-1(b). Una pequeña fracción de la energía cinética de los protones puede transferirse al núcleo de retroceso que permanece sin ser excitado. El efecto acumulativo de varias dispersiones elásticas puede dar como resultado un cambio sustancial en la trayectoria del protón. Estas interacciones elásticas repetidas se denominan dispersión múltiple de Coulomb y dan lugar a la expansión lateral del haz de protones.

La frecuente dispersión elástica causada por los núcleos (dispersión múltiple de Coulomb) conduce a un ensanchamiento lateral del haz en función de la profundidad. Para grandes alcances en el tejido (más de $\sim 15\text{cm}$), esto puede hacer que la penumbra lateral de los haces de protones sea menos pronunciada que con los haces de fotones [3]; esta es una de las razones por la cual es importante tener a la salida del cabezal de tratamiento dispositivos que conformen el haz y así poder limitar el área del campo a irradiar, estos dispositivos deben ubicarse lo más cerca posible del paciente, para reducir la expansión del haz debido a la dispersión en el aire.

2.3.1. Dispersión múltiple de Coulomb

Cuando los protones viajan a través de un medio, hacen interacciones con el núcleo atómico y además de ser disminuida su velocidad, estos tienen múltiples dispersiones. El análisis del ángulo de dispersión debido a una sola interacción es insignificante, mientras que si se analizan las múltiples interacciones a medida que avanza en profundidad, el ángulo se hace cada vez más pronunciado. De esta manera este ángulo puede analizarse a través de la Teoría de dispersión múltiple de Coulomb y la Teoría de Moliere [3].

Teorías de Dispersión Múltiple de Coulomb (MCS) permiten determinar el ángulo de dispersión medio que resulta de muchas deflexiones simples causadas por colisiones. La contribución más importante a estas teorías fue desarrollada por Molière en 1948 y se ha encontrado que su teoría es 1% más precisa para protones [70] y se considera actualmente como su solución definitiva [58].

La descripción de la forma y ancho característico de la distribución angular de la partícula se ha determinado por medio de las teorías de *Dispersión Múltiple de Coulomb*, donde la forma de esta distribución es aproximadamente Gaussiana para ángulos pequeños ($< 10^\circ$) (Figura 2-11) y para ángulos mas grandes se desvía notablemente de una Gaussiana [70].

La teoría de Molière determina directamente la desviación estándar del ángulo debido a la Dispersión Múltiple de Coulomb, a cualquier energía incidente, con bloques homogéneos de cualquier material, componente o mezcla. Desde espesores muy delgados hasta espesores con el grosor de frenado de las partículas [71].

Al contrario del poder de frenado, materiales con un número atómico alto en la tabla periódica producen mayor dispersión que materiales con un número bajo como el agua (ver Figura 2-12). Para propósitos clínicos, como el cálculo de dosis al paciente, es importante poder determinar el ángulo de dispersión medio o la expansión de dosis transversal de un haz de protones teniendo en cuenta todas las profundidades en una geometría heterogénea, esto no es directamente realizable con la teoría de Dispersión Múltiple de Coulomb ya que aproximaciones con una dependencia de tamaño de paso fueron desarrolladas. Para esto, el poder de dispersión ($T \equiv \langle \theta^2 \rangle / dx$) de iones y haces de protones (similar al poder de frenado ($S \equiv -dE/dx$)), ha sido investigado recientemente en [71, 72] con el objetivo de calcular la variaciones del ángulo de dispersión múltiple a cualquier profundidad, sin depender del tamaño de paso.

Los cálculos detallados de la teoría de Molière tienden a ser muy largos y complejos, por esta razón no se realiza un detalle de estos en este texto (la información puede ser encontrada en [70, 71, 72]). En su lugar se presenta la fórmula de Lynch y Dahl que tiene la misma forma de la ecuación de Highland y es reconocida por ser simple y exacta [58].

$$\theta_L = \frac{13.6 \text{ MeV}}{pv} z \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left[1 + 0.088 \log_{10} \left(\frac{L}{L_R} \right) \right] \quad (2-27)$$

Donde θ_L es el ángulo medio de dispersión, p y v el momento y velocidad de la partícula, z es el número de carga del proyectil, L el espesor del bloque y L_R es la longitud de radiación del material del bloque, la cual se encuentra en tablas. Las unidades de L y L_R son g/cm^2 . La Ecuación 2-27 solo aplica para bloques suficientemente angostos así que pv no decrezca más de su valor inicial [3].

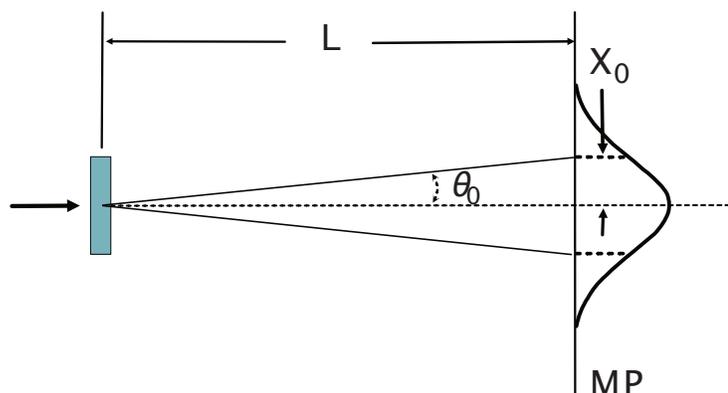


Figura 2-11: Cuando los protones pasan a través de un bloque delgado, sufren millones de colisiones con núcleos atómicos. El resultado estadístico es la Dispersión Múltiple de Coulomb, cuya distribución es aproximadamente una Gaussiana. Para los protones, este ángulo siempre es pequeño con respecto al desplazamiento proyectado en cualquier plano de medición MP. El parámetro de ancho de la distribución angular es θ_0 . El desplazamiento correspondiente, X_0 , se puede medir fácilmente al escanear un dosímetro a través del MP. La labor de la teoría de la dispersión múltiple es predecir θ_0 , dado el material y el espesor de la dispersión, y la energía del protón incidente. *Figura tomada de [3].*

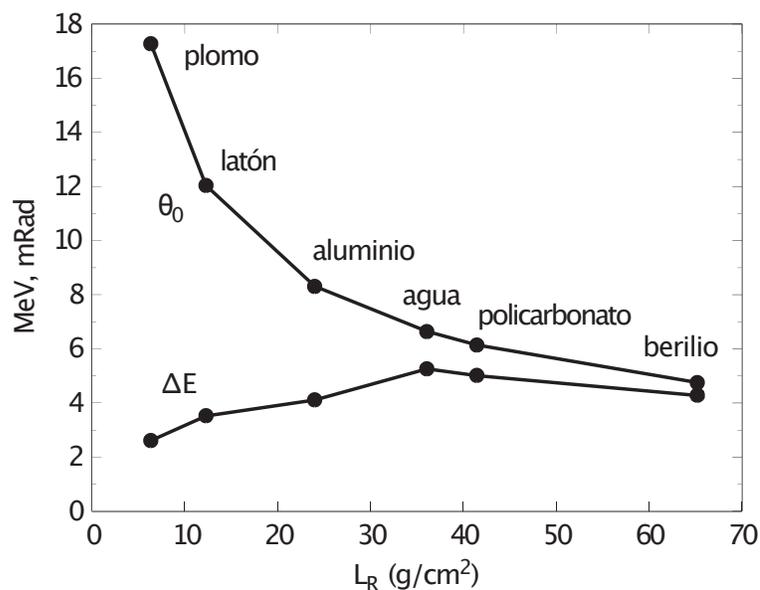


Figura 2-12: Ángulos de Multiple Dispersión y pérdida de energía para protones de 160 MeV atravesando 1 g/cm^2 en varios materiales. *Figura tomada de [56].*

2.3.2. Degradadores binarios

Como se ha mostrado en este capítulo, tanto el poder de frenado de los protones que surge de sus interacciones con los electrones atómicos como la dispersión de los mismos, debida a los núcleos, son fenómenos que dependen de manera diferente del material objetivo. Materiales con número atómico (Z) grande, como el plomo, son mejores para la dispersión, mientras que en los materiales con bajo Z , como los plásticos, el poder de frenado es mejor. Al combinar estos materiales (alto Z y bajo Z) se forma lo que se denomina un *degradador binario*, que controla tanto la pérdida de energía como la dispersión.

En la terapia con protones se usa el plomo para dispersar el haz con un mínimo de energía perdida y el berilio si se desea frenar el haz con un mínimo de dispersión, esto se puede ver en la Figura 2-12. La Figura 2-13 muestra como ejemplo un degradador binario (Dispensor compensador de Energía); el modulador de alcance disminuye la energía del haz en pasos definidos, donde cada uno de esos pasos debe producir un correcto ángulo MCS para el sistema de doble dispersión y la labor del dispensor compensador de energía es producir un correcto ángulo MCS como función del radio, donde se requiere la misma pérdida de energía para cualquier ángulo.

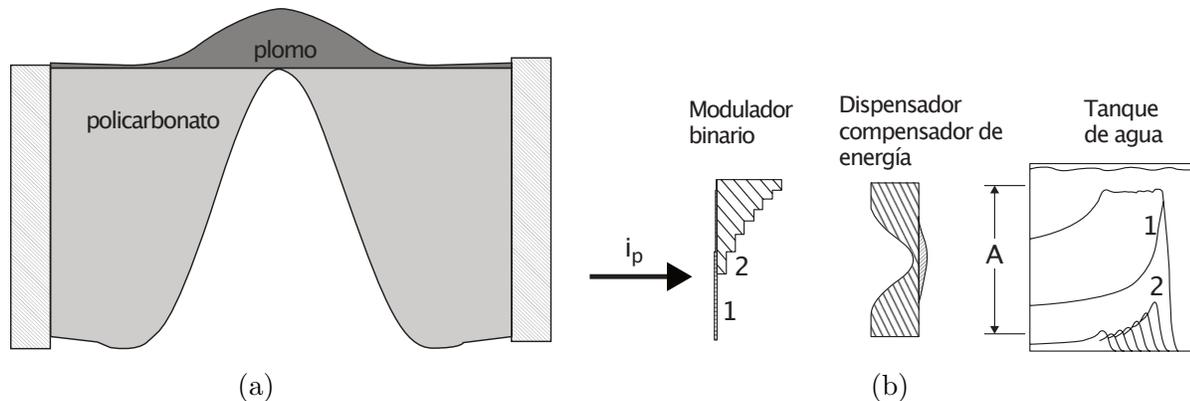


Figura 2-13: a) Dispensor compensador de energía, degradador binario, b) Haz de protones incidiendo dentro del modulador de alcance, el cual disminuye la energía del haz en pasos definidos y dentro del dispensor compensador de energía, el cual produce un correcto ángulo MCS y donde se requiere la misma pérdida de energía para cualquier ángulo. *Figura tomada de [3].*

2.4. Interacciones nucleares

En general, las dos principales características que representan el paso de partículas cargadas a través de la materia son: (1) la pérdida de energía por parte de la partícula y (2) la desviación de la partícula desde su dirección incidente [51]. Estos efectos son principalmente el resultado de dos procesos:

1. Colisiones inelásticas con los electrones atómicos del material (no hay conservación de la energía cinética).
2. Dispersión elástica de los núcleos (se conserva la energía cinética).

Además de estas interacciones ya descritas, los protones pueden experimentar interacciones nucleares inelásticas como se ilustra en la Figura 2-1(c), en estas interacciones no se conserva la energía cinética y el núcleo objetivo se puede excitar o fragmentar, generando la producción de protones secundarios, neutrones, rayos gamma y partículas más pesadas. Debido a la gran masa de los iones secundarios, la energía cinética se deposita principalmente a nivel local, mientras que los neutrones y los rayos gamma pueden viajar a distancias más largas y depositar su energía lejos de la ubicación de la interacción nuclear.

El principal efecto de las reacciones nucleares dentro de una región terapéutica de un campo de protones ($70\text{MeV} - 250\text{MeV}$) es una pequeña disminución en la dosis absorbida debido a la eliminación de protones primarios, que se compensa en gran medida por la liberación de protones secundarios y otros iones. Aproximadamente, para un haz de 160MeV en agua, el 20% de los protones sufren interacciones nucleares antes de frenar, además de las interacciones electromagnéticas [3, 73, 58].

2.4.1. Interacciones nucleares inelásticas

En la Figura 2-14 se muestra la curva que describe la fluencia de un haz de protones en función de su alcance en agua [3], la reducción progresiva de los protones desde la entrada hasta el final de su alcance es causada por la eliminación de protones debido a las reacciones nucleares. La caída en el número de protones cerca al final del alcance es causada por los iones que carecen de energía y empiezan a ser absorbidos por el medio, la forma sigmoidal³ de la caída distal⁴ es causada por las fluctuaciones de alcance o las fluctuaciones de energías de los protones individuales [47].

En un haz de terapia con protones, las reacciones nucleares inducidas por protones pueden producir protones secundarios, deuterones, tritones, 3He , 4He y otros iones. Los protones se-

³Una función sigmoide es una función matemática que se caracteriza por su curva en forma de "S". A menudo, esta función se refiere al caso especial de la función logística definida por: $y(x) = \frac{1}{1+e^x}$

⁴La definición de la región de caída distal se encuentra en la Sección 2.4.4

cundarios comprenden aproximadamente hasta el 10% de la dosis absorbida en un haz de tratamiento de protones de alta energía ($160\text{MeV} - 250\text{MeV}$), tienen un impacto pequeño pero no despreciable en la distribución de la dosis espacial en un paciente [74, 75, 50, 76, 77]. Los deuterones y los iones más pesados están presentes en proporciones mucho más pequeñas; colectivamente, comprenden aproximadamente el 1% o menos de la dosis terapéutica absorbida [50, 77, 76, 78]. Su energía y rango son muy pequeños y depositan su energía cinética localmente, es decir, muy cerca de su punto de creación.

Protones, neutrones, hadrones (las α son las más probables), rayos γ y residuos de núcleos en retroceso son posibles productos secundarios originados de interacciones nucleares inelásticas. Una medida de la importancia relativa de cada uno de estos productos es la fracción de la energía inicial transportada a lo largo de su camino. La Tabla 2-4 muestra como ejemplo, protones de 150MeV interaccionando inelásticamente con núcleos de ^{16}O , Seltzer [79]. En esta tabla se observa que la fracción total de la energía impartida a las partículas cargadas es de 0.64 (64%). Los datos de esta tabla no fueron encontrados experimentalmente sino a partir de simulaciones Monte Carlo [3, 79, 58].

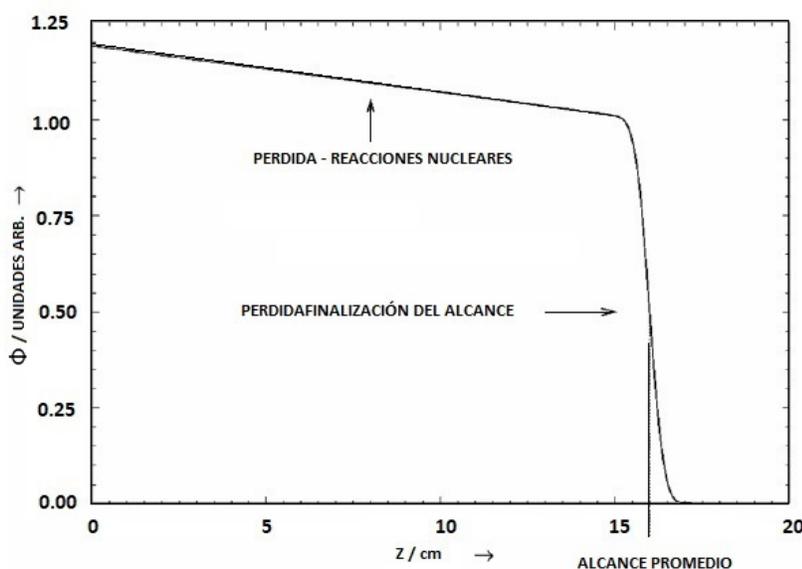


Figura 2-14: Fracción relativa de la fluencia ϕ en un haz de protones amplio, en función de la profundidad z en agua; la reducción progresiva de los protones desde la entrada hasta el final de su alcance es causada por la eliminación de protones debido a las reacciones nucleares. La caída en el número de protones cerca al final del alcance es causada por los iones que carecen de energía y empiezan a ser absorbidos por el medio *Figura tomada de [47]*.

p	d	t	${}^3\text{He}$	α	Retroceso	n
0.57	0.016	0.002	0.002	0.029	0.016	0.20

Tabla 2-4: Fracción de la energía inicial transportada por productos secundarios, después de una interacción nuclear inelástica: la mayor fracción de la energía inicial la transporta los protones con un 57 % de la energía inicial y los neutrones con un 20 %, las partículas alfas se destacan entre los fragmentos pesados, pero estas solo tienen un 2.9 % de la energía total *Tabla tomada de [79]*.

2.4.2. Sección eficaz de interacciones nucleares inelásticas

El efecto principal de las interacciones nucleares, esta dado por las interacciones hechas por colisiones inelásticas, las cuales reducen la fluencia primaria de las partículas con la profundidad [80] (verFigura 2-14). En el intervalo de energía utilizada en terapia (70 MeV – 250 MeV), las secciones eficaces totales para la dispersión nuclear inelástica son casi constantes con la energía, excepto en las energías bajas donde aumentan antes de caer a cero [76, 47, 81], esto se puede observar en la Figura 2-15, donde el máximo de la sección eficaz de interacciones nucleares inelásticas ocurre aproximadamente entre 10 MeV – 40 MeV [5] y asintóticamente se declina a la mitad de su máximo a un valor de 100 MeV , permaneciendo aproximadamente constante al aumentar la energía [47].

En la terapia con protones, es de interés evaluar la probabilidad de que un protón sufra una interacción nuclear inelástica en algún punto de su trayectoria y, por lo tanto, este protón ya no se encuentre dentro del haz primario. En el estudio realizado por Janni [55] se mezcla la teoría con datos experimentales para evaluar la sección eficaz en diferentes materiales y también se evalúa la probabilidad de interacción nuclear inelástica para un protón, como la integral de la sección eficaz de esta interacción sobre todo el alcance. En la Figura 2-16 se muestran los resultados de Janni en agua [55]. Por ejemplo, una energía de incidencia de 225 MeV con un alcance de 32 g/cm^2 tiene 26 % de probabilidad de sufrir interacciones nucleares inelásticas antes de que el protón se detenga.

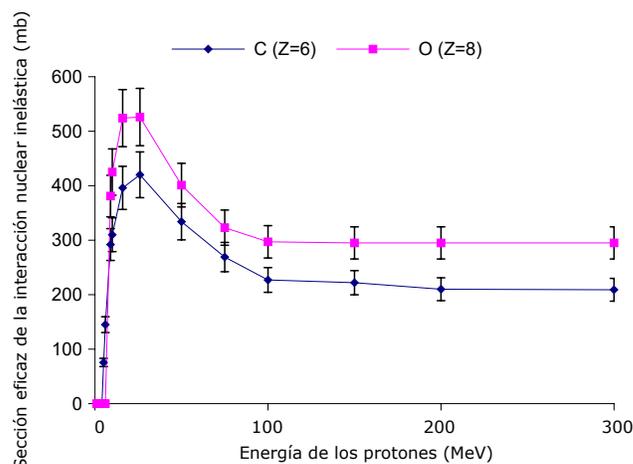


Figura 2-15: Sección eficaz nuclear inelástica total para protones incidiendo sobre núcleos de carbono y oxígeno, utilizando datos del reporte ICRU63 [80]: se observa que para energías bajas (menores a 10 MeV) la sección eficaz es nula, alcanzando su máximo aproximadamente entre 10 MeV-40 MeV, después de estas energías se observa una reducción de la sección eficaz casi a la mitad de su máximo (en 100 MeV), permaneciendo aproximadamente constante. También se observa que para elementos cuyo número atómico es mayor, la sección eficaz incrementa. *Figura tomada de [5].*

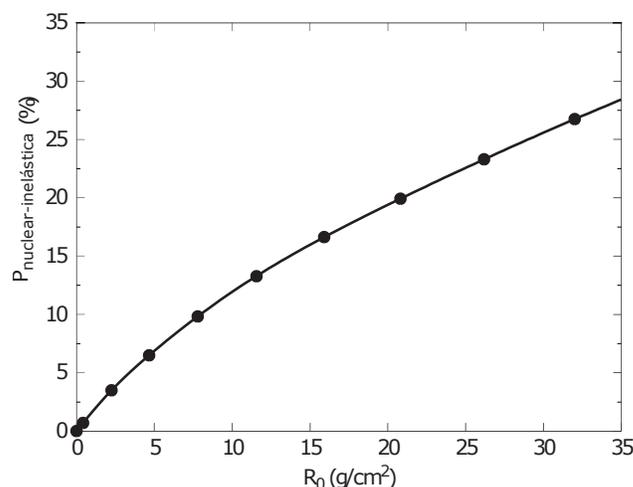


Figura 2-16: Probabilidad de interacción nuclear inelástica vs. alcance para protones en agua: esta gráfica muestra los resultados de Janni [55], en donde, con la energía inicial del protón y su alcance se puede observar a probabilidad de sufrir interacciones nucleares inelásticas; se observa que para energías bajas, donde los alcances son pequeños, esta probabilidad es nula y aumenta al incrementar el alcance. *Figura tomada de [80].*

2.4.3. Recombinación Nuclear: Equilibrio Longitudinal

En la Figura 2-17 se observa, un pico de Bragg medido con un haz de protones vertical mostrando una pequeña zona de build-up en la región de entrada, la cual puede ser explicada de la siguiente forma:

Debido a la baja densidad del aire, un haz de protones que emerge del aire sufre interacciones nucleares, produciendo unas pocas partículas secundarias. Reacciones nucleares inelásticas, incrementan tan pronto el haz entra al agua y le toma aproximadamente de $1\text{ cm} - 2\text{ cm}$ (alcance característico de protones secundarios) en encontrar el equilibrio. Después de que el haz de protones primario adiciona partículas secundarias independientemente de la profundidad, se dice que se ha alcanzado el equilibrio longitudinal [3].

Los primeros en observar el build-up nuclear fueron C.A. Carlsson y G.A. Carlsson [82] en 1977. Observaron un defecto en la dosis absorbida al entrar el haz de protones al agua, está era aproximadamente un 2% mas pequeña de lo que se tenía estimado de acuerdo con la sección eficaz, esta observación aplica para la Figura 2-17 sin encontrar aún una explicación de este defecto [3]. C.A. Carlsson y G.A. Carlsson midieron también el build-up de los electrones, el cual es mas largo y con un equilibrio electrónico estimado a una profundidad mas corta ($\ll 1\text{ mm}$) que para fotones, ya que la probabilidad de interacción mas grande es la electronica [58]. En la terapia con fotones, el build-up de los electrones es útil ya que este ayuda a la optimización de la dosis a piel. Desafortunadamente lo anterior no aplica para la terapia con protones ya que la distancia del build-up es muy pequeña [3].

A diferencia de las interacciones electromagnéticas, las interacciones nucleares son menos conocidas y sus incertidumbres son mas grandes [3]. Varios modelos han sido propuestos para describir las interacciones nucleares inelásticas, por ejemplo: La teoría del núcleo compuesto con un estado de pre-equilibrio de des-excitación, Teoría de la cascada intra-nuclear (INC) con evaporación, Ruptura de Fermi con el decaimiento del equilibrio y la aproximación de múltiples pasos de la mecánica cuántica [80]. En la terapia con iones de carbono, las interacciones nucleares inelásticas son mas importantes que para protones, ya que estas cuentan con el 40% de la energía perdida en la región antes del pico de Bragg para energías altas (400 MeV/u) [83]. La exactitud de los modelos nucleares es muy importante en la terapia, ya que el impacto se ve sobre el paciente. En el caso de los iones de carbono, fragmentos secundarios livianos como ${}^4_2\text{He}$, ${}^6_3\text{Li}$, ${}^1_1\text{H}$ pueden depositar su energía muy por detrás del pico de Bragg inicial, como se ilustra en la Figura 2-18.

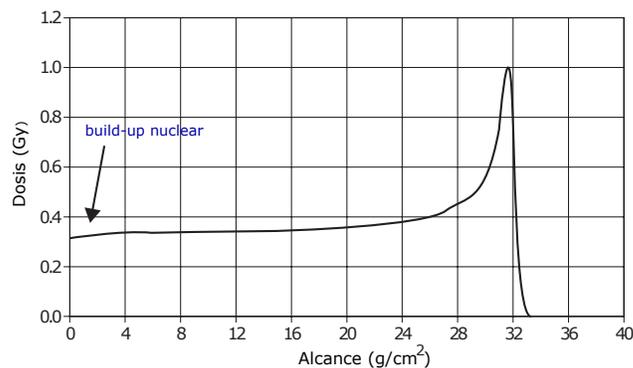


Figura 2-17: Build-up Nuclear en un pico de Bragg (Las reacciones nucleares no-elásticas, incrementan tan pronto el haz entra al agua y le toma aproximadamente de 1cm a 2cm (alcance característico de protones secundarios) en encontrar el equilibrio. *Figura tomada de [3].*

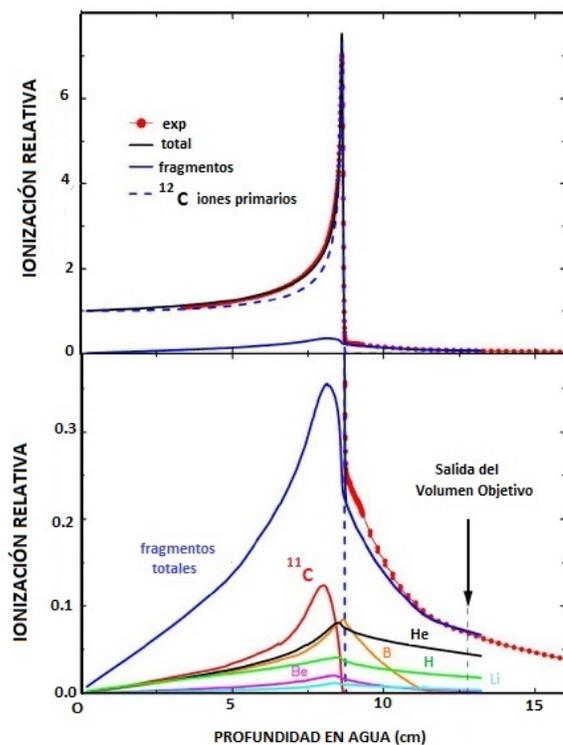


Figura 2-18: Parte superior: Medida del perfil de dosis-profundidad de un haz de iones de ¹²C de 200MeV/u, con una contribución asociada de iones primarios y fragmentos, calculado con PHITS [5]. Parte inferior: Magnificación de la distribución de dosis de diferentes fragmentos. *Figura tomada de [84].*

2.4.4. Pico de Bragg

A medida que las partículas recorren un medio e interactúan con el mismo, poseen la capacidad de transferir o depositar energía en el medio según sea el caso. La curva de dosis con respecto a la profundidad recorrida, también llamada curva de Bragg, muestra partículas como los protones o iones depositando la mayor fracción de su energía hacia el final de su alcance [3]; este pico se llama el Pico de Bragg (BP) y fue descubierto por primera vez por el científico británico William Henry Bragg en 1903 para las partículas alfa [85]. La Figura 2-19 muestra la curva de Bragg para protones y su diferencia en la deposición de dosis a profundidad con respecto a los electrones y fotones. La curva de dosis-profundidad es afectada principalmente por el proceso de ionización, ya que la mayor parte de la dosis se deposita a través de esta interacción [86].

La Pico de Bragg es una característica clave en la terapia de partículas; Al usar protones en lugar de fotones, el tejido sano y las zonas adyacentes al tumor son más protegidas. También permite una mejor conformidad de la dosis y una distribución de dosis más homogénea en el volumen objetivo [3]. Para poder proporcionar un buen cubrimiento de dosis en el volumen objetivo utilizando un haz de protones, la energía del haz debe ser modulada con el fin de obtener un pico Bragg extendido (SOBP). El SOBP se realiza al agregar múltiples Picos de Bragg utilizando diferentes energías, Figura 2-20. A continuación se examina la estructura del BP con mayor detalle, señalando la nomenclatura y los procesos físicos que gobiernan la forma de varias regiones; los procesos físicos han sido descritos con más detalle durante este capítulo. La Figura 2-21 muestra un BP y la identificación de varias sus regiones y varias profundidades características:

- Región de build-up nuclear: se ubica cerca de la superficie del material penetrado donde la dosis absorbida aumenta con la profundidad debido a la acumulación de protones secundarios que son atribuibles a las interacciones nucleares inelásticas inducidas por protones.
- Región sub-pico: comprende desde la superficie del material penetrado hasta la profundidad donde se genera el pico de bragg. Los procesos físicos involucrados aquí son: el poder de frenado, eliminación de algunos protones y liberación de partículas secundarias debido a interacciones nucleares inelásticas, acumulación de deflexiones laterales que conducen a una expansión lateral del haz y a una reducción de la fluencia de protones en el eje central debido a la dispersión múltiple de coulomb (MCS).
- Región de pico: se encuentra donde ocurre el Pico de Bragg en z_{BP} (esta distancia se define a continuación). Los procesos físicos que ocurren en esta ubicación y/o la altura del BP son principalmente: el poder de frenado, fluctuaciones de energía, MCS y reacciones nucleares inelásticas en un grado mucho menor (para campos muy pequeños).

- Región de caída dista: comprende profundidades mayores que la del pico de Bragg, z_{BP} . El ancho de esta región se establece de acuerdo a la práctica. Sin embargo, en muchas situaciones, la región de caída distal termina en una profundidad donde la dosis cae por debajo de un valor umbral, por ejemplo, el 1 % de la dosis en el pico de Bragg, $D_{(z_{BP})}$; en la práctica dosimétrica esta región se ubica entre la profundidad del 80 % de la dosis y el 20 % de la dosis.
- Distal-50 % de profundidad: es la profundidad distal, indicada por z_{d50} , a la cual la dosis absorbida es igual a la mitad de la dosis absorbida en la profundidad máxima de Bragg pristina, o $D_{(z_{BP})}/2$; otras profundidades distales, como por ejemplo, la profundidad distal-90 % (z_{d90}), z_{d50} y z_{d20} se definen de manera similar.
- 80 %-a-20 % de longitud de caída distal: distancia entre las profundidades distal-80 % y distal-20 %, indicada por $l_{d80-d20}$. Otras longitudes de caída distal se definen de manera similar, por ejemplo, la longitud de caída distal del 90 % al 10 % $l_{d90-d10}$.

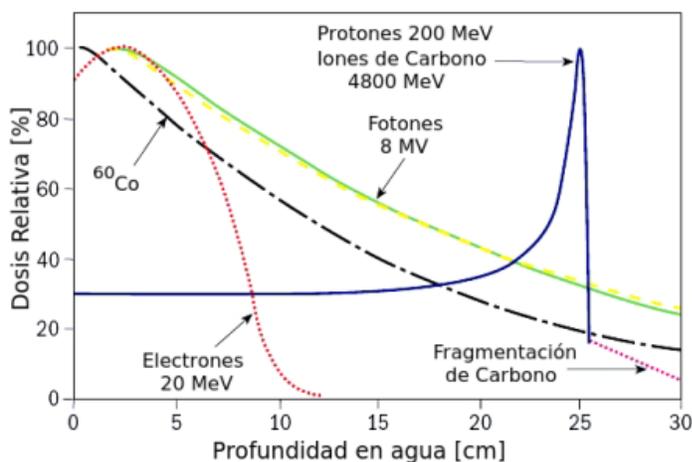


Figura 2-19: Dosis Relativa en Profundidad para Fotones, Electrones y Protones: los fotones y los electrones depositan la mayor parte de la dosis a pocos milímetros de la superficie, mientras que los Protones y los Iones depositan la mayor parte de la dosis en las últimas interacciones. En los Iones de Carbono debido a las altas energías se presentan productos de fragmentación nuclear que depositan dosis después del Pico de Bragg [48]. Figura tomada de [87]

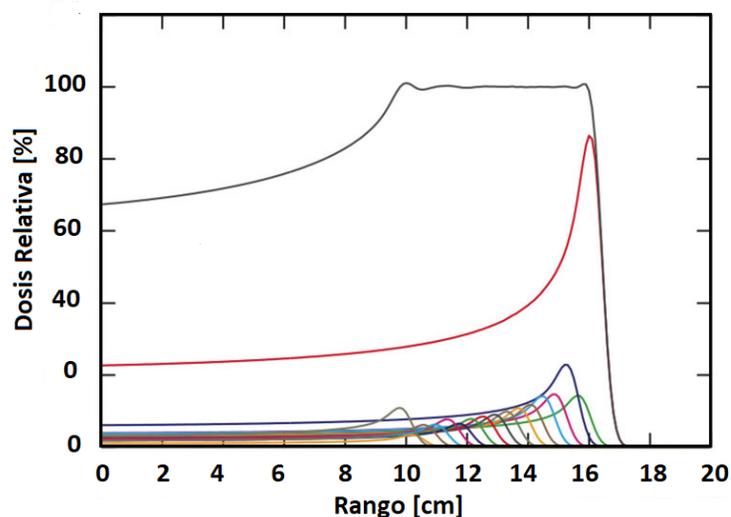


Figura 2-20: Se muestra la dosis relativa en profundidad para un haz de protones modulado a diferentes energías, se obtiene diferentes Picos de Bragg, los cuales son superpuestos para obtener un Pico de Bragg extendido y así permitir un buen cubrimiento de dosis en el volumen objetivo. Figura tomada de [88]

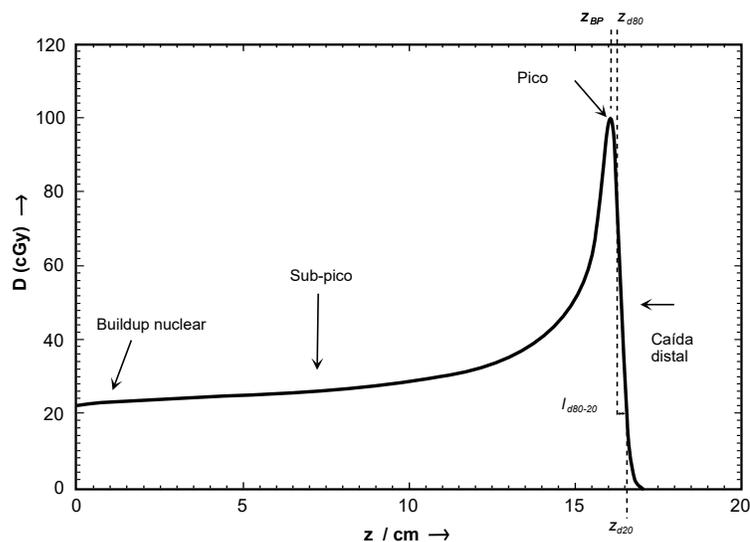


Figura 2-21: Se muestran las regiones de la curva de Bragg: Buil-up nuclear, sub-pico, pico y caída distal. También se observan las profundidades características: distal-50 % (z_{d50}), profundidad donde ocurre el Pico de Bragg z_{BP} , distal-80 % (z_{d80}), distal-20 % (z_{d20}), distancia entre profundidades z_{d80} y z_{d20} ($l_{d80-d20}$) [47]

Para caracterizar los haces de protones, es necesario conocer a profundidad la relación del Pico de Bragg con algunos parámetros. Por ejemplo, la energía del haz de protones tiene una estrecha relación con la profundidad del Pico de Bragg y esta ha sido reportada en diferentes artículos y libros de referencia como el ICRU REPORT 49 para el caso de interacción Protones y Partículas Alfa con Agua [56].

En la práctica es necesario medir el (BP) con gran exactitud para poder diseñar los moduladores de alcance y así crear una expansión del Pico de Bragg (SOBP) [89]. Cada proceso físico afecta el Pico de Bragg (ver Figura 2-22) de acuerdo a los siguientes parámetros:

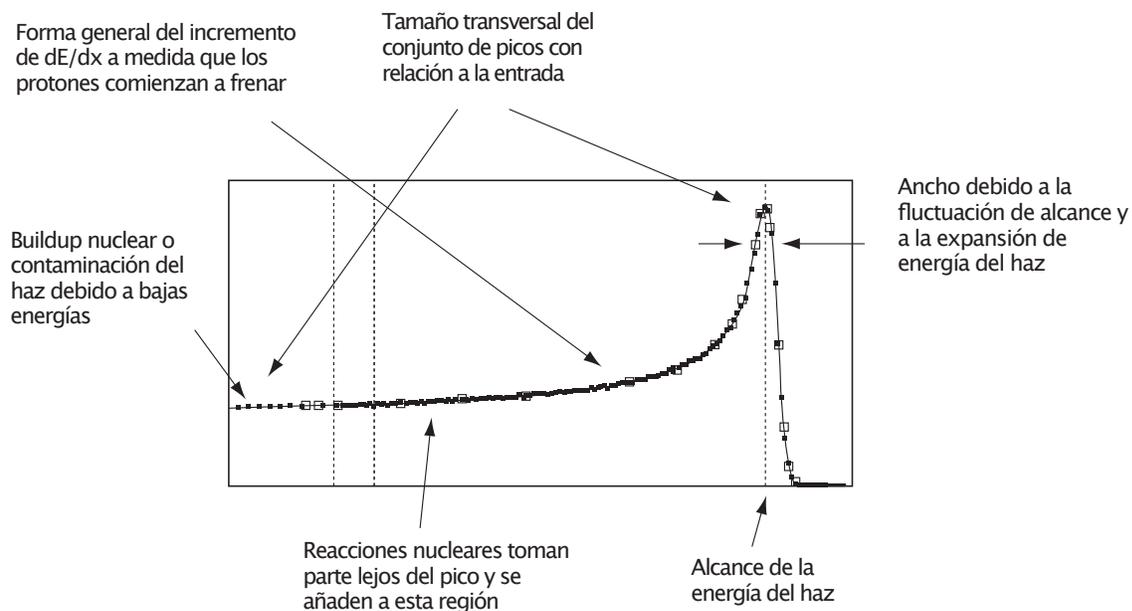


Figura 2-22: Características en el pico de Bragg. *Figura tomada de [3].*

- **Energía del haz:** determina la profundidad del pico de Bragg y como se observó en la Sección 2.2.2, el alcance promedio del proyectil es igual a la profundidad distal -80% (z_{d80}) y no a la profundidad máxima [3].
- **Variación del poder de frenado con el cambio de la energía** el aumento del poder de frenado incrementa directamente con la pérdida de energía cinética de los protones, haciendo que se produzca la elevación del barrido ascendente del pico de Bragg y produciendo así la forma general de este pico. Debido a las fluctuaciones de alcance sección 2.2.5, los protones se detienen en profundidades ligeramente diferentes.

La Figura 2-23 tomada de [89], muestra un conjunto de picos de Bragg medidos para el comisionamiento y aceptación del ciclotrón de la marca IBA del Centro de Terapia de Protones del Noreste en Estados; cada curva es normalizada de modo que su valor de entrada corresponde a la tabulación del poder de frenado másico en agua a una energía incidente. Por lo tanto, las curvas pueden considerarse más o menos como curvas del

poder de frenado en función de la profundidad promedio sobre los protones en cada energía del haz de radiación [89] y se observa en la gráfica que el pico Bragg se ensancha a medida que aumenta la energía.

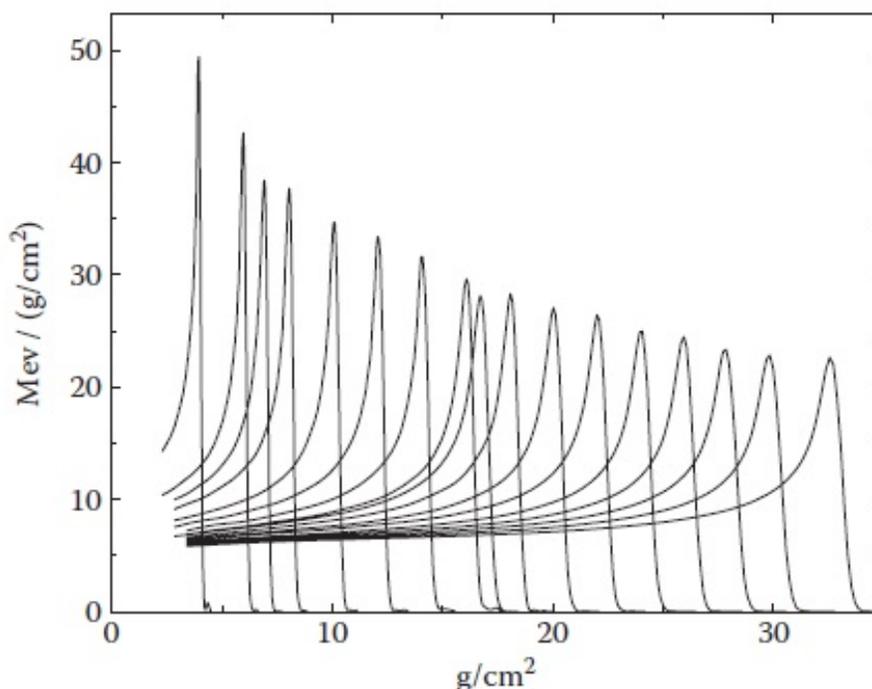


Figura 2-23: Conjunto de medición de picos de Bragg de 69 MeV a 231 MeV: cada curva es normalizada de modo que su valor de entrada corresponde a la tabulación del poder de frenado másico en agua a una energía incidente de los protones en función de la profundidad [89]; se observa en la gráfica que el Pico Bragg se ensancha a medida que aumenta la energía y decrece con el aumento del alcance. *Figura tomada de [3].*

- Fluctuación de alcance y expansión de la energía del haz** el ancho mínimo posible del pico de Bragg depende de la fluctuación de alcance, $\sigma_{RS} = 0.012 \times Rango$. Puede haber una contribución adicional del σ_{beam} de la expansión de la energía del haz. El ancho del pico de Bragg y la distancia de caída depende de la suma cuadrática de las dos. esto se expresa [3]:

$$d_{20} - d_{80} = 1.3 \times (\sigma_{RS}^2 + \sigma_{beam}^2)^{1/2} \quad (2-28)$$

Donde la Ecuación 2-28 viene de las comunicaciones privadas de A.M. Koehler, 1982. En la terapia con protones existen varias facilidades para combinar los picos de Bragg (BP) y así obtener una distribución de dosis planar.

Una de las formas de aplanar la distribución de dosis es por medio de la expansión del haz pasiva de los BP, donde por medio de degradadores, la energía es modulada y por medio de un sistema de escaneo magnético el haz es guiado hasta el paciente, generando la combinación de picos de Bragg con diferentes pesos (energías) y haciendo que se de la expansión de estos diferentes picos [3, 89]. Otra manera de modular la energía es por medio de un acelerador. Una de las cosas que se debe entender es como los picos de Bragg se comparan a diferentes energías ya que la fluctuación de alcance es aproximadamente una fracción constante del alcance y así el ancho del BP decrece con el alcance (ver Figura 2-23) [3].

- Efecto de las interacciones nucleares en el pico de Bragg** los protones al penetrar dentro de algún material sufren interacciones nucleares a medida que van perdiendo su energía cinética a una tasa de $\approx 1.2\%/(g/cm^2)$ [58], donde los protones primarios adquieren una fluencia de protones cargados secundarios de corto alcance (que reciben aproximadamente el 60 % de la energía primaria) y neutros de largo alcance. La energía de los secundarios cargados se deposita muy cerca del punto de interacción. El 40 % restante se deposita lejos del volumen de interés [89]. Por lo anterior las interacciones nucleares afectan bajando el pico de Bragg y aumentando la región de entrada, ver Figura 2-24.

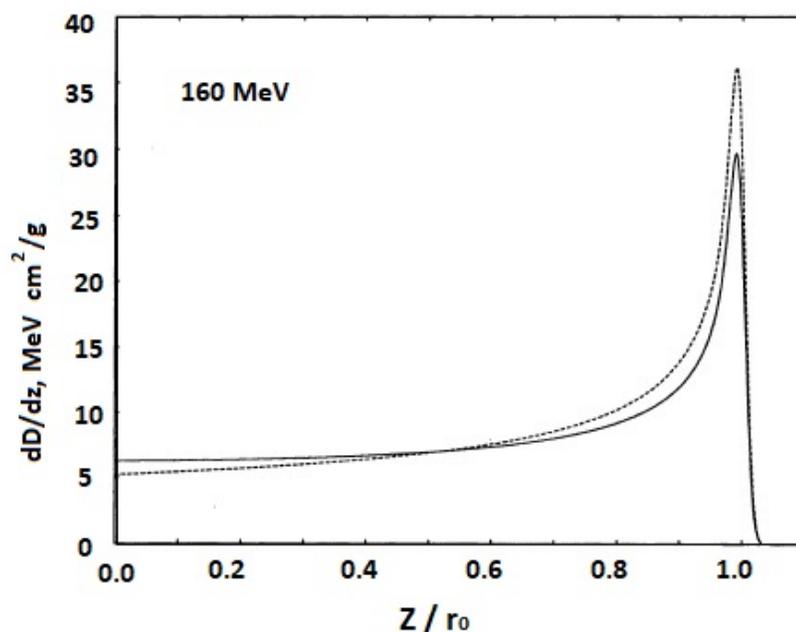


Figura 2-24: Interacciones nucleares en el Pico de Bragg: La línea sólida muestra el Pico de Bragg incluyendo interacciones nucleares, la línea punteada no incluye interacciones nucleares. *Figura tomada de [3].*

- **Tamaño del Haz (Equilibrio Transversal)** el pico de Bragg como cualquier otra distribución de dosis a profundidad, obedece [3]:

$$D = \Phi \times \frac{S}{\rho} \quad (\text{Dosis} = \text{fluencia} \times \text{poder de frenado masico}) \quad (2-29)$$

La formación de un *pencil beam* utilizando un colimador pequeño, permite observar que a medida que el haz penetra en el agua, los protones dispersan los elementos de volumen que se encuentran a lo largo del eje. Sin embargo, no hay pérdida neta debido a que el haz es ancho y un número igual de protones se dispersa en esos elementos de volumen; a esta condición se le llama equilibrio transversal.

El equilibrio transversal se obtiene a todas las profundidades si el radio del haz que entra en el tanque es mucho más grande que el radio final del pencil beam que entra. Si el haz no es ancho, hay una pérdida neta de protones de los elementos de volumen en el eje, que aumenta con la profundidad porque aumenta la dispersión acumulada [3]. En otras palabras, la fluencia sobre el eje central decrece a profundidad; lo cual elimina la tendencia del poder de frenado a incrementar debido a la dispersión múltiple con la profundidad y por lo tanto, la dosis también tiende a disminuir con la profundidad, contrarrestando su tendencia normal a aumentar (se pierde el pico de Bragg) [89].

Por lo anterior el pico de Bragg puede llegar a tener menos pronunciación al trabajar con colimadores más pequeños. Las primeras personas que hablaron sobre esto fueron Preston y Koehler y calcularon este efecto para secciones transversales circulares de haces de protones [90], ver Figura 2-25 donde se muestra la pérdida del pico de Bragg debida al aumento de profundidad para colimadores muy pequeños.

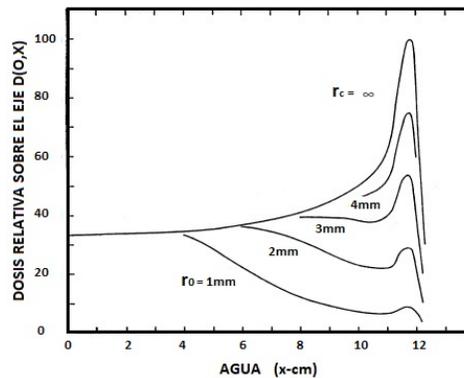


Figura 2-25: Dosis relativa sobre el eje de un haz uniforme de protones circular, con un alcance inicial de 12 cm en agua y con radio r_c del colimador, se puede observar el equilibrio transversal con el uso de colimadores grandes y la pérdida del Pico de Bragg debida al aumento de profundidad para colimadores muy pequeños. La curva para $r_c = \infty$ es experimental; y las otras son calculadas. *Figura tomada de [3, 90].*

2.5. Determinación de la dosis terapéutica absorbida

Al igual que cualquier otra modalidad de tratamiento utilizada en radioterapia, es importante en la terapia con protones la realización de una dosimetría reproducible y exacta, con el fin de administrar correctamente la dosis prescrita por los médicos. El procedimiento para determinar la dosis absorbida en los campos de tratamiento de pacientes de cualquier instalación de terapia de protones debe ser coherente con los estándares nacionales e internacionales establecidos mediante comparaciones significativas de resultados de tratamiento.

2.5.1. Dosimetría en condiciones de referencia

La dosimetría en condiciones de referencia comprende la medición de la dosis absorbida en clínica, la cual está relacionada con la dosis absorbida en un laboratorio de estándares primario o secundario. Este enfoque garantiza que la dosimetría de referencia en clínica sea precisa y uniforme en todas las instituciones participantes. Por lo general, la dosimetría de referencia se establece calibrando primero el dosímetro de una clínica en un laboratorio estándar y luego “transfiriendo” la calibración a los haces de tratamiento. Para minimizar los errores sistemáticos introducidos por este proceso de “transferencia”, ambas irradiaciones se realizan con el mismo dosímetro y bajo “condiciones de referencia” idénticas (o muy similares). Por lo tanto, las condiciones de referencia deben ser reproducibles y clínicamente relevantes. Debido a que los laboratorios de calibración nacionales o internacionales aún no producen haces de calibración de protones de relevancia para la terapia de protones, se han desarrollado métodos alternativos para la dosimetría de referencia de protones.

Durante mucho tiempo, los campos de referencia para calibrar dosímetros de protones se caracterizaron utilizando la copa Faraday para medir la fluencia de protones en aire [91]. Actualmente, la mayoría de las instituciones de protonterapia implementan la dosimetría de protones de referencia utilizando cámaras de ionización para medir la dosis absorbida en el agua, donde se calibra la cámara de ionización utilizando condiciones de referencia para la terapia de fotones (campos de radiación de ^{60}Co , ampliamente disponibles en los laboratorios de calibración) y se aplica un factor de corrección que corrige las diferencias en la respuesta de la cámara a los haces de ^{60}Co y protones; cuando lo anterior se implementa adecuadamente, las técnicas coinciden dentro de las incertidumbres [92].

Varios organismos han publicado protocolos de dosimetría para protones, como la Asociación Americana de Físicos Médicos (AAPM) [93], el Grupo Europeo de Dosimetría de Partículas Pesadas en Clínica (ECHED) [94, 95], la Comisión Internacional de Unidades y medidas de radiación (ICRU) [50], y el Organismo Internacional de Energía Atómica (IAEA) [96]. En la publicación de Vatnitsky [97] se muestra la intercomparación de la dosimetría de protones basada en el protocolo del ICRU 59 [50] y reporta que la dosis absorbida en agua

puede ser administrada dentro del 3 %.

2.5.1.1. Métodos para la dosimetría de referencia en haces de protones

■ Copa de Faraday:

Las medidas realizadas por la Copa Faraday (CF) se basan en la determinación de la fluencia de los protones. Para obtener la máxima eficiencia, el diseño de la CF es un factor muy importante, algunos de los diseños mas utilizados se pueden encontrar en la literatura [91]. La estimación de la eficiencia de la CF debe verificarse mediante una comparación directa con un calorímetro (dosímetro de referencia principal) o mediante una intercomparación con una CF (con una calibración calorimétrica) en otro instituto, utilizando un haz de protones comparable. También se debe tener cuidado con las características del haz, es decir, el haz debe ser lo más monoenergético posible y se debe evitar las contribuciones de protones dispersos de baja energía mediante el uso de colimadores apropiados. [91]. Principalmente, la CF mide el número de partículas, calculando la fluencia de partículas a partir de N número de protones contados en la CF, para esto también se requiere un conocimiento preciso del área A del haz. La dosis generada por un haz de protones en la posición de calibración de un medio viene dada por:

$$D_{med} = \frac{N}{A} \cdot \left(\frac{S}{\rho} \right)_{med} \cdot 1.602 \times 10^{-10} \quad (2-30)$$

Donde N es el número de protones determinados en la CF, A es el área efectiva del haz en la posición de calibración en cm^2 , $(S/\rho)_{med}$ es el poder de frenado para el medio con una energía de protones incidente y 1.602×10^{-10} es el factor de conversión de MeVg a JKg^{-1} .

■ Calorímetro:

Un calorímetro es un instrumento mediante el cual se puede realizar una medición de la dosis absorbida. En este método la temperatura aumenta debido a la energía de radiación absorbida por el medio m ; así la dosis absorbida por el medio D_{med} , de un haz de partículas ionizante, puede ser determinado por calorimetría de la siguiente manera:

$$D_{med} = c_{med} \cdot \Delta T \quad [J/Kg \text{ o } Gy] \quad (2-31)$$

Donde c_{med} es el calor específico ($Jkg^{-1}K$) del medio y ΔT es el aumento de la temperatura causada por la irradiación.

La condición para que la ecuación 2-31 sea valida, se basa en que toda la energía de radiación absorbida en el material de referencia del calorímetro se convierte en calor,

de modo que la energía absorbida se puede medir directamente como un cambio de temperatura. Al no cumplirse la condición anterior, la ecuación 2-31 se debe incluir un factor de corrección que represente esa parte de la energía absorbida por el material irradiado que no es convertida en calor. Los materiales que presentan este efecto se denominan materiales que tienen un “defecto de calor” (k_h) [98]. Para estos materiales, la ecuación 2-31 debe cambiarse a:

$$D_{med} = c_{med} \Delta T \left(\frac{1}{1 - k_h} \right) \quad [J/Kg \text{ o } Gy] \quad (2-32)$$

El “defecto de calor” de un material puede ser positivo o negativo y se define como:

$$k_h = (E_a - E_h) / E_a \quad (2-33)$$

donde E_a es la energía total impartida por la radiación al material y E_h es la energía que aparece como calor en el material irradiado [98].

En radioterapia, el material en el que debe conocerse la dosis absorbida es el tejido humano. El agua es muy similar al tejido en cuanto a la absorción de radiación y las características de dispersión. Luego se recomienda esta como material para la dosimetría en condiciones de referencia. Si se elige la calorimetría como el método absoluto para establecer un estándar primario de dosis absorbida, el medio calorimétrico ideal es el agua.

■ Cámara de Ionización:

Para las aplicaciones que involucran campos pequeños ($\leq 10cm^2$) se recomienda el uso de cámaras de ionización cilíndricas pequeñas ($\leq 0.1cm^3$), mientras que para aplicaciones con campos grandes, se pueden usar cámaras de ionización cilíndricas con volúmenes más grandes ($0.1 - 1cm^3$). Para la determinación de la dosis absorbida en condiciones de referencia, utilizando cámaras de ionización se han creado varios protocolos, este trabajo se enfoca en el IAEA TRS-398 [96]; este documento es el código de práctica para la dosimetría de todos los tipos de haces en radioterapia externos, excepto para haces de neutrones, basados en factores de calibración de dosis absorbida. La siguiente sección analiza una visión general de las recomendaciones del código de práctica más reciente, es decir, el IAEA TRS-398 [96].

2.5.2. Código de práctica: IAEA TRS-398

El código de práctica TRS-398 [96] del IAEA es un documento de consenso internacional que emite recomendaciones para la determinación de la dosis absorbida en agua en haces de radioterapia externos. Esta sección cubre todos los puntos relevantes para los haces de protones clínicos, es decir, el formalismo basado en estándares de dosis absorbida en agua, en índice de calidad de los haces de protones y las condiciones de referencia para la determinación de la dosis absorbida en agua en haces de protones.

2.5.2.1. Índice de calidad del haz

En el momento que se realizó la publicación del IAEA TRS-398 [96], la gran mayoría de los tratamientos de protonterapia se administraron con haces de protones modulados, que generan el Pico de Bragg extendido (SOBP), Figura 2-26(b). Como se menciona en secciones anteriores, el pico de Bragg extendido es la superposición de haces de protones monoenergéticos de diferentes energías que crean una región de dosis uniforme en profundidad. El índice de calidad del haz para haces de protones es el llamado alcance residual, R_{res} en (g/cm^2), Figura 2-26(b). En la profundidad de medición z , el alcance residual se define como:

$$R_{res} = R_p - z \quad (2-34)$$

Donde z es la profundidad de medida y R_p es el alcance práctico (ambos expresados en g/cm^2), que se define [50] como la profundidad en la que la dosis absorbida más allá del pico de Bragg, o del SOBP, cae al 10% de su valor máximo Figura 2-26(b). En el caso de los protones la calidad Q no es única para un haz en particular sino que también viene determinada por la profundidad de referencia z_{ref} elegida para la medida.

El alcance residual, R_{res} , se puede deducir de una distribución de dosis en profundidad medida de acuerdo con las condiciones dadas en la Tabla 2-5. Para la medida de la distribución de dosis en profundidad en el eje central, el detector preferido es una cámara de ionización plano-paralela [96].

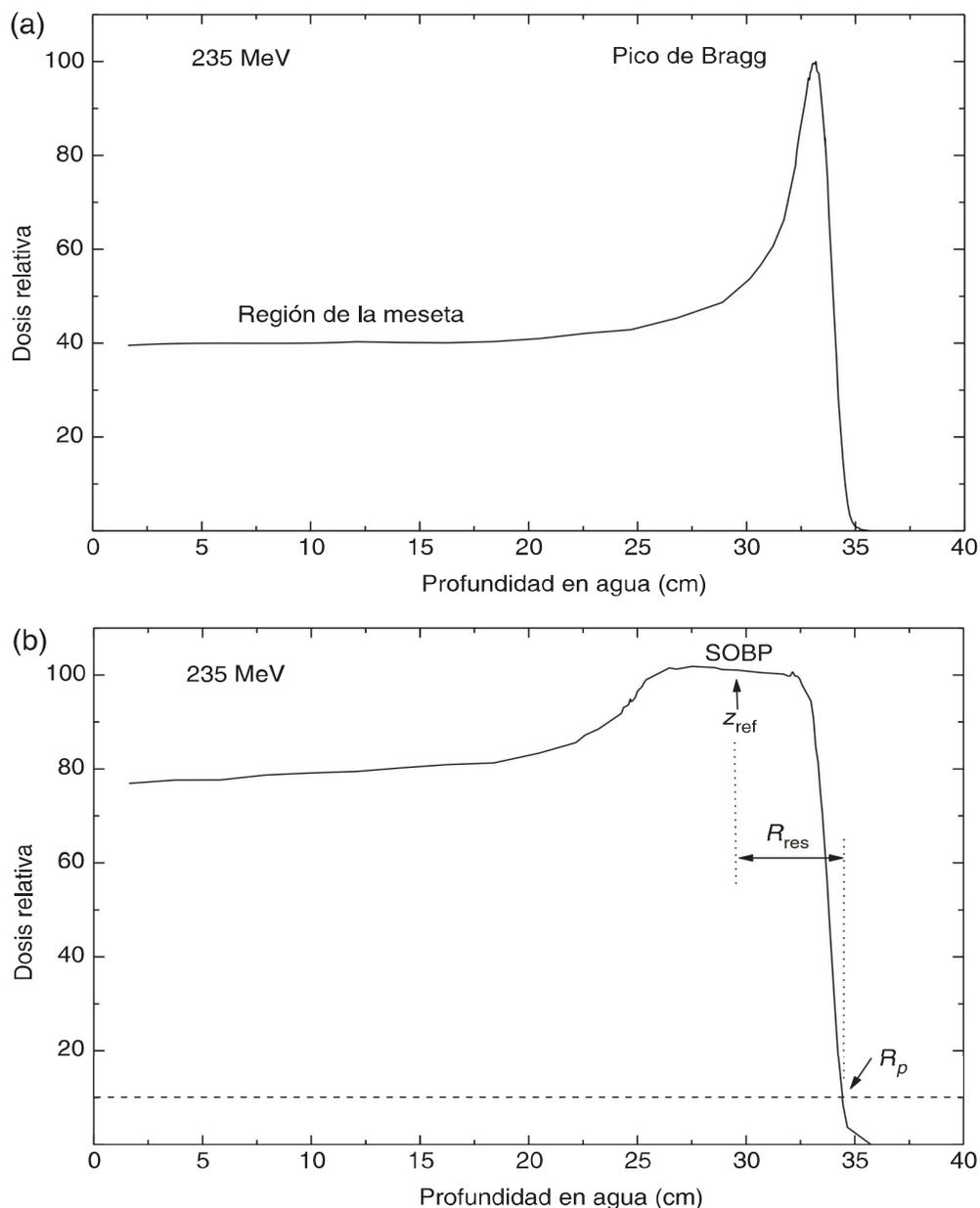


Figura 2-26: (a) Distribución de porcentajes de dosis en profundidad para un haz de protones de 235 MeV, ilustrando la región de la meseta y el pico de Bragg; (b) distribución de porcentajes de dosis en profundidad para un haz de protones modulado. En la figura se indican la profundidad de referencia z_{ref} (a la mitad del SOBP), el alcance residual R_{res} en z_{ref} , usado para identificar la calidad del haz, y el alcance práctico R_p . *Figura tomada de [96].*

Magnitud de influencia	Valor o características de referencia
Material del maniquí	Agua
Tipo de cámara	Cilíndrica o plano-paralela
Punto de referencia de la cámara	Para cámaras plano-paralelas, en la superficie interna de la ventana, en el centro de la misma. Para cámaras cilíndricas, en el eje central, en el centro del volumen de la cavidad
Posición del punto de referencia de la cámara	Para cámaras plano-paralelas y cilíndricas, en el punto de interés
Distancia Fuente-Superficie (SSD)	Distancia de tratamiento clínico
Tamaño del campo en la superficie del maniquí	10 cm × 10 cm Para aplicaciones con campos pequeños (como, tratamientos oculares), 10 cm × 10 cm o el mayor campo clínicamente disponible

Tabla 2-5: Condiciones de referencia para la determinación de la calidad del haz de protones R_{res} . Tabla tomada de [96].

2.5.2.2. Determinación de la dosis absorbida en condiciones de referencia

La dosis absorbida en agua, en la profundidad de referencia z_{ref} , de un haz de protones de calidad Q y en ausencia de la cámara, viene dada por:

$$D_{w,Q} = M_Q N_{D,w,Q_0} k_{Q,Q_0} \quad (2-35)$$

Donde M_Q es la lectura del dosímetro con el punto de referencia de la cámara colocado en z_{ref} de acuerdo con las condiciones de referencia dadas en la Tabla 2-6, y corregida por todas las cantidades de influencia (excepto la calidad del haz). N_{D,w,Q_0} es el factor de calibración del dosímetro en términos de dosis absorbida en agua, en la calidad de referencia Q_0 , y k_{Q,Q_0} es un factor específico de la cámara que corrige por las diferencias entre la calidad Q_0 del haz de referencia y la calidad Q que se está utilizando.

La determinación de la dosis absorbida en agua de una calidad de haz encontrada por el usuario Q , con una cámara de ionización calibrada en una calidad de haz de referencia Q_0 que podría ser diferente de la calidad del haz encontrada por el usuario, se denomina comúnmente *dosimetría de referencia*. Para la determinación de la dosis absorbida en agua en haces de protones son necesarias las condiciones de referencia dadas en la Tabla 2-6.

Como se mencionó anteriormente, el factor de corrección de la calidad del haz, k_{Q,Q_0} , corrige la diferencia de la respuesta de la cámara de ionización en la calidad del haz del

usuario Q y la calidad del haz de calibración de la cámara Q_0 . Por lo tanto, k_{Q,Q_0} , se define como el cociente entre los factores de calibración de la cámara de ionización, en términos de dosis absorbida en agua, en las calidades Q y Q_0 :

$$k_{Q,Q_0} = \frac{N_{D,w,Q}}{N_{D,w,Q_0}} = \frac{D_{w,Q}/M_Q}{D_{w,Q_0}/M_{Q_0}} \quad (2-36)$$

Idealmente, los valores de k_{Q,Q_0} , deberían obtenerse por medida directa de la dosis absorbida en las calidades Q y Q_0 , véase la Ecuación 2-36, cada una medida en las condiciones de referencia para la cámara de ionización del usuario utilizada para la dosimetría de protones. Sin embargo, actualmente no se dispone de patrones primarios de dosis absorbida en agua para haces de protones. Como los laboratorios primarios de calibración dosimétrica tienen un acceso muy limitado a los haces de protones, la calidad del haz de referencia sigue siendo de radiación gamma del ^{60}Co y los valores para k_{Q,Q_0} tabulados en código TRS-398 [96] para protones, se obtienen por cálculo en lugar de experimentalmente, lo que introduce incertidumbres adicionales en la referencia dosimetría con protones. La Figura 2-27 muestra los valores calculados por [96] de k_Q en función del índice de calidad del haz R_{res} para algunos tipos usuales de cámaras de ionización cilíndricas y plano-paralelas.

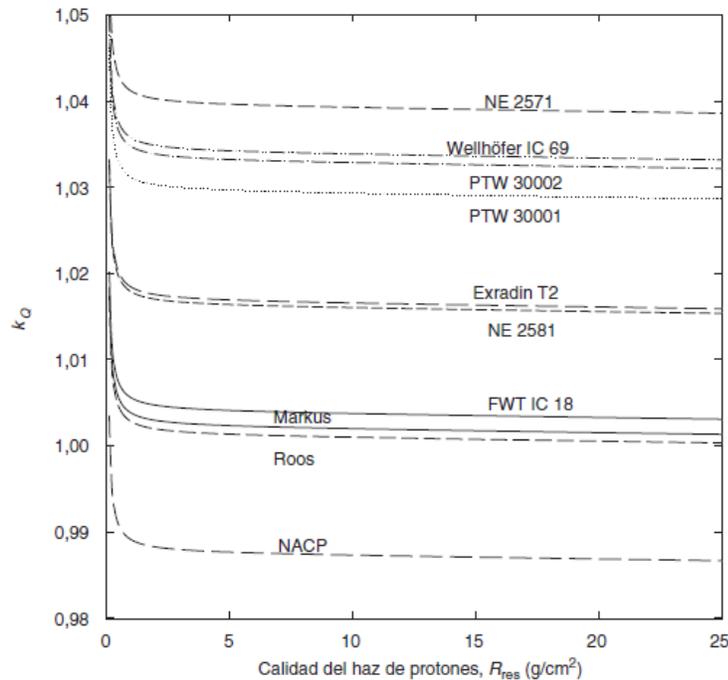


Figura 2-27: Valores calculados de k_Q para varias cámaras de ionización cilíndricas y plano-paralelas usadas normalmente para la dosimetría de referencia, en función de la calidad del haz de protones $Q(R_{res})$. *Figura tomada de [96].*

Magnitud de influencia	Valor o características de referencia
Material del maniquí	Agua
Tipo de cámara	Para $R_{res} > 0.5g/cm^2$, cilíndricas y plano-paralelas; para $R_{res} < 0.5g/cm^2$ plano-paralela
Medida de la profundidad z_{ref}	En la mitad del SOBP (La profundidad de referencia puede elegirse en la “región de la meseta” (Figura 2-26a), en una profundidad de $3 g/cm^2$, para aplicaciones clínicas con un haz monoenergético de protones.
Punto de referencia de la cámara	Para cámaras plano-paralelas, en la superficie interna de la ventana, en el centro de la misma. Para cámaras cilíndricas, en el eje central, en el centro del volumen de la cavidad
Posición del punto de referencia de la cámara	Para cámaras plano-paralelas y cilíndricas, en el punto de profundidad de la medida z_{ref}
Distancia Fuente-Superficie (SSD)	Distancia de tratamiento clínico
Tamaño del campo en la superficie del maniquí	10 cm \times 10 cm Para aplicaciones con campos pequeños (como, tratamientos oculares), 10 cm \times 10 cm o el mayor campo clínicamente disponible

Tabla 2-6: Condiciones de referencia para la determinación de la dosis absorbida en agua en haces de protones. *Tabla tomada de [96].*

2.5.3. Dosimetría de paciente específico

La determinación de la dosis absorbida por unidad monitor para cada paciente y campo de tratamiento, indicada por $\left(\frac{D}{UM}\right)$, se fundamenta en la dosimetría realizada bajo condiciones de referencia. Como se mencionó anteriormente, la dosimetría de referencia se realiza en condiciones simples y reproducibles. En contraste, la dosimetría en un paciente debe tener en cuenta la complejidad total de la anatomía del paciente, por ejemplo, formas irregulares de superficie, composición elemental heterogénea y densidad de masa, tamaño y forma del campo de tratamiento. Estas complejidades adicionales requieren un marco conceptual y técnicas de medición para realizar determinaciones rutinarias de $\left(\frac{D}{UM}\right)$ para los campos de tratamiento del paciente.

Durante mucho tiempo, para la técnica de entrega del haz de dispersión pasiva (ver Sección 3.2.1), los valores $\left(\frac{D}{UM}\right)$ se median a profundidad utilizando un tanque de agua y dejando el compensador de alcance presente; sin embargo, un estudio realizado por Fontenot-2007 [99], se midieron los valores $\left(\frac{D}{UM}\right)$ sin compensador de alcance presente, proporcionando resultados

más confiables, ya que el uso de este compensador aumentó el gradiente de dosis cerca del punto de calibración, causando un incremento en la incertidumbre de los valores $\left(\frac{D}{UM}\right)$. No se sabe si este hallazgo es válido para casos especiales, por ejemplo, haces de tratamiento de diámetro pequeño; por esta razón, en muchas situaciones prácticas, es conveniente o necesario predecir la dosis en un paciente basándose en la dosis encontrada bajo condiciones de referencia. Debido a que un enfoque teórico exacto no es posible, se han utilizado métodos aproximados, como cálculos numéricos, mediciones o una combinación de estos; un ejemplo de esto es el estudio realizado por Newhauser-2015 [100], donde se expone el siguiente método para calcular la dosis de protones en un paciente $\left(\frac{D}{UM}\right)_p$:

1. Se define $\left(\frac{D}{UM}\right)$ en un tanque de agua bajo condiciones de referencia (ver Figura 2-28a) y su resultado se denota como:

$$\left(\frac{D}{UM}\right)_w^{ref} \equiv 1 \text{ cGy/UM}$$

2. Se define el valor $\left(\frac{D}{UM}\right)$ en un tanque de agua como en el punto anterior, excepto que los parámetros del haz de protones se tomaron de un campo de tratamiento (ver Figura 2-28b), como:

$$\left(\frac{D}{UM}\right)_w = \left(\frac{D}{UM}\right)_w^{ref} \cdot F_{w,ref} \quad (2-37)$$

Donde $F_{w,ref}$ es un factor de conversión que tiene en cuenta las diferencias entre los valores de $\left(\frac{D}{UM}\right)$ en la condición de referencia y la condición específica del campo de tratamiento en el agua. $F_{w,ref}$ se define como:

$$F_{w,ref} = F_{OF} \cdot F_{RS} \cdot F_{SOBP} \cdot F_{InvSq} \cdot F_{FS} \cdot F_{ColS} \quad (2-38)$$

Donde:

- F_{OF} corrige los cambios en la salida del haz que resultan de las diferencias en el espectro de energía del haz de protones en relación con la condición de referencia; Estos cambios se deben a diferencias en las propiedades del haz que se inyecta en el cabezal de tratamiento y la dispersión y absorción que se generan en la rueda moduladora de alcance ⁵.
- F_{RS} corrige los cambios en la salida del haz debido al cambio del alcance.
- F_{SOBP} corrige los cambios en la salida del haz debido a las diferencias en el SOBP con relación al campo de referencia.
- F_{InvSq} corrige los cambios en la salida del haz que resultan de diferencias en la divergencia del haz en relación con la condición de referencia; Los cambios en la divergencia del haz se producen cuando hay cambios en la distancia desde la fuente hasta el punto de medición específico del campo o el punto de calibración.

⁵La definición de la rueda moduladora de alcance encuentra en la Sección 3.2.1

- F_{FS} corrige los cambios en la salida del haz por diferencias en la fluencia de protones debido a cambios en el tamaño del campo no colimado (es decir, la cantidad de dispersión del haz lateral)
 - F_{ColS} corrige cambios en la salida del haz, debido a las diferencias en la dispersión desde la abertura de referencia (10 cm x 10 cm) a la abertura específica del paciente.
3. Por ultimo se define $\left(\frac{D}{UM}\right)$ en el paciente como (ver Figura 2-28c):

$$\left(\frac{D}{UM}\right)_p = \left(\frac{D}{UM}\right)_w \cdot F_{p,w} \quad (2-39)$$

Donde, $F_{p,w}$ es un factor de conversión que tiene en cuenta las diferencias en los valores de $\left(\frac{D}{UM}\right)$ entre la condición de calibración específica del campo en agua y la condición de tratamiento específica del paciente en el tejido, se define como:

$$F_{p,w} = F_{MS} \cdot F_{CPS} \quad (2-40)$$

F_{MS} corrige el efecto de las diferencias en el poder de frenado másico de los protones en el tejido en relación con el del agua. Se puede determinar mediante simulaciones Monte Carlo o cálculos analíticos [101, 102]. F_{CPS} , es el factor de dispersión del compensador de alcance (CA) ⁶ y del paciente; corrige los cambios en la salida del haz, debido a las diferencias en la dispersión y la atenuación dentro del paciente y en el CA en relación con el tanque de agua sin usar CA; el trabajo de Newhauser-2015 [100] se enfoca en la determinación del factor F_{CPS} por medio de dos métodos utilizando el sistema de planeación del tratamiento (TPS)

En la técnica de barrido activo del haz (ver Sección 3.2.5), es importante calibrar el haz individual, ya que las aberturas de colimación específicas para el paciente o los compensadores de alcance no se usan durante la trayectoria del haz. Para esto, el número de protones por UM para cada energía del haz se calibra mediante mediciones en la copa Faraday o simulaciones de Monte Carlo. Luego, se puede usar un modelo físico o simulación de Monte Carlo para calcular la dosis absoluta normalizada para el número de protones incidentes [103].

⁶La definición de compensador de alcance se encuentra en la Sección 3.2.1

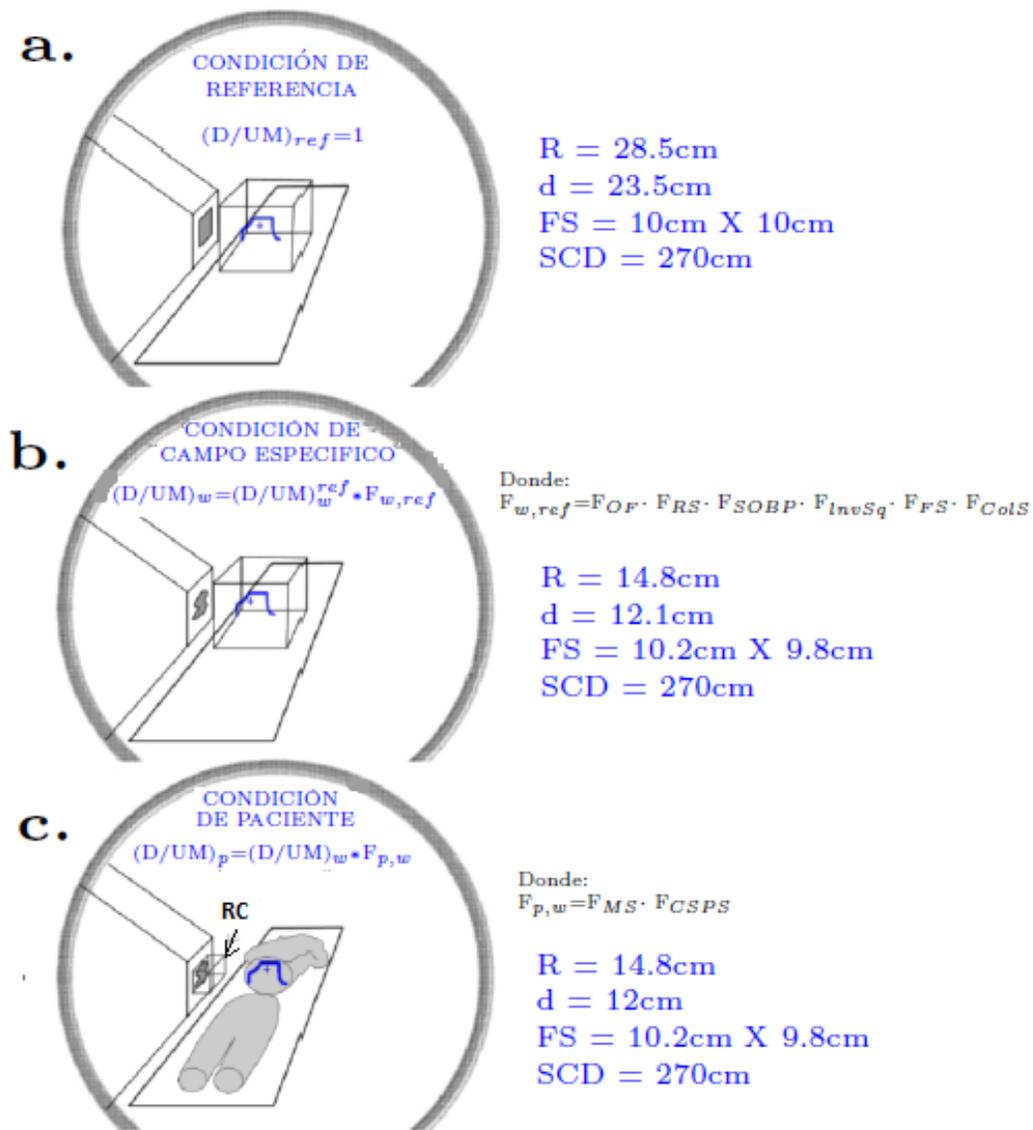


Figura 2-28: Diagrama esquemático para el formalismo de medición en las condiciones de referencia (a), específicas del campo de tratamiento (b) y del paciente (c). Los parámetros que describen estas condiciones son: el alcance del haz, R ; la profundidad hasta el punto de calibración, d ; tamaño de campo, FS ; y la distancia del origen a punto de calibración, SCD , que es isocentro para los campos. En (c) “RC” especifica el compensador de alcance específico del campo. *Figura tomada de [100].*

3 Entrega del haz de radiación

Los sistemas de terapia con protones, generalmente son ensamblados en instalaciones especialmente construidas, con un tamaño que cumpla los requerimientos necesarios para brindar este tipo de tratamientos.

Las instalaciones para protonterapia se diseñan por módulos, de acuerdo al sistema de entrega del haz de radiación utilizado (ver Figura 3-1). Los módulos son: aceleración, ajuste de energía del haz, sistema de transporte del haz, gantry e inyector. Usualmente es sencillo distinguir los módulos ya que surgen de acuerdo al proceso de entrega del haz de radiación.

En este capítulo se explicarán las diferentes técnicas de entrega del haz de radiación que actualmente se encuentran aplicadas en los diferentes sistemas de planeación; así como la comparación entre las ventajas y desventajas de cada una de estas técnicas.

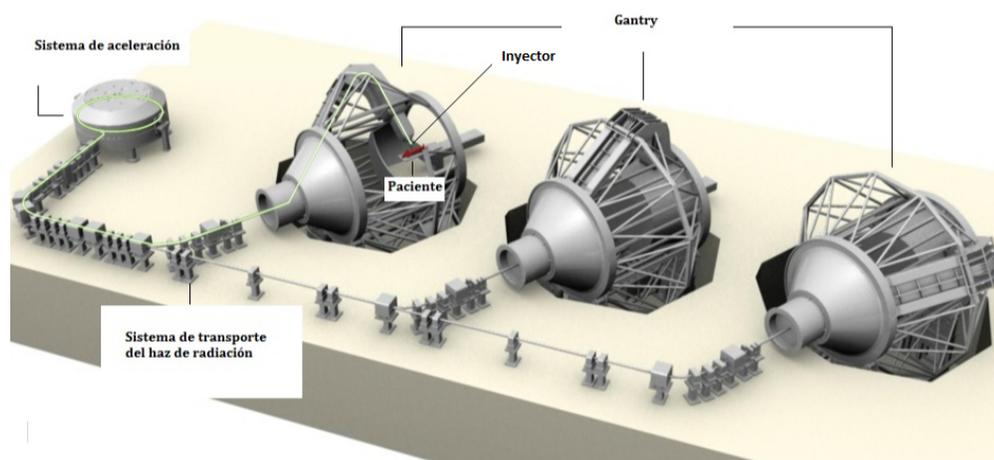


Figura 3-1: Instituto de terapia con protones de la Universidad de Florida. *Figura tomada de [104].*

3.1. Producción y transporte del haz

Lo primero que se debe tener en cuenta para poder generar un haz de protones, es la obtención de la fuente de estas partículas, ya que una vez obtenidas son aceleradas a energías suficientes para brindar el tratamiento. Esto se puede hacer usando hidrógeno como producto de partida (H_2) y separando el electrón del hidrógeno de su protón usando un campo eléctrico. Una vez obtenidos los protones, se aceleran hasta que la energía del protón sea suficiente para alcanzar el borde distal del tumor.

Para uso terapéutico, la energía máxima necesaria del haz de protones debe ser de al menos 250MeV . Para lograr esta energía, en los aceleradores de partículas se someten los protones a un campo eléctrico; también se emplea un campo magnético para dirigir las partículas. La terapia de protones requiere aceleradores de partículas cíclicos, llamados así porque hacen pasar las partículas a través del campo eléctrico repetidas veces hasta alcanzar la energía suficiente para el uso clínico.

Es importante controlar la energía del haz en un amplio rango de valores, con el fin de obtener modificaciones en la distribución de dosis con respecto a la profundidad de manera rápida. Para que se produzca en un volumen de 1000cm^3 una tasa de dosis amplia (Gy/min) es necesario que la intensidad del haz sea de alrededor 10^{10} partículas por segundo [105].

Actualmente los dos dispositivos más utilizados para la aceleración de protones son el *ciclotrón* y el *sincrotrón*, los cuales son descritos a continuación.

3.1.1. Ciclotrón

En el ciclotrón los protones se crean por una fuente interna de iones de gas de H_2 , ubicada en su centro (ver Figura 3-2), esto consiste en un cátodo superior e inferior y un tubo hueco en el medio; electrones libres atrapados en el tubo ubicado en la mitad de las “Dees”, ionizan el gas creando un plasma y haciendo que los protones puedan salir del tubo a través de una rendija estrecha empujados hacia el primer electrodo del ciclotrón [106]; la Figura 3-3 muestra imágenes externas e internas de un ciclotrón.

Dado que el haz de protones es producido con una energía fija y que en muchos casos las energías necesarias clínicamente son menores, existe en la salida del ciclotrón un sistema de selección de energía (ESS); el ESS disminuye la energía del haz utilizando cuñas de carbón de diferentes espesores asociados a hendiduras de divergencia [5]. Las cuñas de carbón permiten la disminución de la energía del haz de protones de 250MeV hasta 70MeV , mientras que las hendiduras asociadas mantienen la dispersión de la energía del haz y su divergencia.[5]. El haz es transportado a las habitaciones de tratamiento gracias a un sistema de transporte del haz compuesto por una serie de dipolos y cuadrupolos magnéticos cuya tarea es guiar y enfocar el haz de protones. Un resumen del sistema es mostrado en la Figura 3-4.

Los componentes principales de un ciclotrón típico en protonterapia son los siguientes:

- Un sistema de radiofrecuencia (RF), que proporciona fuertes campos eléctricos mediante los cuales los protones son acelerados.
- Un imán fuerte que confina las trayectorias de las partículas en una órbita en forma de espiral, para que puedan ser aceleradas repetidamente por el voltaje de RF
- Una fuente de protones en el centro del ciclotrón, en la cual se ioniza el gas hidrógeno y del cual se extraen los protones.
- Un sistema de extracción que guía las partículas que han alcanzado su máxima energía fuera del ciclotrón en un sistema de transporte del haz.

El sistema de RF consta generalmente de dos o cuatro electrodos (debido a su forma en los primeros ciclotrones construidos, a menudo llamados “Dees”) que están conectados a un generador de RF, que conduce un voltaje oscilante entre 30 y 100 kV con una frecuencia fija entre 50MHz - 100MHz. Cada “Dee” consiste en un par de placas de cobre una encima de la otra con unos pocos centímetros en el medio. Las placas superior e inferior están conectadas entre sí cerca del centro del ciclotrón y cerca del radio exterior del ciclotrón.

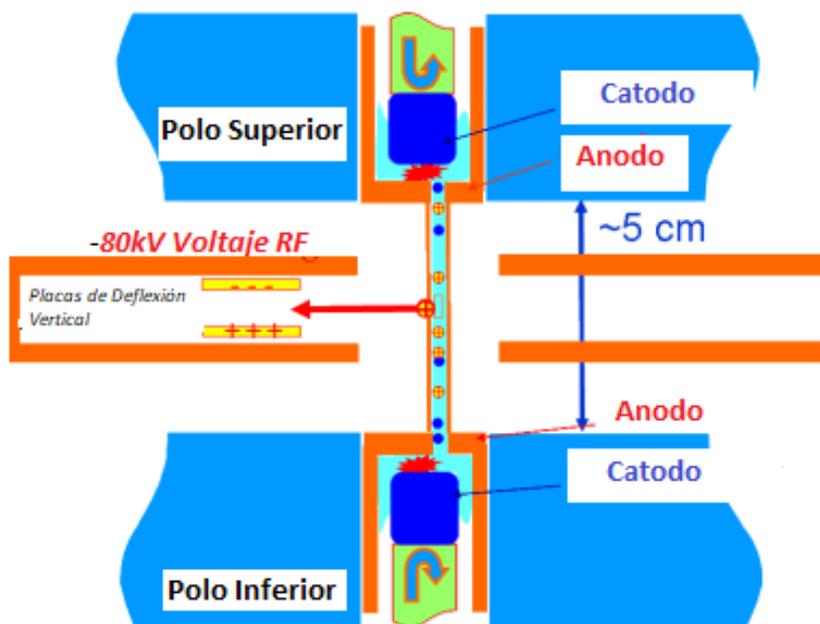


Figura 3-2: Esquema de una fuente interna de protones en el centro de un ciclotrón. *Figura tomada de [106].*

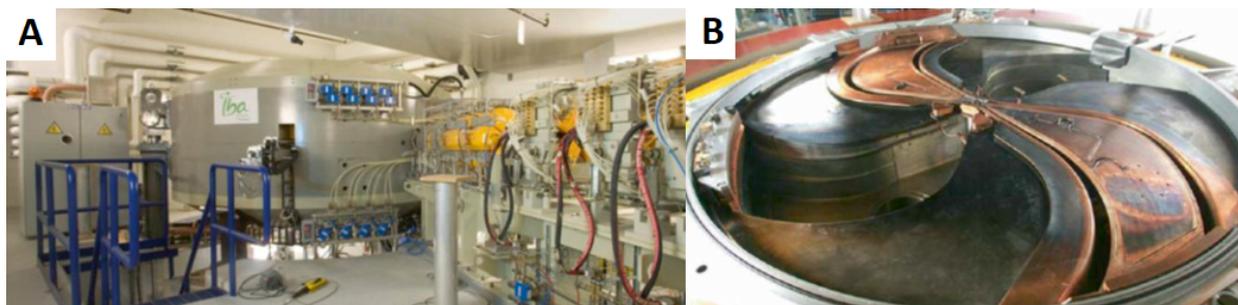


Figura 3-3: Esquema del sistema de producción, selección de energía y transporte del haz de protones. *Figura tomada de [107].*

Las ventajas más importantes del ciclotrón son:

- La disponibilidad que existe de obtener un haz de radiación continuo y que la intensidad de este haz puede ser ajustada rápidamente a cualquier valor deseado. Aunque el pulso cuenta con una frecuencia RF (generalmente entre 50MHz y 100MHz) de voltaje de aceleración, la intensidad del haz se puede considerar continua para la aplicación en la terapia con protones.
- La capacidad de cambiar la energía del haz rápidamente al utilizar los componentes apropiados para la degradación de energía y el direccionamiento del haz de radiación.

La desventaja que ha caracterizado a los ciclotrones durante su desarrollo en la aplicación clínica es el peso del sistema magnético, ya que dependiendo de su diseño oscila entre 80 y 190 toneladas. Los ciclotrones actuales están diseñados solamente para la aceleración de protones a una energía fija, tienen usualmente un diámetro entre $3.5\text{m} - 5\text{m}$ [106], una altura entre los imanes de 1.5m y un peso total es 100 – 200 toneladas.

Recientemente se han generado desarrollos en el diseño del ciclotrón haciendo que este se vuelva más compacto [109] y haciendo que en la misma habitación de tratamiento se encuentre todo el sistema de entrega de haz de la protonterapia. Estos ciclotrones tienen bobinas superconductoras y son tan pequeños que su diámetro es menor de 5m y pesan alrededor de 20 toneladas.

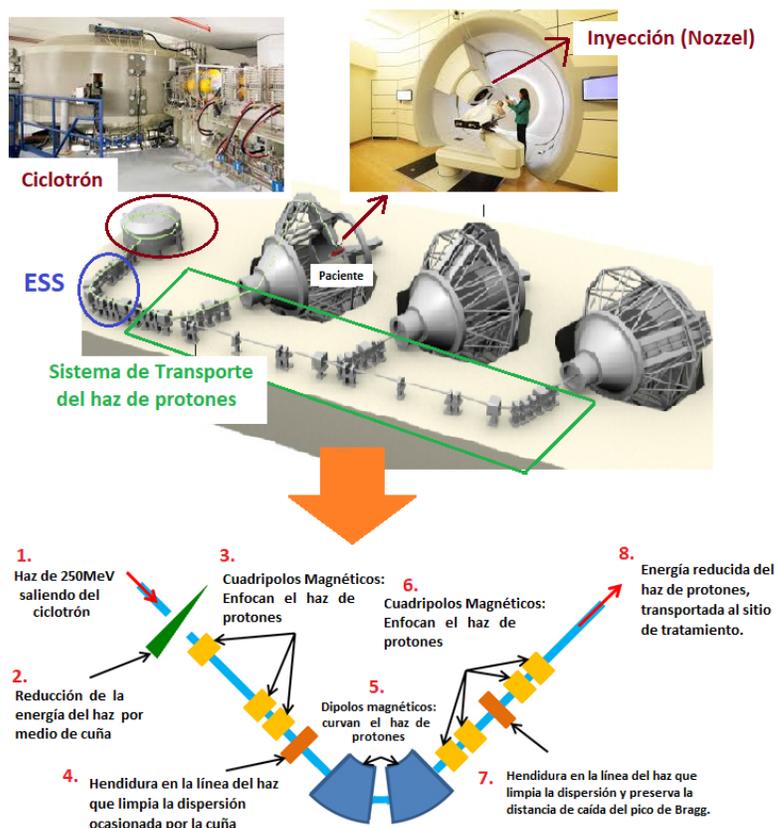


Figura 3-4: Vista externa (A.) e interna (B.) del ciclotrón Cyclone230 de IBA. *Figura tomada de [108].*

3.1.2. Sincrotrón

Aparte de el tamaño de los sincrotrones, la diferencia más relevante entre el ciclotrón y el sincrotrón es que, en este último no son utilizados los reductores de energía, ver Fig. 3-5.

El sincrotrón acelera los protones en un anillo con una órbita de radio fijo aumentando la energía del protón en cada vuelta. Partículas de baja energía se inyectan en el anillo y se aceleran en una cavidad de RF situada dentro del anillo; la obtención de protones con energía cinética alta requiere revoluciones adicionales a través de la cavidad de aceleración de RF.

Durante cada rotación, el campo magnético que mantiene a los protones restringidos dentro del anillo debe aumentarse de forma sincrónica para mantener una órbita de protones estable. Una vez que los protones tienen la energía necesaria para el tratamiento, se insertan en la línea del haz y se dirigen a la sala de tratamiento mediante una serie de imanes de enfoque y flexión [110].

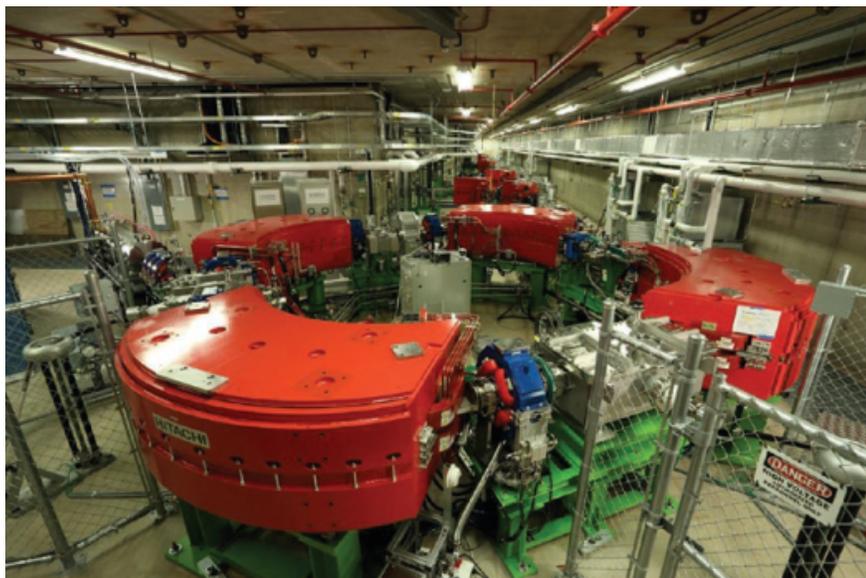


Figura 3-5: Sincrotrón de la Clínica MAYO, Arizona. *Figura tomada de [110].*

3.2. Técnicas de entrega del haz

La forma de la distribución final de dosis y su calidad son determinados en la última parte del proceso de entrega del haz de protones, cuyo propósito es hacer uso de ciertos instrumentos dedicados a dar la forma del haz de radiación y verificar que los parámetros de alineación del paciente se cumplan. Entre estos se encuentran:

- **Cabezal o Gantry:**

Después de que el haz de protones es creado y dirigido hacia la sala de tratamiento, existen diferentes formas en que los protones son dirigidos con precisión al tumor. Una forma es usar un Gantry que pueda girar 360° alrededor del paciente, permitiendo así la administración de radiación desde cualquier ángulo dentro de un mismo plano (ver Figura 3-6a); junto con un ajuste de camilla de tratamiento, se puede lograr casi cualquier ángulo de tratamiento deseado. Otra forma es usando rotaciones limitadas $0^\circ - 22^\circ$, (ver Figura 3-6b).

Estas configuraciones de Gantry pueden tratar la mayoría de los casos clínicos complicados que requieren diferentes ángulos del haz de protones, por ejemplo, cabeza y cuello, pulmón, abdomen, etc. Usualmente un gantry de rotación completa tiene un diámetro de $10m$ y un peso de 200 toneladas [110].

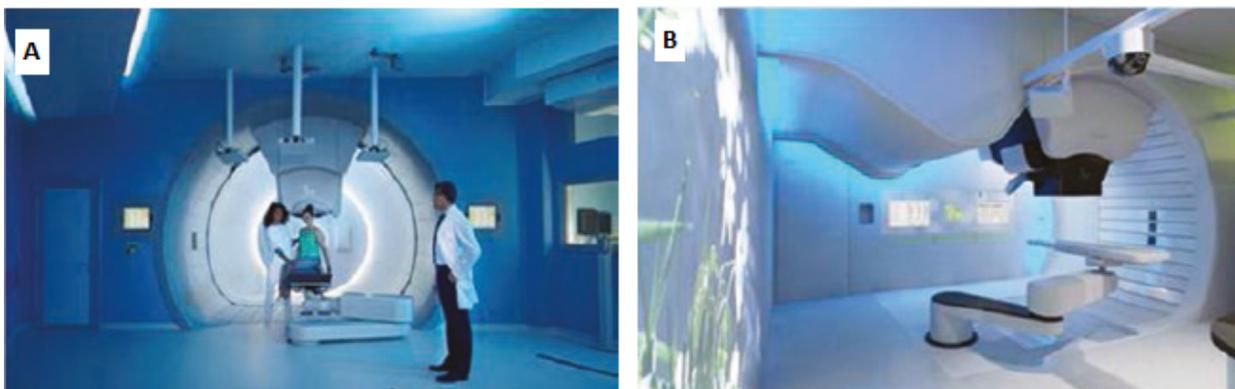


Figura 3-6: Salas de tratamiento: a) Gantry completo con rotación de 360° ; b) Gantry compacto con rotaciones limitadas entre $0^\circ - 22^\circ$. *Figura tomada de [110].*

▪ **Inyector o nozzel:**

Es el elemento final perteneciente al sistema de entrega del haz de radiación. Este comprende dispositivos que extienden lateralmente el haz de protones, modulan el alcance de las partículas y los instrumentos de medición, que sirven como monitores del haz, dosímetros y dispositivos de seguridad [105].

La dispersión de las partículas en profundidad y lateralmente, se puede realizar de varias maneras; desde métodos pasivos, utilizando láminas de dispersión y dispositivos de cambio de alcance, hasta dirigir activamente un haz estrecho mediante la desviación (escaneo) magnética y cambiando el alcance de las partículas muchas veces durante el tratamiento al cambiar la energía del haz acelerado.

Existen dos tipos de inyectores:

- Inyectores que contienen componentes de dispersión, para la entrega del haz de radiación por medio de dispersión pasiva [110].
- Inyectores que contienen componentes de SCA para la entrega del haz de radiación por medio del escáner del haz de radiación [110].

Actualmente, existen en el mercado inyectores capaces de proporcionar las dos técnicas de entrega del haz de radiación (dispersión ó escaneo), ejemplo: el inyector universal instalado por la empresa IBA en la Universidad de Pensilvania; sin embargo, el tiempo que puede tomar el cambio entre diferentes modalidades de entrega, puede ser sustancial [110].

Debido a que el haz de protones que sale del acelerador es pequeño en diámetro, tiene un pico de Bragg estrecho y con el fin de obtener una distribución de dosis de acuerdo al tamaño del tumor, se han desarrollado dos técnicas de entrega del haz de radiación en el tratamiento del cáncer con protones [111].

Estos métodos son diferentes y se denotan: técnica de dispersión y técnica de escaneo. En la técnica de dispersión, el haz de partículas se ensancha por medio de láminas de dispersión colocadas en la trayectoria del haz. En la técnica de escaneo, el haz de radiación estrecho con un diámetro $< 10mm$, se dirige direccionado por imanes rápidos y secuenciados a los diferentes elementos de volumen (vóxeles) dentro del volumen objetivo.

3.2.1. Dispersión pasiva (PSPT)

Es técnica más usada por su simpleza, se basa en el principio de dispersión del haz de radiación [104]; utiliza el haz de protones transportado y guiado desde el acelerador y lo ensancha a través de dispersores simples o dobles para obtener un haz con un tamaño de campo deseado [106].

En el proceso de dispersión del haz de protones, otros componentes encontrados durante el recorrido del haz son modificadores de este; por ejemplo, las ruedas moduladoras o los filtros de cresta modulan el haz para formar un pico de Bragg extendido (SOBP) con una meseta de dosis.

Los dispersores, las ruedas moduladoras o los filtros de cresta, se instalan en el inyector del tratamiento; al final del inyector, antes de que el haz de partículas llegue al paciente, se insertan otros dispositivos como aperturas o multiláminas en la línea del haz, con el fin de colimar el haz y dar la forma del volumen objetivo. Un compensador varía en su espesor y es utilizado para la distancia penetrada del haz de partículas, correspondiente a la distancia que se requiere para alcanzar el objetivo del tratamiento [112, 110], ver la Figura 3-7.

3.2.2. Dispersión simple

La técnica de dispersión simple utiliza un solo dispersor para el haz de protones, con el fin de obtener campos más grandes.

El dispersor generalmente consiste en una lámina de plomo (por su alto número atómico), la cual difumina lateralmente el haz de protones al pasar por ella [112]. Después de pasar el haz de protones por la lamina dispersora, se bordea conformando así una distribución Gaussiana, ver Figura 3-8A.

Dependiendo de la eficiencia requerida del haz en uso, se puede usar solo un pequeño porcentaje de la distribución central, empleando un colimador. Dentro de la apertura del colimador la distribución de dosis es generalmente plana en un 3%; siendo este un método

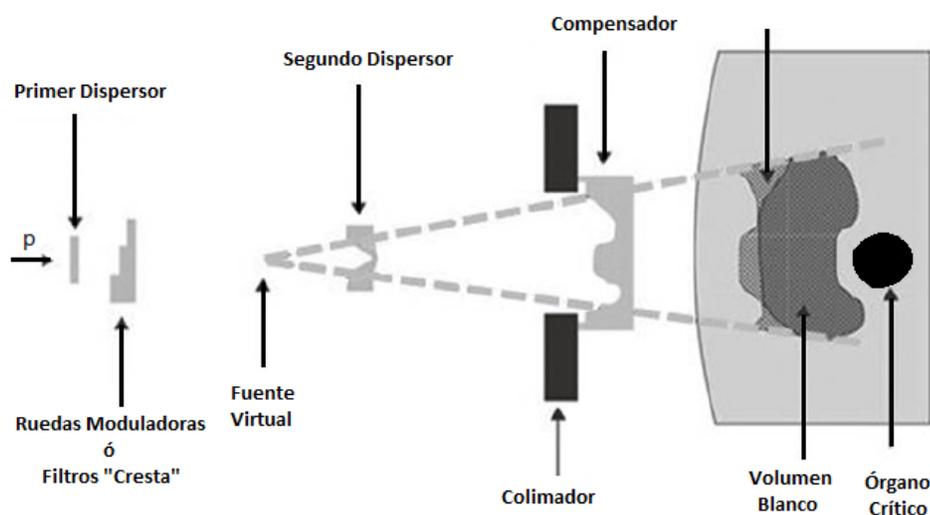


Figura 3-7: Técnica de dispersión pasiva para la entrega del haz de protones. *Figura tomada de [113].*

muy robusto y frecuentemente utilizado para tratamientos oculares con un ciclotrón que provee directamente protones de aproximadamente 70MeV [106]. En un sistema de dispersión simple, generalmente se produce una penumbra del haz lateral más nítida que en los sistemas con dispersión doble, por lo tanto, se usa con más frecuencia la dispersión simple para tumores oculares o cerebrales [110].

3.2.3. Dispersión doble

Para la obtención de una segunda dispersión, se adiciona un segundo difusor que se encuentra aproximadamente 20cm por debajo del primer dispersor; esta segunda lamina dispersora es montada con el fin de reducir la intensidad en el centro del haz de radiación y de dispersar parte de las partículas del haz hacia afuera; para que lo anterior se pueda cumplir, el centro de la segunda lamina dispersora debe ser más grueso [106].

Debido a que las partículas atraviesan diferentes cantidades de material por un sistema de dispersión, los protones sobre el centro del haz tendrán menor energía que los protones que se encuentran a una distancia más lejana del centro del eje del haz, para evitar esto, la segunda dispersión es fabricada de un material de alto número atómico Z , con una capa delgada compensadora de material de bajo número atómico Z [110], los espesores de este segundo material son escogidos de tal forma que sean equivalentes al agua, para que se pueda generar la independencia entre la distancia y el haz de radiación [106]. La forma del material de alto Z es cercana a una Gaussiana con la parte más gruesa en el centro, ver Figura 3-8.

El sistema de doble dispersión puede lograr una intensidad de campo uniforme en tamaño de campo de hasta 40cm de diámetro [110]. La dosis administrada en profundidad se logra mediante la construcción de la extensión del pico de Bragg (SOBP). El SOBP está compuesto por una serie de picos de Bragg originales de intensidad y energía modulados (ver Figura 3-9) [110].

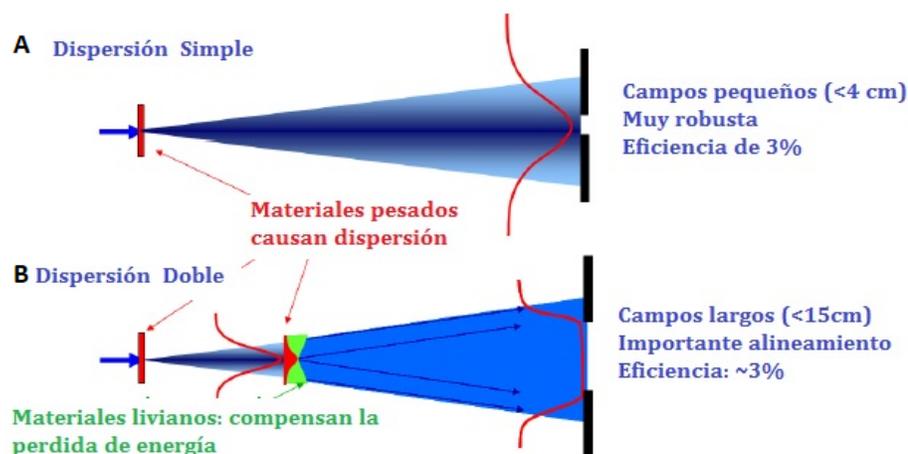


Figura 3-8: Dispersión simple y doble. *Figura tomada de [106].*

La extensión del pico de Bragg a una cierta profundidad se realiza por medio de una rueda moduladora de alcance que se coloca en el haz de partículas con su eje de rotación paralelo a la dirección del haz, esta rueda está hecha de una serie de pequeños escalones de material de bajo número atómico Z , con diferentes alturas y anchos en cada escalón (ver Figura 3-10); a medida que la rueda gira a una velocidad constante, el haz de protones pasa los escalones en secuencia, de modo que la energía del haz se reduce para producir un grupo de picos de Bragg con las energías e intensidades de protones requeridas para la construcción del SOBP [110].

El borde distal del pico de Bragg extendido se forma en el borde distal del volumen objetivo por medio de un compensador de alcance. Un colimador, montado justo antes del paciente, define la forma transversal de la distribución de dosis. La rueda de modulación de alcance, el colimador y el compensador de bolus son específicos para cada ángulo de incidencia del haz. La modulación de energía y el desplazamiento de alcance actúan sobre la sección transversal total del haz, que está diseñada para coincidir con la sección transversal del tumor, proyectada en la dirección del haz [111], ver Figura 3-11.

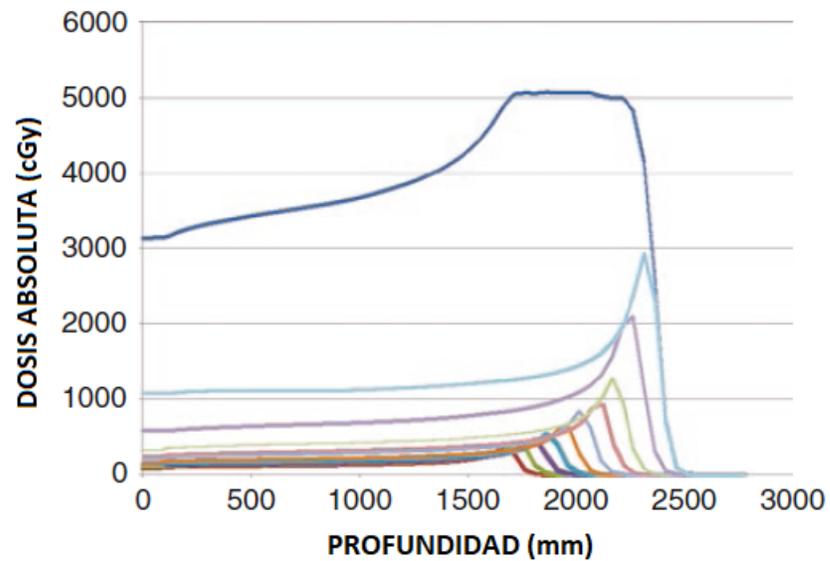


Figura 3-9: SOBP (Línea azul oscura) generado al utilizar la técnica de dispersión pasiva. En el gráfico, hay diez picos de Bragg originales, que indican las diferentes energías de protones y las deposiciones de dosis después de atravesar la rueda de modulación para tratar un volumen blanco uniformemente. La suma de cada línea individual es igual a la línea azul oscura. *Figura tomada de [110].*

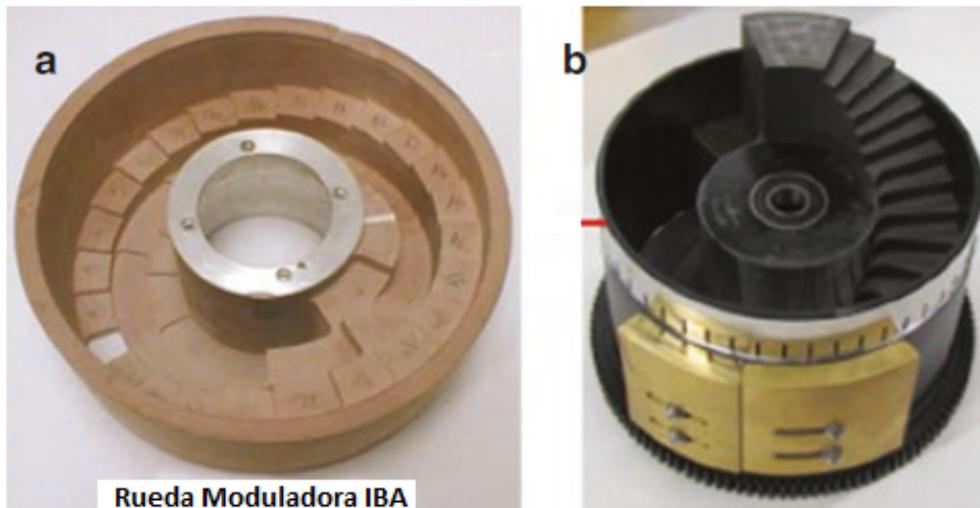


Figura 3-10: a) Rueda moduladora de tres trayectos (IBA), b) Rueda moduladora de una sola trayectoria (Mevion). *Figura tomada de [110].*

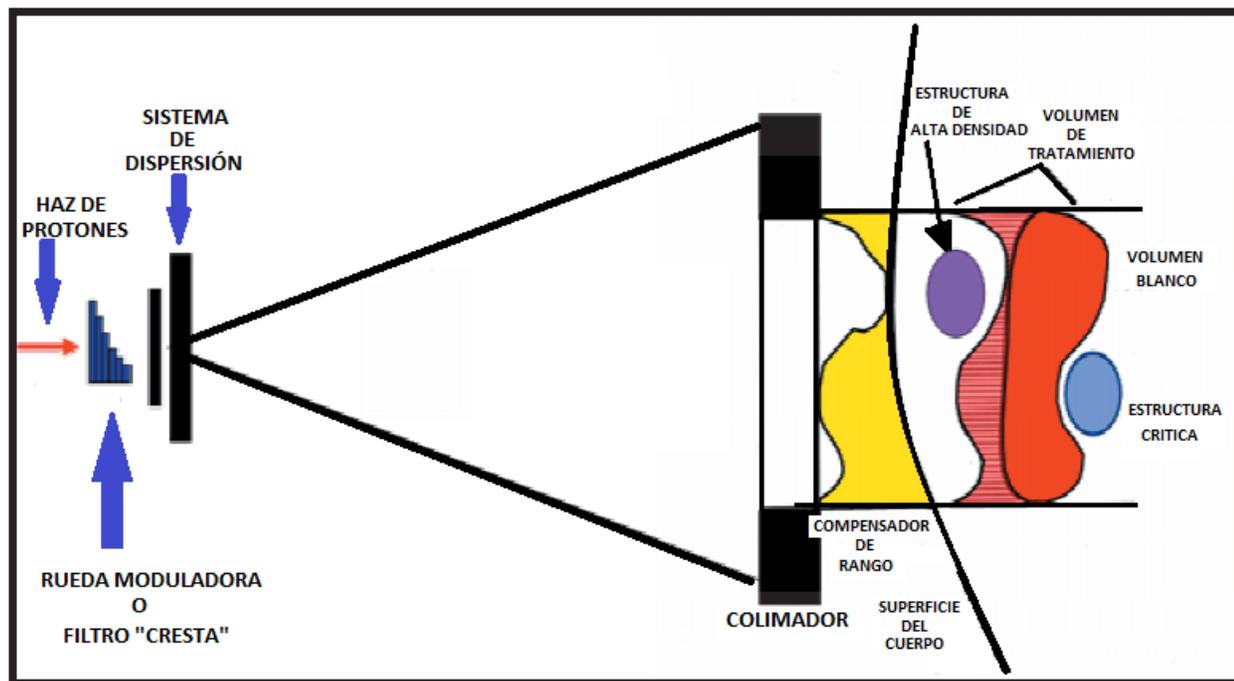


Figura 3-11: Diagrama de un típico sistema de dispersión pasiva. La rueda de modulación de alcance crea el SOBP; el sistema de doble dispersión extiende el haz lateralmente; el colimador y el compensador de bolus moldean el haz hasta la extensión lateral y la superficie distal del volumen objetivo. *Figura tomada de [114].*

3.2.4. Barrido uniforme

Esta técnica es similar a la técnica de dispersión pasiva con la diferencia de que el haz se extiende en dirección lateral mediante desviación magnética y con una fluencia constante (ya que no se usa la segunda lamina de dispersión).

En el escaneo uniforme se utiliza un primer difusor para dispersar un poco el haz de radiación, solo varios centímetros, ver Figura 3-12. Los imanes que escanean el haz tienen dos conjuntos perpendiculares de imanes que barren de acuerdo a la ubicación el haz de protones, con una frecuencia fija, a través del plano transversal sobre un área rectangular o circular, que cubre la dimensión máxima proyectada del volumen objetivo. Longitudinalmente, el volumen objetivo se cubre capa por capa al aumentar la profundidad y al cambiar la energía del rayo [110].

En las dos técnicas, tanto en la de dispersión pasiva como la de escaneo uniforme, las aperturas del colimador se cortan a medida y son de cerrobend (el cerrobend tiene un alto poder de frenado para los protones). Algunos sistemas de haces de protones utilizan mul-

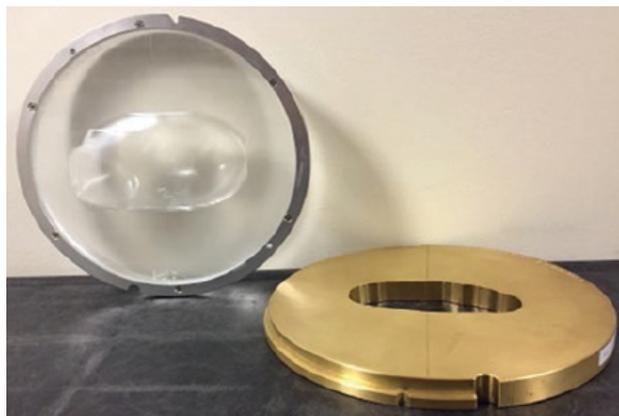


Figura 3-13: Compensadores de PMMA y colimador de cerrobend. *Figura tomada de [110].*

tilaminas (MLC) en lugar de colimadores. Los compensadores de bolus son fabricados de bloque de PMMA o cera, su espesor es específico dependiendo del paciente y generalmente se calcula en el momento de la planificación del tratamiento y se exporta para poder efectuar su fabricación [110], ver Figura 3-13.

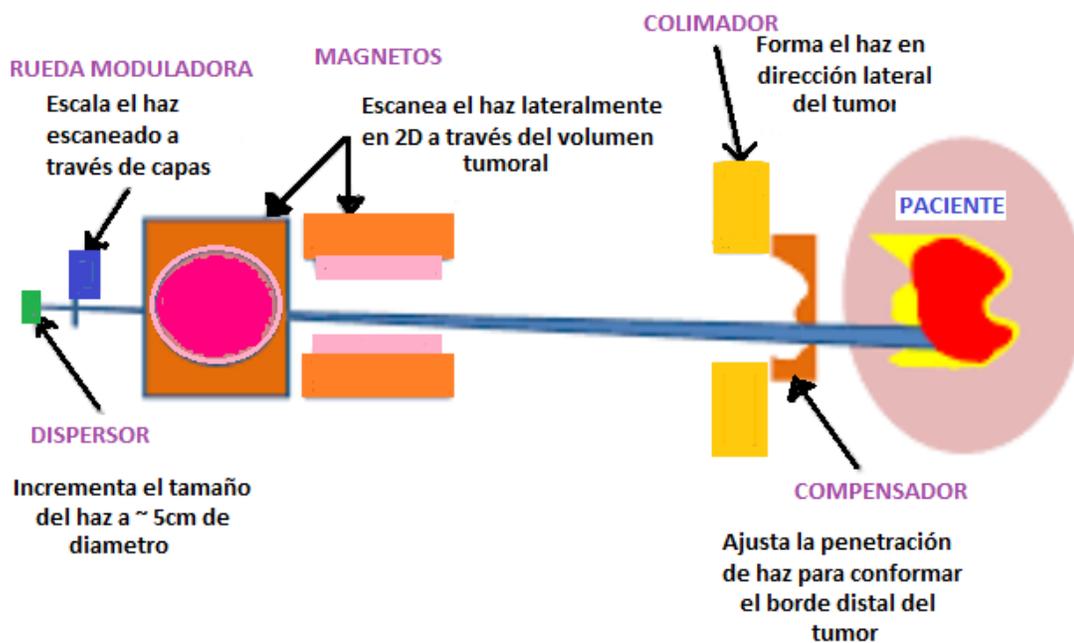


Figura 3-12: Técnica de barrido uniforme. *Figura tomada de [110].*

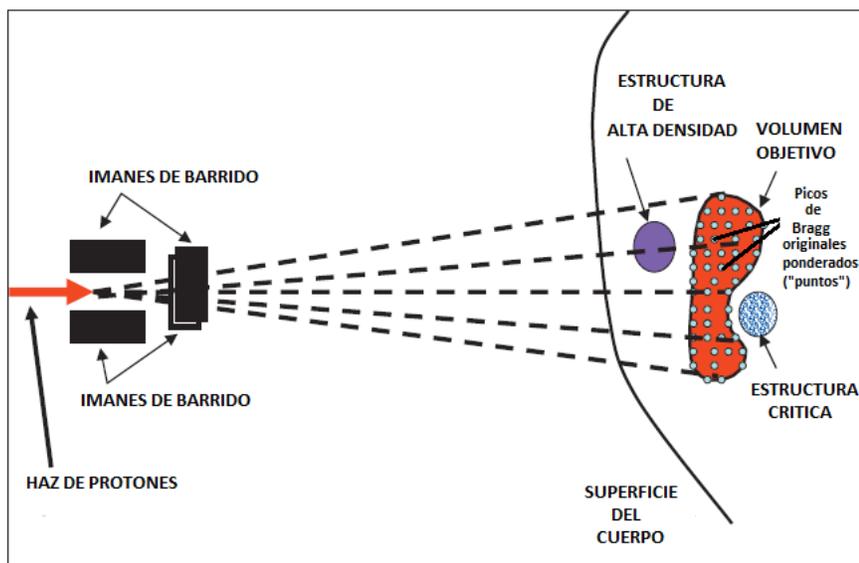


Figura 3-14: Diagrama de un sistema de barrido activo. Dos pares de imanes de barrido, escanean el haz de radiación en un patrón 2D; el alcance del haz se ajusta cambiando la energía del haz que ingresa al inyector. Habitualmente, se barren todos los puntos de alcance más profundo, se cambia la energía y se escanean todos los puntos con un nuevo alcance; hasta que se barre con todo el volumen objetivo. *Figura tomada de [114].*

3.2.5. Barrido activo (Pencil Beam)

La técnica de barrido activo con un haz estrecho de protones (PBS) se introdujo por primera vez en el tratamiento de pacientes con cáncer hace un par de décadas; la técnica ha experimentado un rápido desarrollo y expansión, durante esta última década. En los sistemas con barrido activo de haz, dos pares de imanes ortogonales de dipolo se utilizan, con el fin de dirigir protones lateralmente (ver Figura 3-14). Los imanes de barrido dirigen secuencialmente el haz de partículas a posiciones predeterminadas con la intensidad deseada, es decir, el número de protones deseado [115].

La entrega de dosis por medio del barrido del haz de radiación puede ser discreta o continua. En el barrido continuo, el haz no se apaga entre puntos (Un punto es un haz estrecho de protones de una sola energía que se desvía magnéticamente a una ubicación (x, y) , en el plano isocéntrico con una penetración proporcional a la energía y de una intensidad particular definida por el número de protones en el haz), ver Figura 3-14. Mientras que en el barrido discreto, se apaga completamente entre puntos. El barrido de forma discreta puede evitar incertidumbres transitorias de dosis al moverse el haz entre punto y punto [110].

Los tratamientos PBS generalmente no necesitan colimadores y compensadores como en la dispersión pasiva y el barrido uniforme. Sin embargo, en algunos casos los colimadores aún se pueden usar para dar mas forma a la penumbra del haz lateralmente, cuando el tamaño del punto del haz de radiación es demasiado grande para producir un gradiente de dosis deseado entre el volumen objetivo y los órganos cercanos a cuidar [116]. El sistema PBS es muy complejo porque requiere un control rápido y confiable con las medidas de mitigación de riesgos adecuadas.

3.2.5.1. Métodos para lograr distribuciones de dosis adecuadas

Actualmente hay dos enfoques principales para el tratamiento PBS: la técnica de optimización por campo único (SFO), donde cada campo individualmente se encarga de cubrir uniformemente el objetivo, y la técnica de optimización de campo múltiple (MFO), donde cada campo individual cubre parcialmente el objetivo y la cobertura total uniforme, se genera de la combinación de todos los campos incluidos en la optimización. Las técnicas (SFO) y (MFO) son denominadas respectivamente (SFUD) e (IMPT) en el ICRU78 [117] y son definidas como:

SFUD: Técnica de campos de protones individualmente optimizados, donde cada uno entrega una dosis homogénea a un volumen. Si es necesario, estos campos pueden ser combinados por medio de la adición.

IMPT: La técnica IMPT es análoga a la IMRT (Terapia de Intensidad Modulada con Fotones), y es un modo de entrega de tratamiento alcanzable únicamente con haces de barrido activo. La IMPT utiliza haces de protones estrechos que se mueven magnéticamente sobre el volumen en el plano transversal mientras que la energía su intensidad se modifican para controlar la dosis a un punto y así forma una distribución de dosis en profundidad adecuada. A diferencia de los tratamientos con SFUD, en la IMPT se pueden proporcionar una variedad de campos no uniformes para producir la distribución de dosis deseada [118].

Es común en la radioterapia de intensidad modulada de protones (IMPT) y en su optimización, calcular primero la contribución de dosis aportada por cada uno de los segmentos del haz a cada vóxel en el volumen de interés (el volumen objetivo y objetivo y las estructuras críticas) usando algún algoritmo de barrido de haz apropiado. Las contribuciones a los vóxeles por parte de todos los segmentos del haz por unidad de intensidad dentro del rango de influencia se han denominado matriz de influencia (IM) [119]. La dosis optimizada para cada vóxel se calcula sumando todas las contribuciones de los pesos de los segmentos de haz con intensidades optimizadas. *Lomax* describe 4 técnicas de entrega utilizando IMPT [120]. Usualmente solo dos de estas son las más utilizadas: IMPT-3D y IMPT-DET, las cuales se describen a continuación.

3.2.5.2. Métodos de modulación de haz en IMPT

3.2.5.2.1. IMPT-3D: Este método de modulación fue propuesto por *Brahme* [121] y es la más similar a la IMRT, ya que los picos de Bragg se ubican en todo el volumen y sus pesos se ajustan de manera óptima. En esta técnica se utilizan múltiples energías en cada posición lateral para formar un pico de Bragg extendido que cubre todo el volumen objetivo desde el borde distal al borde proximal del pico de Bragg. A pesar de ser la técnica de modulación de haz de protones más flexible; no es energéticamente eficiente, debido a las docenas de capas de energía necesarias por posición lateral. Esta falta de eficacia es especialmente preocupante cuando el número de capas de energía proporcionadas por un acelerador es limitado [122] (ver Figura 3-15).

3.2.5.2.2. IMPT-DET: El método de modulación es llamado técnica de seguimiento de borde distal (IMPT-DET) propuesta por *Deasy* [123], usa solo un pico de Bragg para cada posición lateral (es decir, el pico de Bragg se detiene en el borde distal del objetivo). Los haces de barrido de protones utilizados en IMPT tienen picos de Bragg individuales delgados; por lo tanto, se necesitan más haces desde diferentes ángulos en los planes de tratamiento utilizando IMPT-DET que en los planes de tratamiento que usan IMPT-3D para administrar una dosis homogénea en el volumen objetivo.

Aunque el método DET usa solo un número limitado de picos de Bragg, puede dar como resultado distribuciones de dosis similares a las del método 3D [124, 125], dependiendo del tamaño del tumor y el número de haces de tratamiento. La técnica DET se ve favorecida por los objetivos localizados centralmente y puede minimizar la dosis total administrada al paciente [126].

3.3. Particularidades entre las diferentes técnicas de entrega del haz de protones

3.3.1. Penumbra

Cuando el tumor se encuentra cerca a un órgano a riesgo, la penumbra es un parámetro que toma gran importancia en el momento de la evaluación del plan de tratamiento. En la técnica de barrido del haz de radiación (PBS), la penumbra lateral está determinada por el ancho del haz, generalmente se considera un ancho óptimo de 7mm a 10mm [106], aunque para tumores superficiales se utiliza un tamaño más pequeño (el ancho del haz determina directamente que tan aguda puede ser la penumbra generada al no utilizar colimadores [127]). En esta técnica, la cantidad de aire entre la ventana de salida del sistema de transporte del haz y el isocentro también es importante, ya que al atravesar 1m de aire se conduce a un

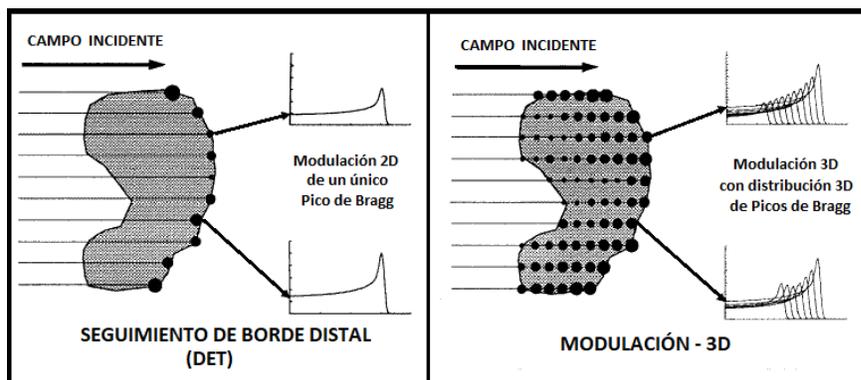


Figura 3-15: Técnicas mas utilizadas de IMPT. Las posiciones de los círculos sólidos representan las posiciones de los picos de Bragg individuales y los diámetros de los círculos simbolizan las intensidades. Sin embargo, se debe tener en cuenta, para mayor claridad, que los diámetros circulares representan variaciones en los parámetros de modulación libre de cada método solamente. Las curvas representativas de dosis Vs profundidad para cada método están indicadas en el lado derecho de cada diagrama. *Figura tomada de [120].*

incremento del ancho del haz en unos pocos milímetros para energías bajas.

Actualmente se toma como regla general que los componentes causantes de dispersar el haz deben montarse lo más cerca posible del paciente (para minimizar la distancia de dispersión lateral) o usar colimadores para dar mejor forma al haz de radiación [106]. Una de las ventajas de la técnica PBS, es que dentro del inyector no se monta ningún dispositivo que de características al tamaño del campo de radiación; sin embargo, en esta técnica, realizar el barrido del haz utilizando colimadores mejoran la penumbra lateral [127].

En la técnica de dispersión, se utiliza siempre un colimador y se monta lo más cerca posible del paciente, la penumbra está determinada por el tamaño inicial del haz, el método de dispersión utilizado, la distancia desde el sistema de dispersión al colimador, la distancia desde el colimador al paciente y los materiales utilizados durante la trayectoria del haz (Rueda moduladora de energía, compensadores, monitores, etc.).

3.3.2. Comparación

En comparación con las técnicas de dispersión pasiva y barrido uniforme, la técnica de barrido activo del haz de radiación tiene las siguientes ventajas [110, 128], otras características diferentes entre técnicas se pueden apreciar en la Tabla 3-1.

- Conforman la dosis en el tumor 3D sin la utilización de compensadores y moduladores.
- Reduce la heterogeneidad de la dosis objetivo debido a la presencia de heterogeneidad en tejidos, por ejemplo, en los tratamientos de cáncer de cabeza y cuello.
- La producción de neutrones en el aire se reduce significativamente debido a la ausencia del hardware de modificación del haz durante su trayectoria.
- Se reduce el tiempo de tratamiento y recursos como elaboración de colimadores y compensadores personalizados.
- La técnica de barrido activo al igual que la técnica de barrido uniforme usa imanes para escanear el haz de protones a través de un volumen objetivo, pero, en contraste con el barrido uniforme, permite variar continuamente la fluencia (dosis) aplicada en cada posición de Bragg, ofreciendo una ventaja para el paciente al permitir una mayor flexibilidad en la dosis administrada y una reducción en la dosis integral a los tejidos sanos.

Dispersión pasiva	Barrido del haz de radiación
La modulación en un campo (SOBP) es constante, por lo tanto, no se puede ajustar a todo el volumen objetivo.	La distribución de dosis de un campo puede ajustarse al volumen objetivo
El ancho de SOBP es determinado por la parte más ancha del volumen objetivo en profundidad	El ancho de SOBP es determinado por el ancho del volumen objetivo en profundidad al barrer el haz de radiación en cada vóxel
Las distribuciones de dosis son determinadas lateralmente por el sistema de colimación	Las distribuciones de dosis son determinadas lateralmente mediante la optimización de los pesos de los campos y de la energía en cada capa barrida
La penumbra es afectada por el espacio de aire entre el colimador y el paciente	La penumbra es determinada en gran parte por el ancho del haz de radiación y la distancia entre la salida del haz de radiación del sistema de entrega y el paciente
El tamaño del campo es generalmente limitado; el límite puede depender de la modulación del alcance	

Tabla 3-1: Características entre las técnicas de entrega del haz de protones. *Tabla tomada de [110].*

4 Aspectos biológicos y clínicos de la terapia con protones

4.1. Daño en el ADN

La interacción de la radiación ionizante con la materia viva se realiza de forma probabilística. Las ionizaciones producidas en las interacciones conllevan a efectos celulares que desencadenan efectos moleculares. Aunque todas las moléculas en la célula son afectadas por la radiación ionizante, el daño a la molécula de ADN es el más importante ya que puede conducir a mutaciones, transformaciones carcinogénicas y muerte celular.

El ADN representa aproximadamente un 5% del volumen del núcleo y su tamaño es de alrededor de $10\ \mu\text{m}$ de diámetro. La radiación puede generar en el ADN una ruptura simple (SSB) o una ruptura doble (DSB). Una DSB se encuentra relacionada con el número de eventos letales y la inactivación de las células [129].

El daño al ADN celular por medio de radiación ionizante puede ser originado de dos maneras: acción indirecta y acción directa. En la acción directa, la radiación interactúa directamente con el ADN celular; en el caso de la acción indirecta, la radiación interactúa con otras moléculas y átomos (principalmente agua ya que el 80 de la célula está compuesta por agua) dentro de la célula produciendo radicales libres, los cuales pueden, a través de su difusión en la célula dañar el ADN [130], ver la Figura 4-1.

Las irradiaciones hechas con fotones principalmente generan efectos indirectos sobre la cadena de ADN, mientras que en el caso de los protones ocurre lo contrario, estos tienen una probabilidad mayor de producir un efecto directo, ver Figura 4-2. Usualmente, ya sea de forma directa o durante el proceso de reparación de rotura de la cadena, el daño causado por los protones es la ruptura SSB, si estas son muy cercanas, se produce una ruptura DSB [3]. El ADN dañado sufre transformaciones que invocan diferentes mecanismos de reparación. Los DSB no reparados conducen a la disfunción y pérdida de material genético. Los fragmentos de ADN pueden unirse para formar aberraciones cromosómicas, que pueden causar la muerte celular [3].

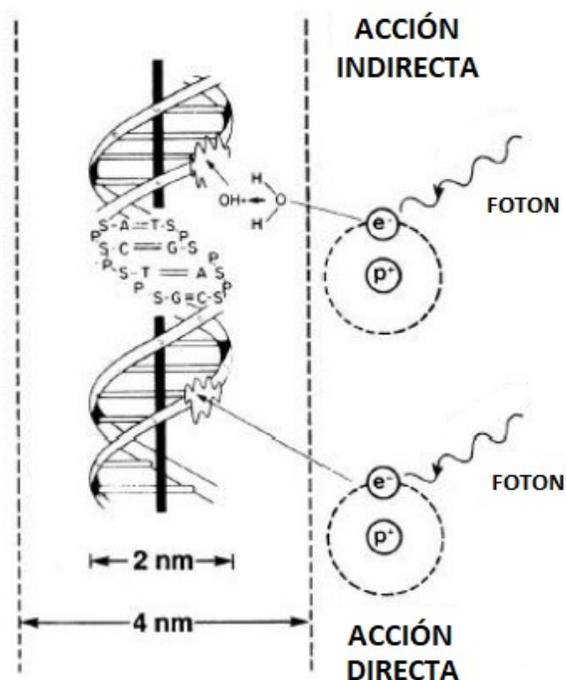


Figura 4-1: Daño al ADN por medio de de la acción directa e indirecta. *Figura tomada de [130].*

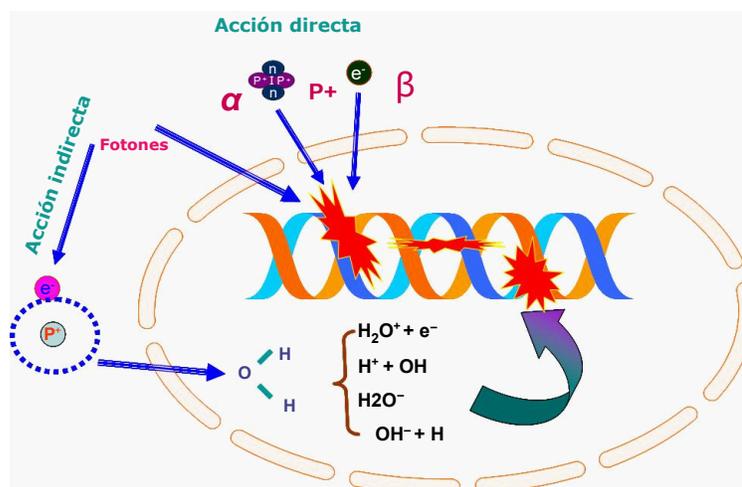


Figura 4-2: Tanto los protones como las partículas alfa y beta, así como los fotones, pueden causar daño directo. Sin embargo, las partículas pesadas con carga como la partícula α o los protones, tienen una mayor probabilidad de causar daño directo en comparación con los fotones, que pueden causar la mayor parte de su daño por efectos indirectos.. *Figura tomada de [131].*

4.2. LET y Pico de Bragg

La transferencia lineal de energía (LET) de los protones se define como la energía promedio perdida por unidad de longitud a lo largo de la trayectoria del protón. En la protonterapia una gran variedad de energías de protones son de interés ya que el LET depende la energía, ver Figura 4-3.

Los protones con fines terapéuticos, generalmente, tienen energías de $65\text{MeV} - 260\text{MeV}$ y su LET es bajo hasta que se acercan al final de su rango. Una vez los protones ingresan en la piel ($\sim 0,4 - 1,0\text{KeV}/\mu\text{m}$ al ingresar en la piel), estos viajan generalmente en línea recta hasta que solo a unos cuantos micrómetros del final de su trayectoria, su LET puede incrementar drásticamente hasta $\sim 100\text{KeV}/\mu\text{m}$ [132].

Los efectos biológicos de los protones dependen en cierta medida de la energía. Al decrecer la energía de los protones de 1000 a 1MeV , la transferencia de energía (LET) incrementa de $0,5$ a $30\text{keV}/\mu\text{m}$ [1]. En la Figura 4-4 se observa la dosis absorbida en función de la profundidad de penetración con un máximo justo antes de que la partícula se detenga (Pico de Bragg), permitiendo la orientación terapéutica en tumores específicos profundos. Por el contrario, la deposición de dosis del haz de fotones en radioterapia es máxima cerca de la superficie de entrada del tejido, por ejemplo, en piel se observa una disminución exponencial a medida que se profundiza en el tejido.

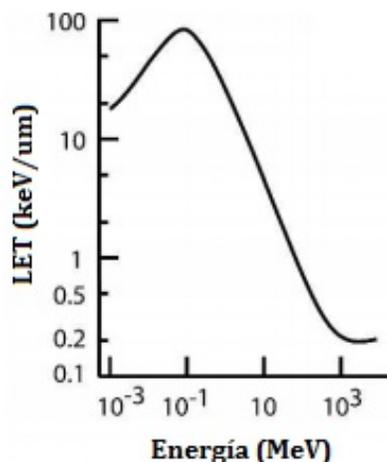


Figura 4-3: LET Vs. energía del haz de protones. Para el rango de energía de; $0,1-1,000\text{MeV}$; el LET de un protón aumenta si la energía de los protones disminuye. *Figura tomada de [1].*

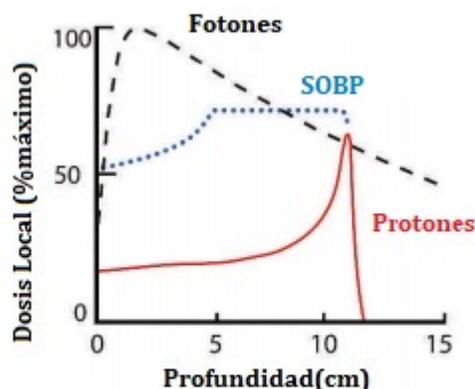


Figura 4-4: Deposición e energía Vs. profundidad. *Figura tomada de [1].*

4.3. Curvas de supervivencia

Una curva de supervivencia es una gráfica de la fracción de agentes biológicos (células, bacterias, personas, animales, etc.) que sobreviven frente a una dosis determinada de radiación, medicamentos citotóxicos u otro agente mortal. La Figura 4-5 muestra la supervivencia en escala lineal (Figura 4-5a), esta curva para células irradiadas en medio de cultivo tiene la forma sigmoidea ¹: hay un hombro seguido de una curva que asintóticamente se acerca a la supervivencia cero. Para indicar la radiosensibilidad de las células, se toman en cuenta los valores ED₅₀ y ED₉₀ que se refieren a las dosis necesarias para matar el 50 % y 90 % de la células respectivamente [2].

La representación de la supervivencia en escala semi-logarítmica (Figura 4-5b) se debe ya que al considerar la muerte celular como resultado de eventos aleatorios de radiación de impacto único, la curva será exponencial en función de la dosis, y si se gráfica en escala semi-logarítmica, toma la forma de una línea recta, permitiendo un fácil análisis. De igual manera, la escala semi-logarítmica permite evidenciar fácilmente la respuesta de las células a niveles de muy baja supervivencia.

¹Una función sigmoide es una función matemática que se caracteriza por su curva en forma de “S”. A menudo, esta función se refiere al caso especial de la función logística definida por: $y(x) = \frac{1}{1+e^x}$

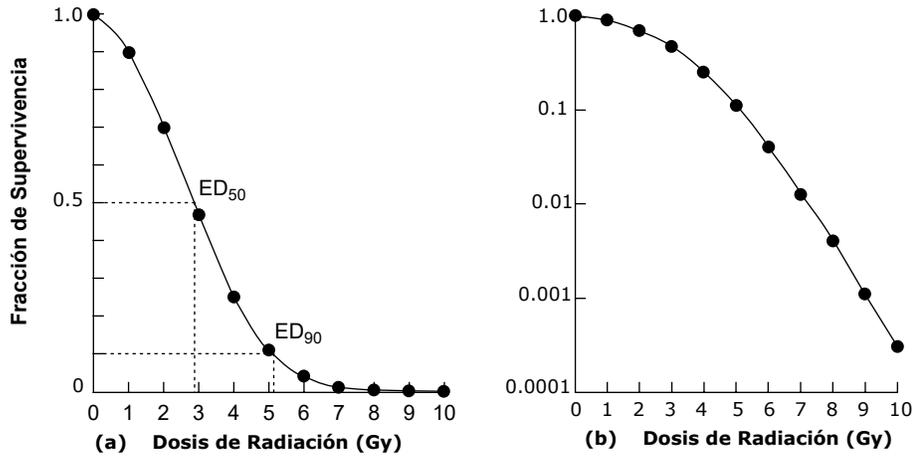


Figura 4-5: Curva de supervivencia típica para células irradiadas en medio de cultivo, graficada en escala lineal (a) y semi-logarítmica (b). *Figura tomada de [2].*

4.4. Modelo Lineal Cuadrático (LQM)

El modelo lineal cuadrático (LQM) es el que proporciona la descripción más exacta de la supervivencia celular frente a la radiación ionizante en el rango de dosis de interés terapéutico. Además, permite explicar los efectos diferenciales sobre tejidos de rápida proliferación (incluidos los tumores) y de proliferación lenta con adecuada exactitud. Una ventaja es su capacidad para predecir el efecto del fraccionamiento sobre el daño final a diferentes tejidos normales y tumorales. En este modelo, la supervivencia está determinada por dos coeficientes, uno proporcional a la dosis y otro proporcional al cuadrado de la dosis [133].

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (4-1)$$

Donde S es la probabilidad de supervivencia de las células para una dosis macroscópica D (en Gy). α (en Gy^{-1}) y β (en Gy^{-2}) se relacionan con la probabilidad de inactivación de la célula después de un golpe simple o de múltiples golpes consecutivos, respectivamente. Estas cantidades son específicas del tejido y dependen de la naturaleza de la partícula y de su energía [134]. α representa la inclinación al inicio de la curva de supervivencia, mientras que β explica los efectos de incremento para dosis altas.

En la figura 4-6, la línea recta corresponde al efecto del componente lineal, que es una exponencial simple. La curva corresponde a la suma del efecto mencionado más el componente cuadrático. Inicialmente predomina el componente lineal, pero a dosis más altas se hace dominante el componente cuadrático. Por lo tanto, debe existir un punto en el eje de la abscisa (dosis) en el cual la contribución de ambos componentes sea igual, es decir $\alpha D = \beta D^2$ [133]. La dosis a la que esto ocurre es $D = \alpha/\beta$. Los tejidos con alta tasa de división (normales y tumorales) poseen relaciones α/β elevadas (por ejemplo, 10 Gy) mientras que

aqueños con baja tasa de división (normales y algunos tumores, como los de próstata) poseen relaciones α/β bajas. En general, una menor relación α/β resulta en una supervivencia más “curvada” que aumenta su pendiente con valores de dosis menores. Los órganos cuyos tejidos son de respuesta lenta como el pulmón, el riñón, la médula espinal y la vejiga tienen valores bajos de la relación α/β , típicamente entre 1 y 5 Gy. Por el contrario, los órganos cuyos tejidos son de respuesta rápida como la epidermis, el intestino y los testículos tienen valores de α/β altos, en el orden de 9 a 12 Gy. Valores similares se han verificado en la mayoría de los tumores [133].

En la terapia con fotones, la técnica de fraccionamiento toma ventaja de la respuesta de dosis, repitiendo diariamente irradiaciones con dosis bajas. Esto permite que los tejidos sanos tengan mejor reparación que los tumores. Los efectos de fraccionamiento con partículas de alto LET, son menores como se ilustra en la Figura 4-8.

La Figura 4-7 muestra dos curvas de supervivencia; como se mencionó anteriormente, la curvatura, u hombro, de una curva se puede interpretar en función de la capacidad de reparación de la lesión o los mecanismos de inducción de la lesión, es decir, por la relación α/β . Para un punto dado, la curva de supervivencia con protones es más empinada que la de fotones, lo que indica que la probabilidad de reparación de lesiones está disminuyendo. Si la energía del protón disminuye, es decir, se aumenta el LET, la curva de respuesta se vuelve más empinada (reducción del ancho del hombro de la curva). Específicamente, α generalmente aumenta con el aumento de LET, mientras que β no se ve significativamente afectado [3, 135, 136].

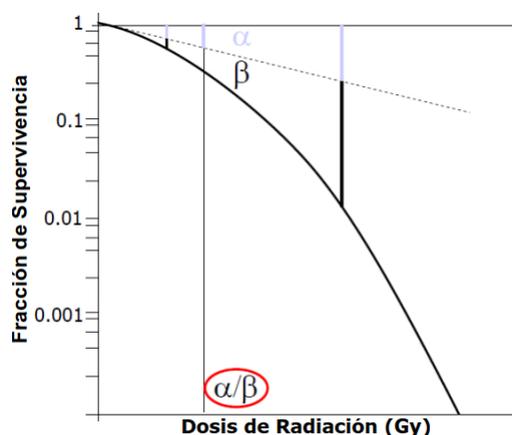


Figura 4-6: Modelo lineal cuadrático; la línea recta corresponde al efecto del componente lineal, que es una exponencial simple. La curva corresponde a la suma del efecto mencionado más el componente cuadrático. Inicialmente predomina el componente lineal, pero a dosis más altas se hace dominante el componente cuadrático *Figura tomada de [137]*.

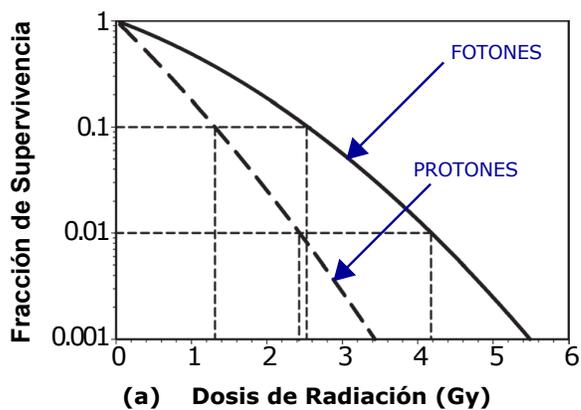


Figura 4-7: Curva de supervivencia de protones y fotones a baja energía. *Figura tomada de [3].*

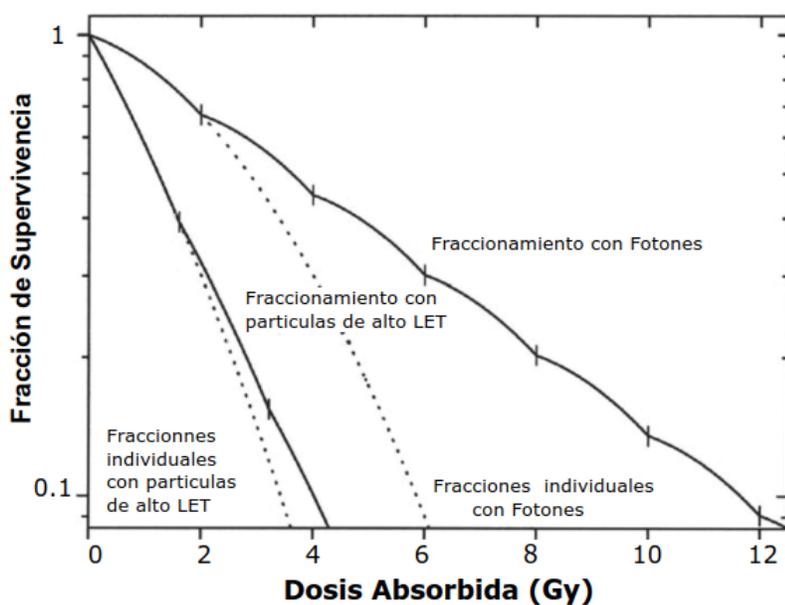


Figura 4-8: Ilustración de los efectos del fraccionamiento después de la irradiación con fotones (curva sólida superior) y partículas de alto LET (curva sólida inferior). Las líneas punteadas representan la supervivencia celular después de exposiciones a dosis únicas. [134]

4.5. Eficacia biológica relativa (RBE)

La eficacia biológica relativa es un concepto muy ambiguo, que no puede ser definido solo por la radiación impartida; varía de acuerdo al tipo de partícula, su energía, dosis, tipo de células, oxigenación, etc [134]. El RBE para se define, el cociente entre la dosis absorbida de referencia (generalmente obtenida con fotones) y la dosis investigada (en este caso protones) que da el mismo isoeffecto, Figura 4-9.

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{apli}} \Big|_{isoeffecto} \quad (4-2)$$

Esta definición es clínicamente significativa solo si es basada en dos suposiciones:

- La dosis en la Ecuación 4-2 busca ser la dosis macroscópica en un cierto volumen, por ejemplo: una muestra de cultivo celular, un vóxel CT o un órgano. Eventualmente este concepto se descompone en un nivel microscópico (por ejemplo, dentro de una celda) porque la estructura del camino de la radiación provoca patrones de deposición de energía no homogénea.
- La dosis en la Ecuación 4-2 busca ser una dosis homogénea en la región de interés, frecuentemente un órgano.

Una de las razones por las cuales es difícil la obtención de los valores del RBE a partir de datos clínicos, es la frecuencia con que la distribución de dosis en órganos no es homogénea. En radioterapia, el problema del RBE es encontrar la prescripción de dosis para un isoeffecto definido. Por lo general, esta dosis se prescribe matemáticamente como se muestra en la ecuación:

$$D_{pres} = RBE * D_{apli} \quad (4-3)$$

Para la terapia de protones, el valor de la RBE de los experimentos de supervivencia celular, así como los datos in vivo, se ha discutido ampliamente en [138]. Se utiliza un valor genérico de 1.1 en casi todas las instituciones, independientemente de la dosis por fracción, la energía del protón, la ubicación en el objetivo y el tejido. Para estimar los efectos de la radiación en el tratamiento con protones, la dosis absorbida se multiplica por 1.1 y el resultado se da en unidades de equivalente Gray (GyE)². Esta dosis ponderada de RBE se usa para estimar el efecto en el tumor y en el tejido normal utilizando datos de respuesta a la dosis de fotones [3, 140, 141].

A diferencia de los protones, para los iones de carbono, la situación es más complicada ya que la calidad de la radiación cambia con la profundidad a lo largo de la curva de dosis de profundidad. Esto significa que en diferentes ubicaciones en el objetivo y los órganos en riesgo, la cantidad y la calidad de la energía absorbida es diferente y no se puede utilizar

²La unidad Gy [RBE] ha sido sugerida por el ICRU 78[139]

un RBE genérico; los iones tienen un RBE mayor y se considera que su efecto biológico es mejor; lo que quiere decir que la capacidad de ionización es grande y permite una mayor probabilidad de rompimiento doble de la cadena del ADN (DSB). La Figura 4-10 realizada por Hugo Amaldi en su presentación sobre hadronterapia [142], muestra la diferencia entre el RBE de los protones o fotones ($RBE = 1$) y el RBE de los iones de carbono ($RBE = 3$), se puede observar como el número de ionizaciones es mayor para los iones de carbono, conduciendo así a un número mayor de DSB de ADN y afectando así los cromosomas.

El valor del RBE de los protones, 1.1, se obtuvo como un promedio de los valores de RBE obtenidos en prácticas in vivo (muchos de estos valores fueron obtenidos en los inicios de la protonterapia); sin embargo, este valor genérico de RBE valor no tiene en cuenta las dependencias con diversas propiedades físicas y biológicas (por ejemplo, energía del haz de protones, profundidad de penetración, tejido específico tratado, punto final biológico, dosis por fracción, ensanchamiento del pico de Bragg (SOBP) y propiedades iniciales del haz [3]).

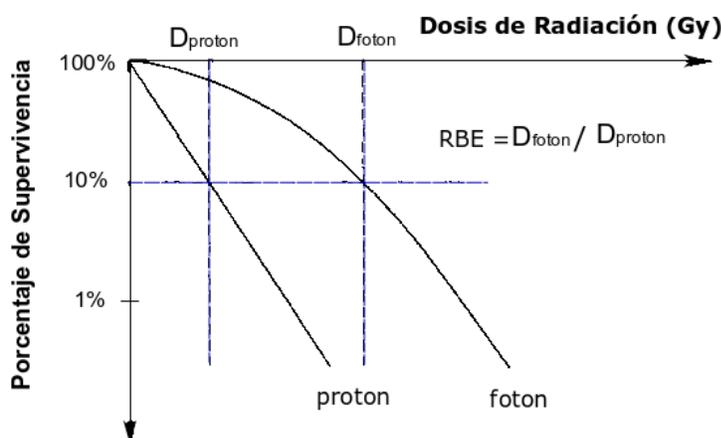


Figura 4-9: Definición de la eficacia biológica relativa (RBE), ilustrada para curvas de supervivencia celular *Figura tomada de [143]*.

4.5.1. Variaciones del RBE

Los valores medidos de RBE en estudios in vivo e in vitro muestran variaciones significativas, ver Figura 4-11 [144]. Los valores de RBE que usan la formación de colonias como la medida de la supervivencia celular in vitro indican un valor medio en la mitad del ensanchamiento del pico de Bragg (SOBP) sobre todos los niveles de dosis ~ 1.2 , oscilando de 0.9 – 2.1. Se debe tener en cuenta que los estudios que utilizan células humanas muestran valores de RBE significativamente menores en comparación con otras células debido a que el parámetro α/β es mayor [144]. El valor promedio de RBE sobre la mitad del SOBP en estudios in vivo es ~ 1.1 , oscilando de 0.7 – 1.6 [144].

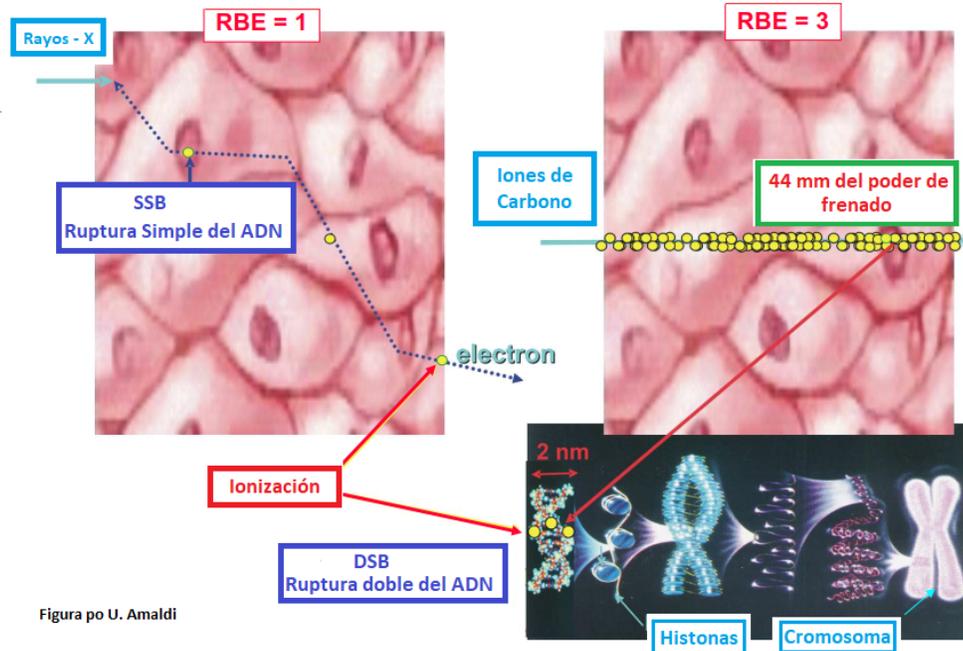


Figura po U. Amaldi

Figura 4-10: Diferencia entre el RBE de los protones o fotones ($RBE = 1$) y el RBE de los iones de carbono ($RBE = 3$), se puede observar como el número de ionizaciones es mayor para los iones de carbono, produciendo así a un número mayor de doble ruptura del ADN y afectando así el código genético en los cromosomas. *Figura tomada de [62].*

La mayoría de los experimentos que determinan los valores de RBE han utilizado sistemas in vitro y células V79 con un bajo α/β , mientras que la mayoría de Los estudios in vivo se realizaron en tejidos de reacción temprana con un alto α/β . Además, la respuesta in vivo muestra la expresión más compleja del daño por radiación integrado en varios sistemas tisulares y diversos procesos biológicos (por ejemplo, mutación) [145]. De los datos disponibles de practicas realizadas in vivo e in vitro [146, 147], se ha observado que el parámetro RBE varia de acuerdo a: la dosis, el tipo de tejido, las propiedades del haz de protones (LET), el valor RBE clínico (genérico), entre otros. A continuación son descritos.

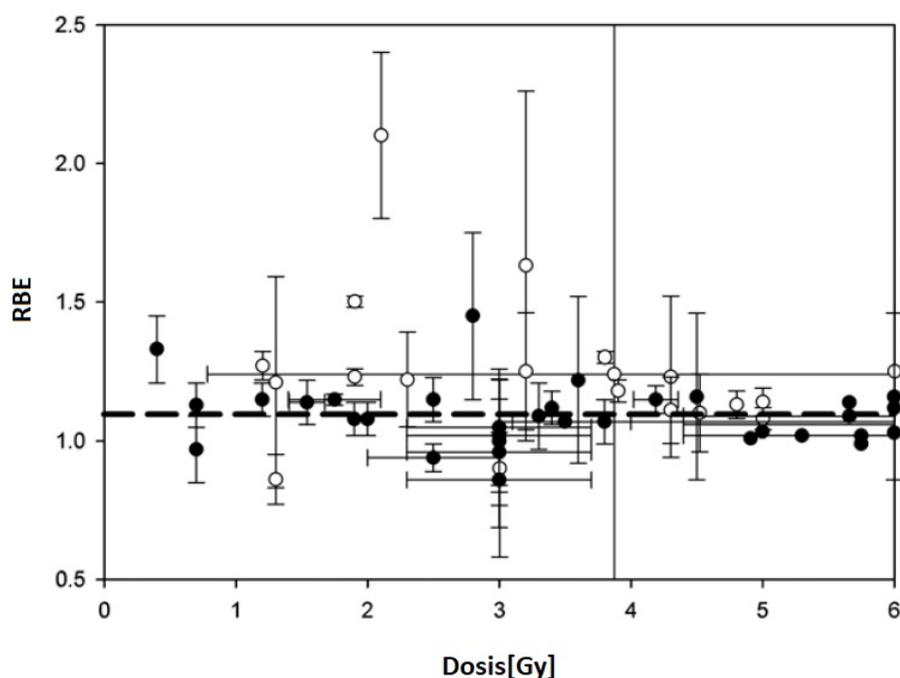


Figura 4-11: Valores experimentales de la eficacia biológica relativa RBE para protones (Relativos a ^{60}Co) como función de la dosis/fracción para la activación celular medida in vitro (círculos abiertos) e in vivo (círculos cerrados). Las líneas resaltadas en negro ilustran un RBE de 1.1. *Figura tomada de [3].*

4.5.1.1. Dosis

Debido a que el hombro de la gráfica de fracción de supervivencia celular vs dosis (ver la Figura 4-12), es más pronunciado en la curva de supervivencia de fotones en comparación con la curva de supervivencia de protones, el RBE depende de la dosis [148]. También se puede observar que dentro de la región de dosis bajas, los protones muestran un hombro menos pronunciado en comparación con los fotones y el RBE tiende a aumentar más rápidamente con la disminución de dosis para los tejidos de respuesta tardía (bajo α/β) en comparación con los tejidos de respuesta temprana (alto α/β) [149].

Lo anterior conlleva que para una fracción de supervivencia dada, la proporción entre la dosis (RBE) de fotones y protones, se observa con más diferencia en regiones de dosis bajas que en regiones de dosis altas, Figura 4-12.

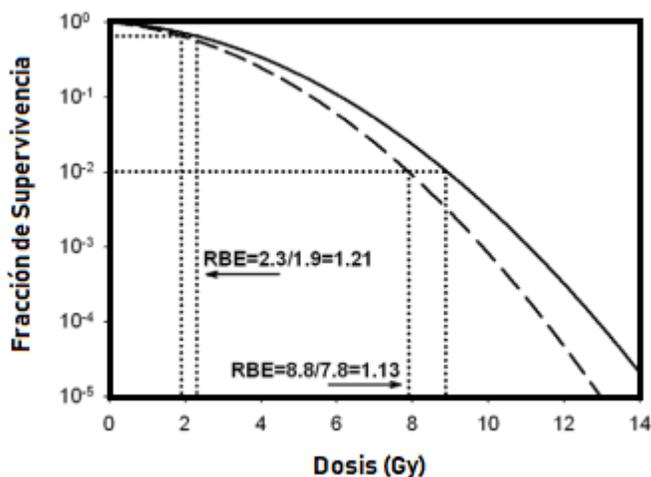


Figura 4-12: Curvas de supervivencia celular con fotones (línea sólida) y protones (línea discontinua); se puede observar que dentro de la región de dosis bajas, los protones muestran un hombro menos pronunciado en comparación con los fotones y el RBE tiende a aumentar más rápidamente con la disminución de dosis para los tejidos de respuesta tardía (bajo α/β) en comparación con los tejidos de respuesta temprana (alto α/β). *Figura tomada de [147].*

4.5.1.2. Tipo de tejido

Existen estudios que han trabajado con datos de supervivencia de células clonogénicas [147] y sugieren que el RBE aumenta con la disminución de la fracción α/β (α y β son los parámetros de respuesta de dosis en el modelo lineal-cuadrático en la terapia con protones), aunque aun existen incertidumbres al respecto.

Lo anterior sugiere que los tratamientos con protones pueden inducir a un RBE más grande para tejidos normales de respuesta tardía que para tejidos tumorales con valores altos α/β .

4.5.1.3. Propiedades del haz de protones (LET)

Debido a que los protones disminuyen su velocidad una vez interactúan con el tejido, el LET aumenta, dando como resultado un aumento del RBE al aumentar la profundidad en el SOBP [150]. El máximo RBE ocurre a energías extremadamente bajas, donde la contribución de dosis en el escenario clínico es despreciable, con esto, se puede asegurar que el RBE incrementa con el LET dependiendo del punto de vista biológico.

A energías bajas de protones los valores del RBE son altos y la probabilidad de supervivencia de las células es menor. En el estudios realizados [4] con un haz de protones de 70MeV y 2.5cm SOBP, utilizando células de Hamster V79-WNRE, se observa en la Figura 4-13, que el RBE aumenta al incrementar la profundidad, y aunque es difícil de medir in vivo, el aumento del RBE con la profundidad ha sido visto usando el tórax y el intestino de ratones.

El incremento del LET al finalizar del rango del haz de protones es mas pronunciado en las curvas originales del pico de Bragg que en el SOBP, debido a la contribución de varios picos originales y la variedad de energías de protones [151, 152].

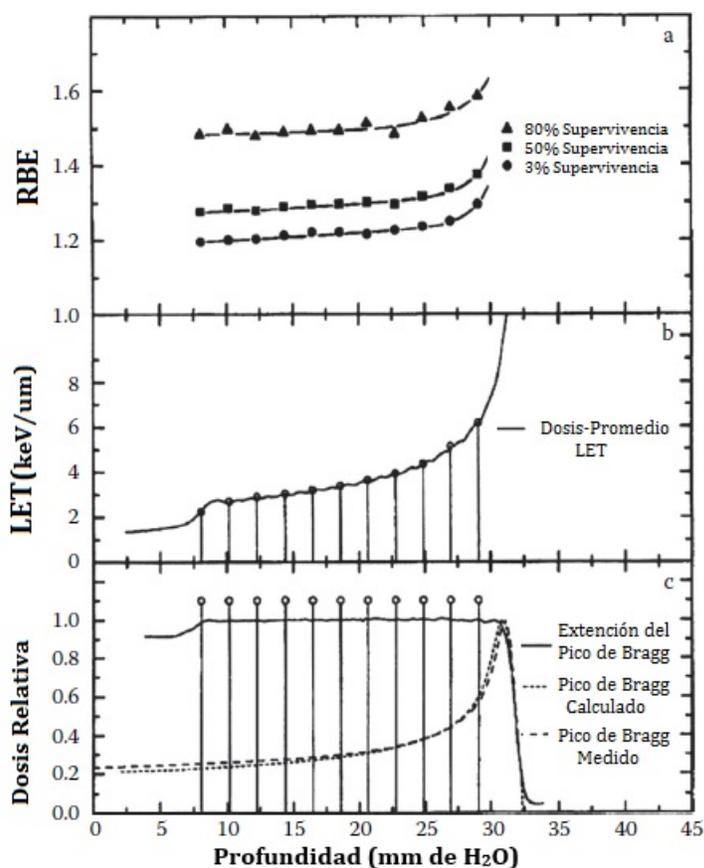


Figura 4-13: a) RBE de protones para diferentes niveles de supervivencia de células de hámster V79 medidas en un SOBP; b) Dosis-Promedio LET en función de la profundidad en el SOBP; (c) Distribución de dosis en profundidad en muestras de células. *Figura tomada de [4].*

4.5.1.4. Valor RBE clínico (genérico)

La dosis prescrita al volumen objetivo, las restricciones de dosis para las estructuras críticas y los esquemas de fraccionamiento de dosis se basan en gran parte en la experiencia clínica obtenida principalmente en tratamientos realizados con fotones. Aunque el RBE de protones depende de los factores mencionados anteriormente (dosis, tipo de tejido, LET), el uso de un RBE constante de 1.1 es recomendado en el informe ICRU 78 [153]. Siguiendo la misma convención utilizada en el ICRU 78, se tiene que:

$$D_{RBE} = 1.1 \times D_{proton} \quad (4-4)$$

Donde D_{proton} es la dosis absorbida de protones en Gy y D_{RBE} en Gy es la dosis absorbida de protones ponderada por el RBE, equivalente a la dosis de fotones que produciría el mismo resultado clínico que una dosis de protones D_{proton} .

Por ejemplo, se prescribe la dosis absorbida de protones a el objetivo como $D_{proton} = 63Gy$, y la dosis ponderada de RBE se puede expresar como $63 \times 1.1 \rightarrow D_{RBE} = 70 Gy$ [RBE]. En otras palabras, para administrar una dosis equivalente de fotones de 70 Gy [RBE] a un objetivo, se administraría una dosis de protones de 63 Gy . Entonces, la dosis prescrita para protones es un 10 % menor que la dosis equivalente en fotones que produce el mismo resultado clínico; así que desde el punto de vista radiobiológico, el protón es parecido a un fotón o un electrón [138, 141].

En resumen, los conceptos de dosis absorbida D y dosis ponderada por el RBE (D_{RBE}) tienen diferentes propósitos. La dosis absorbida es una cantidad física derivada de la medición o el cálculo, mientras que la dosis ponderada por el RBE es una cantidad ponderada biológicamente diseñada para definir dosis de protones que producirían efectos biológicos idénticos a las dosis de fotones si se administraran en condiciones idénticas [153].

La mayor parte de experiencia adquirida en radioterapia se ha obtenido a partir de tratamientos con fotones, principalmente mas de tratamientos 3D que de intensidad modulada. Como consecuencia, el conocimiento sobre las restricciones de dosis para los órganos a riesgo o críticos esta basado en la entrega de dosis homogénea a estos órganos y por lo tanto se pueden definir las restricciones de dosis con respecto a la dosis media [62].

Sin embargo, en terapias de intensidad modulada de fotones o terapias con protones se producen dosis altamente inhomogéneas. Esto hace que la definición de restricción de dosis sea más compleja, ya que los efectos de volumen de dosis deben considerarse en lugar de solamente depender de la dosis media de un órgano. Por ejemplo, los órganos paralelos, como el hígado, aún pueden mantener la funcionalidad, incluso si una pequeña región recibe dosis muy altas.

4.5.1.5. Otros

El RBE de protones puede ser una función compleja de numerosos factores como: la técnica de tratamiento (energía de protones, ángulos del haz, técnica de entrega), tipo de célula, oxigenación, radiosensibilidad intrínseca y la evidencia biológica o clínica. Si bien estos factores actualmente no se tienen en cuenta cuantitativamente, a menudo se consideran indirectamente por, la persona que hace la planeación del tratamiento, ya que, eligen ángulos o márgenes de haz.

Es importante destacar que estas dependencias son probablemente específicas del paciente y es difícil deducirlas sin una mejor comprensión de los procesos subyacentes, las imágenes apropiadas y los biomarcadores de sangre / ADN, [62]

4.5.2. Consideraciones clínicas

Debido a que el RBE de los protones es una función de la dosis, tipo de tejido y LET, los siguientes puntos pueden afectar el resultado clínico [147]:

Efecto de la dosis: Debido a que el RBE depende de la dosis, este puede reducirse potencialmente a la de 1.1, con dosis crecientes, especialmente para casos de hipofraccionamiento.

Tipo de tejido: Los tumores con valores bajos de α/β (parámetros explicados en la Sección 4.4), como los tumores de próstata, pueden mostrar una RBE superior a 1.1. En contraste, los tumores con valores muy altos $(\alpha/\beta)_x$ pueden tener un RBE más bajo.

Aumento del RBE con la profundidad: El RBE aumenta con la profundidad de penetración y algunos estudios sugieren que los valores del RBE son significativamente más altos que los estimados previamente, especialmente en el borde distal [154].

Durante la realización del plan de tratamiento, se debe tener cuidado al direccionar el haz de radiación hacia el órgano a riesgo (OAR), incluso si este órgano se encuentra detrás del volumen de tratamiento; ya que la combinación de la región de alto LET / RBE en la región de caída distal y las incertidumbres presentadas debido al rango de las partículas, pueden potencialmente resultar en una dosis radiobiológica indeseable en el OAR.

Técnicas de Tratamiento: En [154] se indica que la variación del LET parece ser potencialmente significativa en la entrega del haz por medio de los métodos de modulación en IMPT:

- Utilizando el método IMPT-DET se obtuvo como resultado un incremento considerable de los valores LET (aumento del RBE) en los órganos a riesgo (OAR).
- En contraste, en el método IMPT-3D se muestran distribuciones de LET más fa-

vorables que las obtenidas con IMPT-DET. Por lo anterior, es importante conocer las variaciones del LET para las diferentes técnicas de entrega del haz.

4.6. Razón de mejora por oxígeno (OER)

Para depositar 1 Gy dentro de una célula, se necesitan aproximadamente 1000 fotones o 10 partículas α , esto lleva a que se produzcan 20-30 o 40 DSB. El incremento de la densidad de ionización alrededor de un camino de iones con una dosis transversal, sigue la regla de $1/r^2$ [155] y es el responsable de este efecto [129].

En la Figura 4-14 se observa la deposición de dosis para partículas con bajo LET vs partículas con alto LET. El recorrido de los iones puede producir daños agrupados al ADN, los cuales son más letales que los daños simples [5].

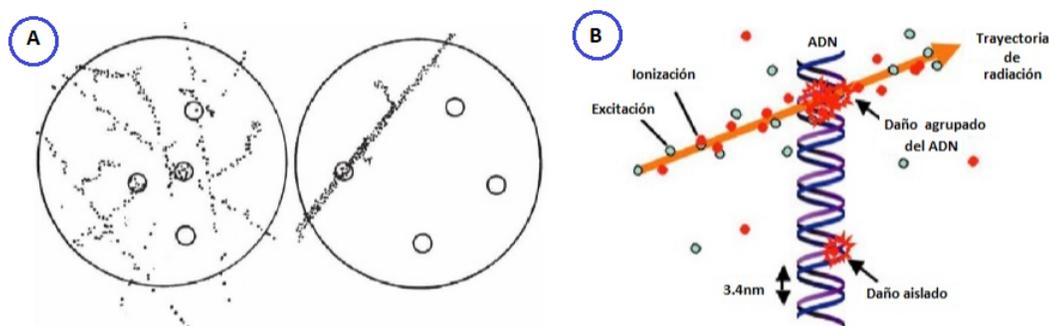


Figura 4-14: (a) Densidad de ionización para fotones, así como para partículas con bajo LET (izquierda) y para neutrones o partículas con un alto LET (derecha). (b) Ilustración de daños al ADN agrupados y aislados. *Figura tomada de [5].*

La producción de radicales libres se relaciona con la razón de oxígeno en el medio. Células Hepóxicas son aproximadamente tres veces más radio-resistentes que las células bien oxigenadas [134]. La presencia de 1% de células hepóxicas es suficiente para hacer que el tumor se vuelva radio-resistente [134]. Este efecto es llamado *razón de mejora por oxígeno (OER)* y esta definido como la porción de dosis requerida para producir este efecto en células hepóxicas ($D_{hepoxicas}$) y aeróbicas ($D_{aerobicas}$), se determina de la forma:

$$OER = \frac{D_{hipoxicas}}{D_{aerobicas}} \quad (4-5)$$

Partículas con alto LET tienen la ventaja de reducir el OER [156]; en el caso de partículas como los protones, este parámetro es muy similar al de los fotones, y por lo tanto, no se presenta esta reducción considerable del OER .

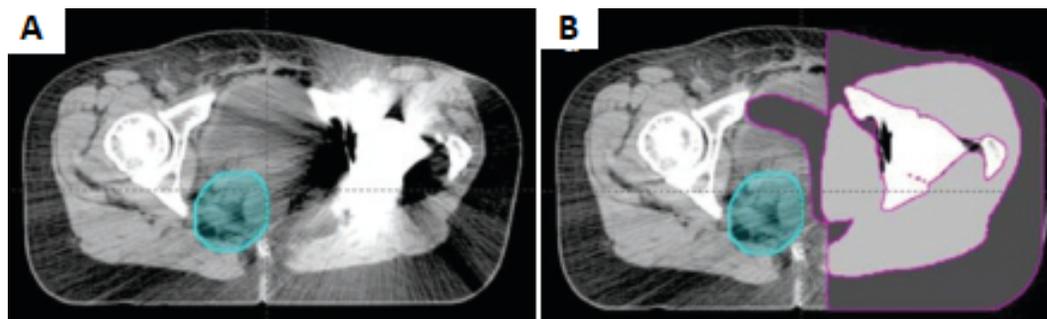


Figura 4-15: Durante la planeación del tratamiento los artefactos metálicos del CT son delineados y se restablece su número CT como de tejidos blandos o huesos medidos en áreas similares del cuerpo donde los artefactos están presentes, **A:** antes de restablecer el número CT, **B:** después de restablecer el número CT. *Figura tomada de [110].*

4.7. Plan de Tratamiento

La planificación de tratamientos de terapias con protones y fotones difieren en:

- A través de la selección de la energía, los protones permiten un mejor control de la penetración en profundidad de tejido.
- Los protones se ven afectados al atravesar tejidos de diferentes densidades, mientras que la afectación de los fotones por los cambios de densidad resulta solo en pequeños cambios de intensidad a excepción del pulmón. Por lo tanto, las heterogeneidades son mucho más importantes en la terapia con protones que en la terapia con fotones.
- La entrega del haz de radiación es diferente, generando mas detalles en la entrega de protones que pueden afectar las distribuciones de dosis.

Aunque una sola angulación del haz de protones puede en muchos de los casos cubrir todo el volumen objetivo, es frecuente utilizar múltiples angulaciones con el fin de disminuir el efecto de las incertidumbres presentadas durante los tratamientos con protones (ver la Tabla 4-1).

El uso de múltiples angulaciones del haz de radiación se realiza con frecuencia en los casos donde el órgano en riesgo (OAR) se encuentra muy cercano al volumen objetivo, ya que se desea evitar en el OAR los efectos dados al final del rango recorrido por los protones, ya que se genera un aumento del RBE al aumentar el LET [157].

Las multiples angulaciones también ayudan a reducir las dosis en piel [158], dado que los haces de protones pasivamente dispersos no muestran una protección eficaz de la piel.

Fuente de incertidumbre	Comentarios
Rango	Varía de acuerdo a la energía y el poder de frenado relativo (RSP) del material absorbente. La conversión de unidades (HU) del CT de planificación a unidades (RSP) es una principal causal de esta incertidumbre, ya que es aproximadamente del 2% para tejidos blandos y hasta de 5% para pulmón, (se asume un valor promedio de 3.5% para la práctica clínica), para materiales de alto número atómico como las prótesis de cadera metálicas esta incertidumbre es mucho mayor, ver Figura 4-15, [159]. Los artefactos de reconstrucción de imágenes de CT también aumentan la incertidumbre del rango [160].
Posicionamiento del paciente	Las distribuciones de dosis de protones son muy sensibles al posicionamiento del paciente. Es recomendable realizar tratamientos guiados por imágenes con el fin de garantizar la alineación precisa con el isocentro de la máquina, así como la alineación del paciente en relación con el sistema de inmovilización y soporte que atraviesa el haz de protones, [161, 162]
Variabilidad anatómica	Los protones son altamente sensibles a las variaciones anatómicas que se presentan durante el transcurso del tratamiento. Causa de las variaciones son: movimiento respiratorio, la pérdida de peso, contracción del tumor, llenado de la vejiga, etc. Las técnicas de mitigación de esta incertidumbre incluyen: planificación basada en 4D-CT para el movimiento respiratorio, la replanificación adaptativa para la pérdida de peso o la contracción del tumor, y la selección cuidadosa del ángulo del haz para evitar el desplazamiento de la anatomía susceptible de variación siempre que sea posible
Biológica	La eficacia biológica relativa (RBE) es aceptada como 1.1 en la práctica clínica. Lo anterior es basado en el análisis de datos in vivo e in vitro obtenidos en la mitad del SOBP [147]. Sin embargo, la transferencia de energía lineal (LET) aumenta hacia el extremo distal de la SOBP, con un aumento correspondiente en RBE [144]

Tabla 4-1: Principales fuentes de incertidumbre en la terapia de protones. *Tabla tomada de [110].*

4.7.1. Heterogeneidades

En medios heterogéneos, las distribuciones de dosis debidas al haz de protones son más complejas que en medios homogéneos.

Las heterogeneidades causan principalmente dos efectos sobre los protones a medida que estos penetran en el medio: Alteraciones en el rango y Alteraciones en la extinción de la dispersión lateral del haz de radiación.

Debido a que las distribuciones de dosis reflejan los efectos de las heterogeneidades, se deben compensar a lo largo de la trayectoria de haz, así como también se debe construir un mapa de estas.

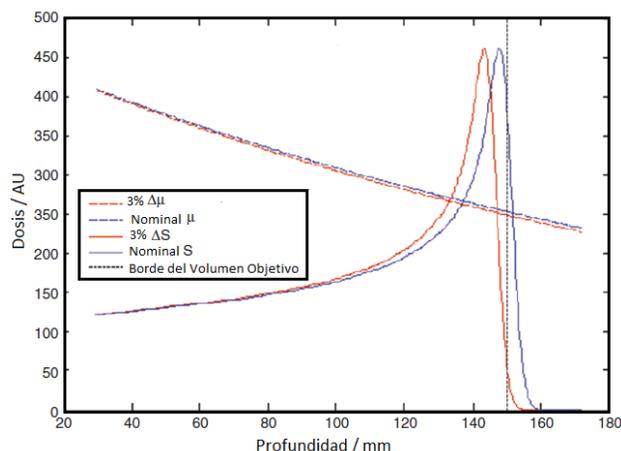


Figura 4-16: Aumentar en 3% los parámetros de atenuación (poder de frenado para protones y coeficientes de atenuación para fotones), genera una sobredosis en el borde del volumen objetivo, mientras que con los fotones este efecto ocurre mínimamente. *Figura tomada de [110].*

El mapa de heterogeneidades se construye a partir de la conversión de las imágenes de tomografía computarizada (TC) de resolución fina a densidades equivalentes de agua, con el fin de calcular las distribuciones de dosis tridimensionales.

Los requisitos relacionados con las incertidumbres presentadas debido a las heterogeneidades, son necesarios para la planificación de tratamientos con haces de protones e implican lo siguiente [153]:

- Realización de un ajuste bilineal experimental en el comisionamiento del equipo de entrega del haz de radiación; con el fin de obtener la curva del poder de frenado relativo vs el número de CT (método de ajuste directo y método estequiométrico).
- Compensar, ya sea física o virtualmente, las heterogeneidades debidas a implantes metálicos si estas se encuentran presentes, en el caso de la técnica de dispersión pasiva.
- Tener en cuenta las incertidumbres asociadas con la desalineación del compensador con el tumor, órganos y diferentes tejidos del paciente.
- Tener en cuenta las incertidumbres debidas a la penetración del haz de protones, por ejemplo, es común evitar parcial o completamente el uso de angulaciones del haz para las cuales habría un margen estrecho entre el volumen objetivo y el órgano a riesgo OAR.

4.7.2. Concepto de PTV

El PTV es un volumen basado en el volumen objetivo clínico subyacente (CTV: Clinical Target Volume), es un concepto geométrico utilizado en la planeación y mencionado por primera vez en el ICRU 50 [53].

Para la obtención del PTV en tratamientos con fotones se realizan márgenes para tener en cuenta las incertidumbres internas y externas en la ubicación del CTV en relación con el haz de radiación (se expande el CTV).

Existen algunas diferencias en el uso del PTV en la terapia con protones. Para fotones, el PTV es utilizado para determinar solo los márgenes laterales del haz de radiación; en el caso de los protones, además de los márgenes laterales, se debe tener en cuenta el margen de profundidad, ya que se debe permitir las incertidumbres presentadas durante la penetración de las partículas y así poder saber la caída del 90 % de la isodosis distal [153].

Las incertidumbres en la densidad de los tejidos tienen un efecto directo en la penetración de los protones y la posición del pico de Bragg. En la Figura 4-16 se ilustra el efecto de un 3 % de aumento en el parámetro de atenuación físico sobre un pico de Bragg de protones con respecto a la penetración en el volumen objetivo; este mismo efecto también es ilustrado en el caso de los fotones. Por lo tanto, las heterogeneidades son mucho más importantes en la terapia con protones que en la terapia con fotones [110].

La energía del haz de partículas debe elegirse de modo que todo el CTV quede dentro del volumen irradiado, teniendo en cuenta las incertidumbres de movimiento y el rango.

Por lo tanto, para los protones, los márgenes laterales y los márgenes en profundidad (en relación con las superficies tumorales proximales y distales) resuelven diferentes problemas. Por lo anterior, para cada orientación del haz de partículas es necesario considerar un PTV por separado con diferentes márgenes lateralmente a lo largo de la dirección de cada haz [153].

4.7.3. Parámetros clínicos

Mientras que en el tratamiento para tumores profundos (como sarcomas paravertebrales) con fotones es necesario el uso de varios haces de radiación; en la terapia con protones, es posible constituir un plan de tratamiento satisfactorio a partir de un solo haz de partículas. Lo anterior es posible ya que la protonterapia puede proporcionar una dosis de penetración inicial mas baja que la dosis objetivo y alcanzar esta dosis al entrar al CTV [153].

Sin embargo, para un sitio relativamente poco profundo, como un cordoma-sacro tratado desde la parte posterior, la dosis de piel debida a los protones sería muy cercana al 100 % de la dosis objetivo, por esta razón , en estos casos es mejor utilizar terapias con fotones.

Por lo general, se necesitan menos haces de protones que haces de fotones para lograr un plan de tratamiento satisfactorio [163]. Además, mientras que los fotones tienden a necesitar haces casi opuestos para compensar la caída de la dosis exponencial, no es necesario usar haces de protones muy separados; solo se necesita una separación angular suficiente para que no se produzca una superposición apreciable de los haces sobre la piel [164].

4.7.3.1. Plan de tratamiento en la técnica de dispersión pasiva

En esta técnica, la conformación del campo se logra al personalizar los diseños de colimación de campo, línea del haz de protones y compensador de rango, para así asegurar una cobertura total del CTV con apropiados márgenes laterales, y márgenes distales y proximales; específicas del haz de protones para tener en cuenta en las incertidumbres del rango de protones [110].

A pesar del hecho de que un solo haz de protones puede cubrir el volumen objetivo, es típico usar múltiples ángulos de haz para mitigar el efecto de las incertidumbres específicas de los protones (Tabla 4-1). Esto es particularmente útil si el órgano a riesgo (OAR) se encuentra distante del volumen objetivo, ya que así se evita en el OAR los efectos del final de rango.

Los ángulos de haz múltiple también ayudan a reducir la dosis en la piel [165], dado que los haces de protones pasivamente dispersos no muestran una protección eficaz en piel.

Dentro de los planes de tratamientos realizados con la técnica de dispersión pasiva se debe tener en cuenta [110]:

Máximo tamaño de campo: Es la máxima dimensión lateral del volumen objetivo, que se puede tratar sin utilizar campos múltiples.

Dirección del haz: Las direcciones del haz a menudo se eligen para proteger el OAR que se encuentra distal al volumen objetivo, para así evitar los efectos del final de rango de los protones [166].

Se puede elegir una dirección del haz de manera que su borde lateral, en lugar de su borde distal, se use para bloquear el OAR. Además, como los protones son sensibles a la trayectoria radiológica a lo largo de la cual viajan, es preferible elegir ángulos de haz que eviten variaciones en la anatomía causada por el llenado de la vejiga, variación del gas intestinal, llenado del estómago, movimiento respiratorio u otros procesos similares. Si es posible, deben evitarse las direcciones con cambios bruscos en el poder de detención de protones (altamente heterogéneos).

Campos de apoyo: Para volúmenes grandes o alargados, dos o más campos adyacentes deben ser utilizados desde cualquier dirección del haz. Esto normalmente requiere múltiples isocentros. Un ejemplo clásico de esto es la irradiación craneoespinal (CSI) con

haces de protones.

Tasa de dosis: Factor principal de la eficiencia en la entrega del haz. Sus valores comunes son: $2Gy/min$ y $1Gy/min$.

Sistema de colimación: Configuración manual o automática de la forma lateral del haz. Usualmente la colimación se hace por medio de placas de latón o *multiláminas*.

Tiempo de cambio del haz: Determina la eficiencia de operación de un centro de terapia de protones con diferentes habitaciones de tratamiento. Usualmente este tiempo es de $10s - 60s$

4.7.3.2. Plan de tratamiento en la técnica de barrido activo

Una de las razones por lo cual la técnica de barrido activo es mas llamativa que la técnica de dispersión pasiva, es el aumento de la conformidad de la dosis con respecto a los haces dispersados.

Los haces dispersados producen distribuciones de dosis que carecen de conformidad proximal y la creación intencional de distribuciones de dosis heterogéneas en los volúmenes objetivos, como las necesarias en tratamientos de *Boost integrado*, no es práctica [167].

La falta de conformidad proximal en el uso de tratamientos con dispersión pasiva, puede tener desventajas clínicas claras, como, el aumento de la dosis en piel, por lo tanto, la necesidad de combinar tratamientos de protones con tratamientos de fotones para reducir la aparición de efectos secundarios cutáneos.

Los tratamientos con barrido activo de protones requieren poco o nada de implementos extras para el paciente o campo de tratamiento, como los colimadores y los compensadores utilizados con los haces dispersados.

Esto tiene dos consecuencias positivas [107]:

- Disminución de la dosis debida a neutrones, ya que no se utilizan colimadores de alto número atómico como en la dispersión pasiva.
- El tiempo necesario para tratar un paciente disminuye, ya que no hay necesidad de ingresar a la sala en cada campo para cambiar colimadores y compensadores.

Dentro de los planes de tratamientos realizados con la técnica de barrido activo se debe tener en cuenta:

Energía máxima: Las energías máximas se encuentran en el rango de $230MeV$ o inferior, correspondientes a una profundidad de penetración en el agua de aproximadamente $32cm$.

Energía mínima: La mayoría de los sistemas de terapia de protones disponibles en el mercado permiten una energía mínima de $100MeV$, correspondiente al rango de aproxi-

madamente 7.8cm en agua, y $60 - 70\text{MeV}$ ($3.1 - 4.1\text{cm}$).

Tamaño máximo de campo: El tamaño máximo de campo disponible en varias instalaciones con esta técnica es bastante grande (por ejemplo, $30 \times 40\text{cm}^2$), este tamaño probablemente esté determinado por las necesidades de haces dispersados en lugar del barrido con protones. En las nuevas instalaciones que dependen completamente del barrido con protones para aceptar tamaños de campo más pequeños, por ejemplo, $20 \times 20\text{cm}^2$ [107].

Características del haz: El haz tiene dos características [110]:

1. **Geometría:**

Es la orientación y posicionamiento del haz de radiación respecto al paciente y al volumen objetivo. El enfoque geométrico de un haz de radiación se correlaciona con sus capacidades dosimétricas, por ejemplo, un solo haz de fotones tiene poco o ningún control dosimétrico a lo largo del eje de penetración del campo. Esta limitación se reduce agregando mas campos de fotones, para lograr así un buen cubrimiento y conformación de la dosis en el volumen objetivo. Sin embargo, un solo haz de protones tiene la capacidad de lograr una conformidad total y en algunos casos no se necesitan campos adicionales.

2. **Dosimetría:**

Es la capacidad para depositar dosis en el paciente. La capacidad dosimétrica de un campo de un haz estrecho de protones se define por numerosos puntos con la capacidad de modulación de la dosis dentro de cada vóxel contenido dentro de un volumen tridimensional.

4.7.4. Riesgo de un segundo cáncer

La inducción de un segundo cáncer con la terapia de protones ha sido un área importante de investigación y discusión. La generación de neutrones secundarios es la causa potencial por la cual se puede originar una segunda inducción de cáncer [168]. Los cálculos realizados por Eric J. Hall en [168], muestran que el riesgo de inducción de un segundo cáncer a partir de tratamientos con protones es mayor que en tratamiento con fotones utilizando la técnica IMRT. Los valores obtenidos de estos cálculos han sido cuestionados y se ha demostrado que sobrestiman significativamente los riesgos de la terapia de protones [169, 170].

El riesgo de la inducción de un segundo cáncer es de particular importancia para pacientes pediátricos, ya que estos pueden vivir mucho tiempo después de la finalización del tratamiento.

Los factores que conducen a un mayor riesgo de la aparición de un segundo cáncer, son genéticos y están relacionados con la modalidad de tratamiento. Los pacientes pediátricos con

mayor riesgo de inducción de un segundo cáncer son aquellos con retinoblastoma, enfermedad de Hodgkin, leucemia, neuroblastoma, sarcoma y tumores del sistema nervioso central [171].

Miralbell y Lomax en [172], investigaron la capacidad que tiene la protonterapia para reducir la incidencia de segundos cánceres en dos pacientes pediátricos.

El primer paciente presentó un rhabdomioma parameningeo y el segundo un meduloblastoma.

Para el primer paciente se generaron planes de tratamiento de rayos-X convencionales, de intensidad modulada con fotones (IMRT) y de dispersión pasiva con protones. Para el paciente con meduloblastoma, también se generaron los planes con las mismas técnicas, adicionando la IMPT. El riesgo de una segunda inducción de cáncer se determinó basándose en el modelo que se describe en el artículo de Schneider en [173].

Este modelo permite la estimación del segundo riesgo de cáncer según estadísticas de dosis-volumen en los órganos que no son objetivo. Para el paciente con rhabdomioma, el uso de la terapia de protones redujo el riesgo de incidencia de un segundo cáncer en más de un factor de dos en comparación con los planes convencionales de rayos-X e IMRT. Para el paciente con meduloblastoma, los haces de protones redujeron la segunda incidencia de cáncer de 8 a 15 veces en comparación con las técnicas de fotones. Los resultados del estudio de Miralbell [172] demuestran que es significativamente grande la reducción de la incidencia de cáncer secundario en pacientes pediátricos mediante el uso de la terapia de protones.

Schneider en [173] utilizó el concepto de dosis equivalente en órganos (OED) para calcular el riesgo de un segundo cáncer para pacientes tratados por cáncer de próstata utilizando protones e IMRT de fotones con 6MeV , 15MeV y 18MeV . Es importante tener en cuenta que, debido a la producción de neutrones conocida cuando se utilizan altas energías de fotones (15MeV y 18MeV), estas energías normalmente solo se usan para pacientes de contextura muy grande.

Se dice que una distribución de dosis en un órgano es equivalente (corresponde al mismo OED), si conduce a la misma inducción del segundo cáncer inducido por radiación [174]. El efecto de las dosis dispersas de rayos-X y neutrones se incluyó en las estimaciones de riesgo. El aumento de la energía de fotones conduce a un mayor riesgo de incidencia de un segundo cáncer, debido a la producción de neutrones que se produce en altas energías. El uso de protones en lugar de técnicas de fotones tiene una gran ventaja al reducir el riesgo de inducción de un segundo cáncer en más de un 50%.

5 Tratamientos clínicos

La radioterapia es una herramienta para el tratamiento del cáncer que ayuda a la destrucción de las células tumorales y que al mismo tiempo puede dañar células de tejidos sanos durante su proceso. Dado que al ser irradiados tejidos sanos, se puede generar efectos adversos para la salud, los planes de tratamiento tienen como objetivo cubrir todo el volumen tumoral con la dosis prescrita por el médico y al mismo tiempo reducir la radiación de los órganos a riesgo que se encuentran cercanos al tumor.

La terapia con protones ha prometido ser una radioterapia más efectiva que la IMRT (terapia de intensidad modulada) ya que sus propiedades físicas permiten depositar la mayor parte de su energía después de recorrer una distancia bien definida. Debido a la alta conformidad que logra la radioterapia con protones, se puede usar para tratar volúmenes de tumores situados cerca de órganos sanos.

Tanto en la planeación del tratamiento con radioterapia de fotones (IMRT) como la planeación con protones, se tienen en cuenta los siguientes volúmenes de acuerdo al reporte del ICRU número 83 [175]:

- Volumen tumoral grueso (GTV), se define como la extensión y la ubicación del volumen maligno.
- Volumen objetivo clínico (CTV), es el tejido que contiene el GTV y cualquier enfermedad maligna microscópica subclínica que debe eliminarse.
- Volumen objetivo de planificación (PTV), tiene en cuenta el efecto neto de todas las posibles variaciones geométricas para garantizar que la dosis prescrita se administre a todo el CTV.
- Volumen de organo a riesgo (OAR), son los órganos que se tienen en cuenta dentro del plan de tratamiento para ser cuidados en la cantidad de dosis que reciben.
- Volumen de órgano a riesgo de planeación (PRV), su definición es análoga con la del PTV, ya que se considera los movimientos de los OAR, así como las incertidumbres en la configuración.

Actualmente se han publicado varios estudios que comparan la distribución de dosis en función del volumen tratado en la terapia de protones y la IMRT, para tumores con diferentes tipos de patología. En este capítulo se revisan diversas comparaciones de planeación de tratamientos para diferentes sitios clínicos y se describe el posible beneficio clínico al usar

la terapia de protones, en la Tabla 5-1 y la Tabla 5-2 se puede observar el listado de estas comparaciones.

5.1. Tumores pediátricos

Debido a que los pacientes pediátricos tienen una alta probabilidad de vivir por periodos largos de tiempo después de su tratamiento con radioterapia, el cuidado de los órganos sanos que se encuentran a riesgo de ser irradiados debe ser de vital importancia.

La protonterapia es una de las técnicas más prometedoras para reducir el riesgo de efectos adversos para la salud en el tratamiento de tumores pediátricos. Los niños diagnosticados con cáncer en la actualidad tienen más de un 80 % de probabilidad de supervivencia a 5 años [34, 176]. Los sobrevivientes de cáncer pueden sufrir una variedad de efectos adversos para la salud asociados con el tratamiento del tumor primario [177].

Un estudio del Departamento de Radioterapia del Hospital General de Massachusetts [178], realizó la comparación entre las técnicas de tratamiento con fotones (IMRT y Conformal 3D) y la técnica con protones de dispersión pasiva (PSPT) para tratamientos de pacientes pediátricos craneoespinales con refuerzo en la fosa posterior. Las distribuciones de isodosis a nivel de la cóclea en proyección axial se muestran en la Figura 5-1 y demuestran la capacidad tanto de la IMRT como de los protones (PSPT) para preservar el aparato auditivo. Los protones realizaron la mejor preservación del aparato auditivo y la glándula pituitaria. Para todos los órganos considerados externos al volumen objetivo (OARs), los protones dieron la mejor disminución de dosis recibida.

Para los niños más pequeños, que aún tienen una gran oportunidad de crecimiento, es muy importante irradiar toda la columna vertebral con el fin de evitar desequilibrios con el crecimiento. Las distribuciones de dosis de la parte craneoespinal, son mostradas en la Figura 5-2 y son vistas sagitalmente; se observa que de las tres técnicas que se comparan, los protones permiten un mayor cuidado de todos los órganos OAR a excepción de la parte posterior del esófago. Debido a que se debe dar cubrimiento de dosis a toda la columna vertebral, el plan de tratamiento PSPT de protones se desarrolla con campos de radiación anterior y posterior, por la proximidad del esófago a la columna vertebral su pared posterior recibió cerca del 100 % de la dosis prescrita.

Otro de los tumores más comunes en niños pequeños son los *ependimomas*, estos son tumores blandos, grisáceos o rojos que pueden contener quistes o calcificaciones minerales; se encuentran formados de células del epéndimo que recubren los ventrículos del cerebro y el centro de la médula espinal [179]. Estructuras como el cerebro, las cócleas, los nervios ópticos y el tronco cerebral pueden situarse cerca de este tumor, lo que hace que sea mejor un tratamiento altamente conformal que permita cuidar todos los órganos a riesgo.

El tratamiento de los ependimomas pediátricos con diferentes técnicas fue investigado por otro estudio hecho por el departamento de radioterapia del Hospital General de Massachusetts [180]. Donde se realizó un estudio retrospectivo de 17 pacientes tratados por ependimoma prescritos con una dosis de 55.8 Gy de fotones (o su equivalente D_{RBE} para protones, Sección 4.5.1.4), los planes de tratamiento se generaron y compararon para la IMRT, protonterapia con técnica de dispersión pasiva (3D-CPT) y protones de intensidad modulada IMPT. Los planes IMRT utilizaron 6 haces en comparación con 4 para 3D-CPT y 3 para los planes de tratamiento IMPT. Para la técnica de IMRT es necesario un mayor número de haces ya que así se logra una homogeneidad de dosis aceptable y una buena conformidad de dosis en el volumen tumoral. La Figura 5-3 muestra las distribuciones de dosis de los planes IMRT, 3D-CPT e IMPT para uno de los pacientes considerados. Todos los planes se normalizaron de tal manera que la dosis prescrita cubrió el 95 % del volumen CTV. El cubrimiento de dosis en el tumor fue similar para IMPT, 3D-CPT e IMRT y se observa una mejor protección a los órganos a riesgo OAR utilizando 3D-CPT en comparación con IMRT y se mejoró aún más al usar IMPT. Solo la IMPT redujo a cero la dosis recibida en el hipotálamo; no se muestra claramente el beneficio de los protones en estructuras cercanas o incluidas dentro del CTV.

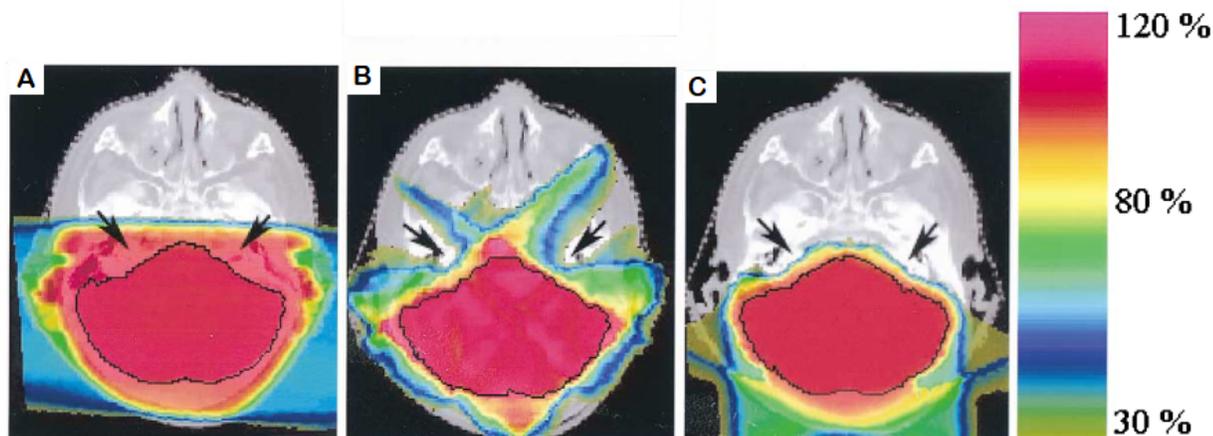


Figura 5-1: Distribuciones de isodosis en la proyección axial a nivel de la cóclea; se muestra la técnica 3D-CRT (a), IMRT (b) y protones PSPT (c). Las flechas muestran las cócleas. *Figura tomada de [178].*

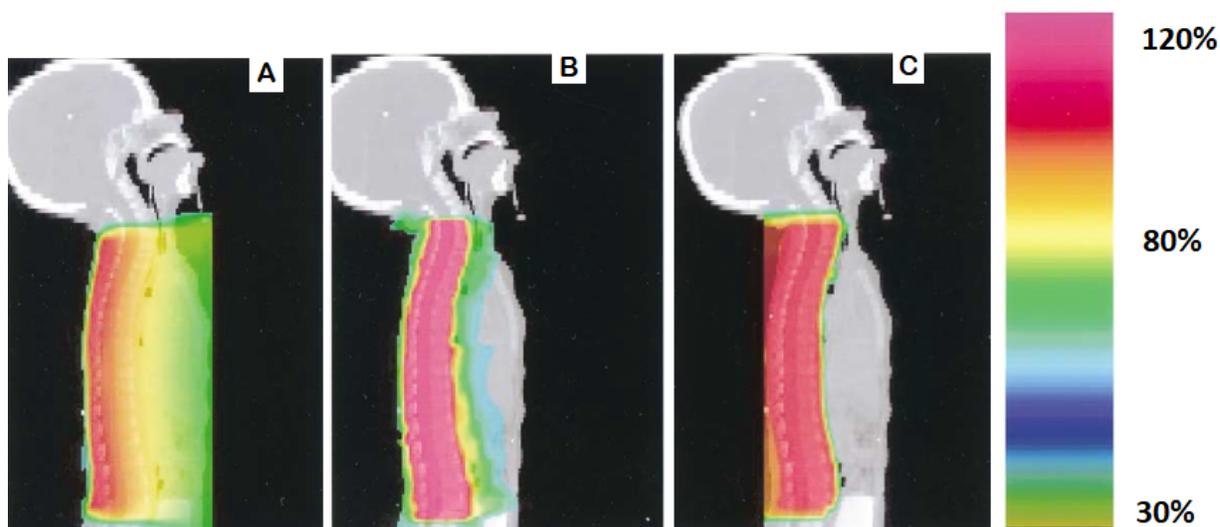


Figura 5-2: Distribuciones de isodosis en la proyección axial a nivel de la médula espinal; se muestra la técnica 3D-CRT (a), IMRT (b) y protones PSPT (c). *Figura tomada de [178].*

5.2. Cáncer de próstata

En América, aparte del cáncer de piel, el cáncer de próstata es el principal diagnóstico de cáncer en los hombres; se estima que representa el 21 % de los nuevos diagnósticos de cáncer en los hombres en el 2016 [110]. Debido a la mejoría en la detección temprana y el tratamiento de esta enfermedad, la mortalidad por cáncer de próstata ha disminuido desde el años 1990 [181].

La glándula prostática está ubicada a lo profundo de la pelvis masculina y esta apoyada en la parte anterior por la vejiga y posterior del recto. Esta proximidad de la glándula prostática a importantes estructuras normales hace que el cáncer de próstata sea otra neoplasia maligna que pueda tratarse eficazmente con la radioterapia de protones.

Durante la última década, la radioterapia con fotones utilizando la técnica de intensidad modulada (IMRT), se ha convertido en la forma estándar de tratamiento para el cáncer de próstata. Los defensores de la protonterapia argumentan que las propiedades físicas de los protones pueden disminuir los efectos secundarios más comunes asociados como la toxicidad gastrointestinal o la genitourinaria [11]; no obstante, la IMRT ha sido evidenciada con una amplia literatura como una técnica con gran eficacia y baja toxicidad en el tratamiento del cáncer próstata.

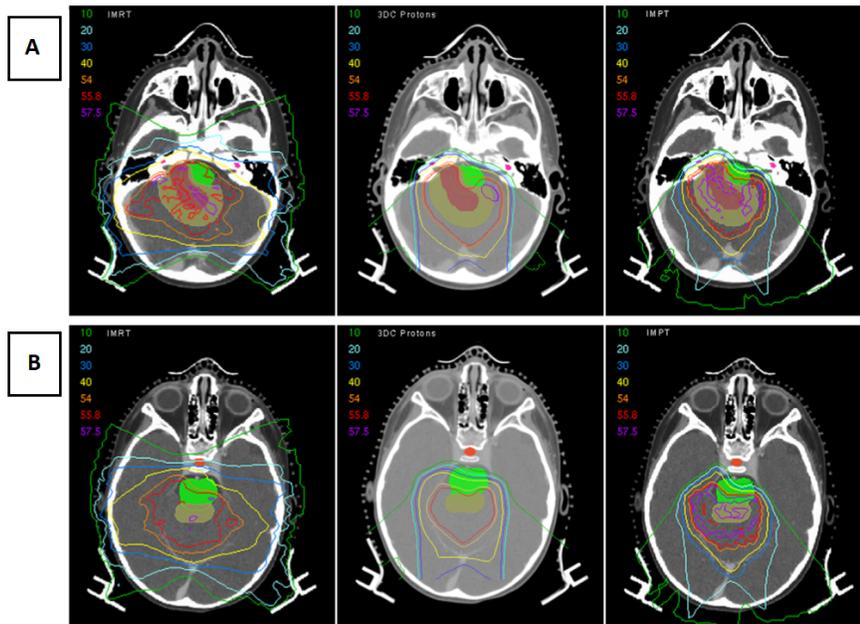


Figura 5-3: Distribuciones de dosis para planes de intensidad modulada de fotones IMRT (izquierda), protonterapia con técnica de dispersión pasiva 3D-CPT (centro) y terapia de protones de intensidad modulada IMPT (derecha), mostradas en un plano axial a nivel de: (A) cóclea y (B) lóbulos temporales y glándula pituitaria. El volumen GTV se muestra en rojo, y el (CTV) se muestra en amarillo. Se observa que las terapias de protones muestran una mejor protección a la cóclea, el cerebelo, la glándula pituitaria y los lóbulos temporales. El plan IMPT muestra una conformidad de la dosis en el tumor y una mayor disminución de dosis recibida por los órganos OAR. *Figura tomada de [180].*

En el tratamiento de cáncer de próstata, la incertidumbre en el posicionamiento diario del paciente (debido a los movimientos anatómicos), así como el llenado del recto y la vejiga, pueden ser afectados significativamente por el rango de los protones dentro del tejido [182]; esto hace que algunas de las direcciones del haz utilizadas comúnmente en la terapia con fotones (por ejemplo, posterior-anterior) sean menos adecuadas para la irradiación con protones.

Para minimizar los efectos de las incertidumbres del rango, los pacientes de próstata suelen ser irradiados utilizando haces de protones laterales opuestos, que generalmente obligan al menos en una parte de la pared rectal anterior limitar la dosis a la región de dosis alta. Para poder evaluar diferencias dosimétricas entre tratamientos de protones y fotones, se debe comparar la protonterapia con un tipo de terapia de fotones que permita una mayor conformación de la distribución de dosis.

Las terapias de fotones con modulación mas comunes actualmente son: la terapia de intensidad modulada (IMRT) o la arco-terapia modulada (VMAT). Con la IMRT, se utilizan más haces que en la terapia de radiación tridimensional (3D) convencional, y la fluencia de cada haz se modula para crear una distribución de dosis altamente compatible con el volumen objetivo, capaz de doblarse alrededor de estructuras normales críticas, como la pared rectal anterior. La diferencia entre IMRT y VMAT, es que esta ultima técnica utiliza arcos y el movimiento del gantry continuamente alrededor del paciente para lograr una mejor conformación de dosis.

Actualmente, las técnicas de IMRT y VMAT se están convirtiendo en métodos dominantes para administración de radiación de haz externo a la próstata. Un estudio realizado por Alexei Trofimov, en el Hospital General de Massachusetts muestra la comparación de planes de tratamientos en un estado temprano de cáncer de próstata utilizando la técnica IMRT para fotones y la técnica de dispersión pasiva (PSPT) y barrido activo para protones [28]. En este estudio se planearon diez pacientes utilizando IMRT (protonterapia con técnica de barrido activa de siete campos coplanares igualmente espaciados) y 3D-CPT (protonterapia con técnica de dispersión pasiva con dos campos laterales opuestos), Figura 5-4.

La dosis prescrita fue 79.2 Gy de fotones (o su equivalente D_{RBE} para protones, Sección 4.5.1.4). Este estudio también hace una comparación con planes para 3D-CPT con una configuración de haz no estándar y para IMPT asumiendo la entrega de modulación del haz de protones. Con el fin de comparar las técnicas IMRT, 3D-CPT e IMPT, en este estudio se toma como muestra el paciente número uno y se encuentra que la IMRT produce una mejor conformidad de dosis (definida como la relación entre el volumen de la isodosis prescrita y el volumen del blanco objetivo), lo que refleja el hecho de que un mayor volumen de tejido no específico (BODY), recibe más dosis prescrita (79.2Gy) con terapia de protones 3D-CPT que con IMRT, ver la Figura 5-4.

También se encuentran los histogramas dosis-volumen (DVH), en los cuales se muestra que en la terapia de protones (3D-CPT) los volúmenes V_{20} , V_{40} , V_{50} reciben menos dosis que con IMRT y que el gradiente (diferencia entre la dosis prescrita y la dosis máxima recibida) expuesto en la técnica de IMRT es más grande que en el tratamiento con protones (Figura 5-5).

A pesar que las cabezas femorales reciben mayor dosis con terapias con protones, sus dosis se encuentran dentro de la tolerancia del protocolo del RTOG 0126. El mismo paciente número uno es planeado con la técnica IMPT, al comparar con las técnicas IMRT y 3D-CPT, se observa (Figura 5-5) una disminución considerable de dosis en vejiga y recto; así mismo también se observa que la conformidad y distribución de dosis es mejor con IMPT que con 3D-CPT (Figura 5-6).

En este mismo estudio [28] se muestra el paciente número dos y se compara la técnica IMRT con la 3D-CPT de dos campos laterales opuestos y de ángulos no estándares (rotaciones de 20° y 50°). En la Figura 5-7(C) se muestra la diferencia entre las distribuciones de dosis IMRT y 3D-CPT; en este caso los protones entregan una dosis excesiva al volumen que rodea al objetivo (debido a la penumbra más amplia y el efecto del compensador de dosis), y lateralmente, a lo largo de la dirección de irradiación.

Por otra parte, la IMRT muestra que irradia tejidos sanos a dosis más altas y en la Figura 5-8 se puede observar que la IMRT irradia significativamente volúmenes grandes con dosis bajas (menores a 30Gy), mientras que en el caso de la 3D-CPT se irradia un aproximado de 20% del volumen con un rango cercano a la dosis prescrita ($50 - 75\text{Gy}$).

Con respecto a la incidencia de segundos cánceres causados por la protonterapia en [183] se muestra por medio de un estudio dosimétrico que la terapia con protones reduce el riesgo de un segundo cáncer en comparación con IMRT. Esta reducción se atribuye a la reducción sustancial de la dosis al recto y la vejiga proporcionados por los planes de tratamiento con protones[183].

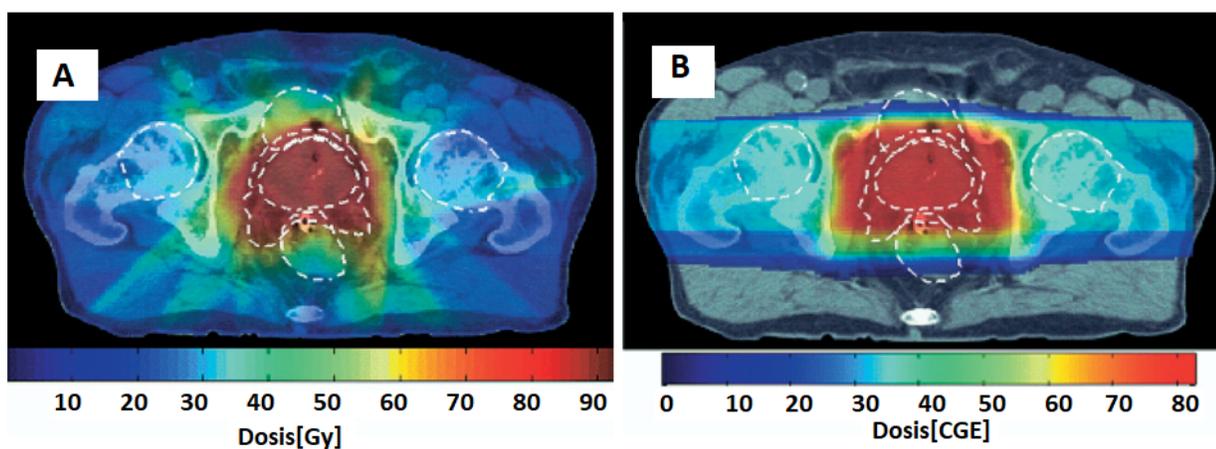


Figura 5-4: Paciente 1, distribución de dosis para : A) IMRT . B) 3D-CPT, se observa como para la técnica 3D-CPT, un volumen mayor de tejido sano recibe más dosis prescrita cerca del volumen tumoral; también se observa que en IMRT la cantidad de dosis bajas a tejido sano es en mayor que para la 3D-CPT. *Figura tomada de [28].*

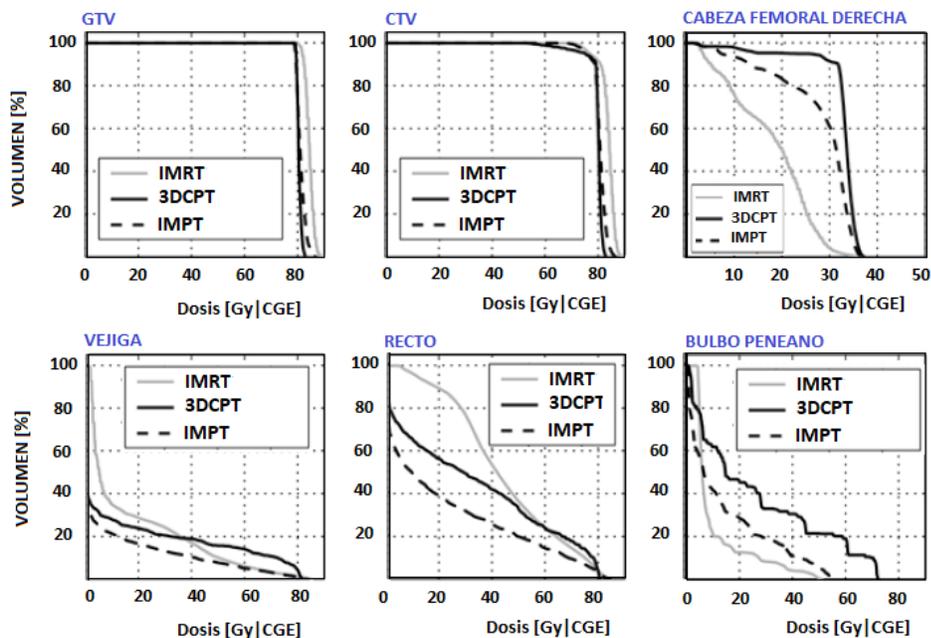


Figura 5-5: Paciente 1: Histogramas dosis-volumen para IMRT, 3D-CPT y IMPT; se observa que la técnica IMRT a pesar que protege más las cabezas femorales y el bulbo peneano, las técnicas de protonterapia son mas efectivas para disminuir la dosis en recto y vejiga y dar un mayor cubrimiento de dosis al tumor, siendo el gradiente de la dosis prescrita mayor. *Figura tomada de [28].*

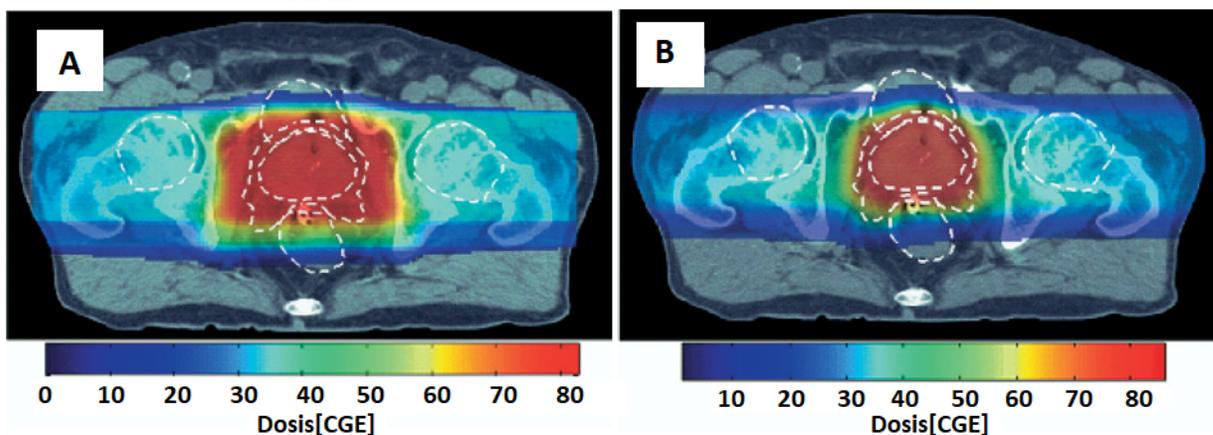


Figura 5-6: Paciente 1, distribución de dosis para: A) 3D-CPT, B) IMPT. Se observa que la conformidad y el cubrimiento de la dosis prescrita al volumen tumoral es mejor en la técnica de IMPT. *Figura tomada de [28].*

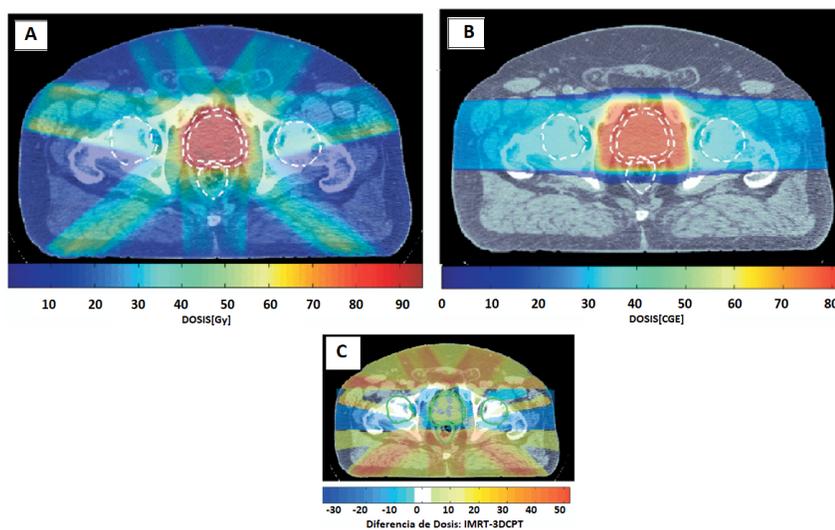


Figura 5-7: Distribuciones de dosis para las técnicas: (A) IMRT, (B) 3D-CPT utilizando la configuración de campos laterales opuestos y (C) diferencia entre las dosis administradas por los planes de IMRT y 3D-CTP, en este caso los protones entregan una dosis excesiva al volumen que rodea al objetivo y lateralmente, a lo largo de la dirección de irradiación. *Figura tomada de [28].*

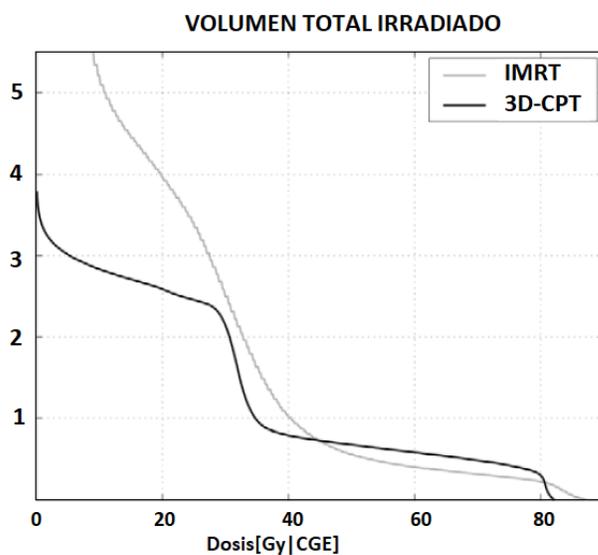


Figura 5-8: Histogramas dosis-volumen para todo el volumen irradiado (BODY) para las técnicas IMRT y 3D-CPT; se puede observar como la IMRT irradia significativamente volúmenes grandes con dosis bajas. *Figura tomada de [28].*

5.3. Tumores de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello se ubican en sitios donde existen más ventajas al usar la terapia de protones en comparación con los fotones. El parénquima cerebral, el tronco cerebral, las estructuras ópticas y el hipotálamo son ejemplos de tejidos normales que están potencialmente sujetos a los efectos nocivos de la irradiación [184] y que requieren mas exigencia en la optimización del plan de tratamiento, ya que de estos órganos dependen la mayor funcionalidad del cuerpo humano. La protonterapia se ha caracterizado por ser una de las técnicas que puede proporcionar una mejor distribución de dosis, en comparación con la radioterapia convencional o modulada de fotones, además de conseguir una alta conformidad y homogeneidad de la radiación [11].

Los cánceres avanzados de cabeza y cuello que se tratan con radioterapia requieren dosis muy altas para poder dar cubrimiento al volumen total PTV. Según la etapa y el sitio del tumor, se pueden prescribir hasta $72Gy$ con un fraccionamiento convencional de $2Gy$ [185]. Un estudio desarrollado por el Departamento de Física Médica del Instituto Oncológico del Sur de Suiza [185], realizó una comparación de planes de tratamiento con técnicas de fotones 3D-CRT e IMRT y técnicas de protones de doble dispersión pasiva y de barrido uniforme, con el fin de evaluar los beneficios y limitaciones potenciales al tratar esta clase de tumores con estas técnicas.

Las comparaciones se realizaron para 5 pacientes que presentaban carcinoma de células escamosas en estadio III-IV en la región de cabeza y cuello. La dosis que se prescribió al PTV fue de $54Gy$, mientras que la médula espinal se limitó a recibir una dosis máxima de $40.5Gy$ para todas las técnicas. Considerando solo el cubrimiento de la dosis prescrita al tumor, todas las técnicas desarrollaron resultados similares, pero las técnicas con protones produjeron una mejor homogeneidad de la dosis para el PTV.

Las dosis recibidas por los OARs, como la médula espinal y las glándulas parótidas tuvieron una mejor protección con los protones. Este estudio mostró que el uso de la protonterapia para el tratamiento de tumores avanzados de cabeza y cuello tiene el potencial de reducir la posibilidad de toxicidad de la médula espinal [185].

Al igual que la investigación realizada por Lucca Cozzi del Instituto Oncológico del Sur de Suiza [185], Marloes Steneker del Departamento de Radiación del Instituto Paul Sherrer investigó sobre casos de tumores de cabeza y cuello en estadio avanzado. En el estudio de Steneker, se compararon las técnicas de IMRT para fotones e IMPT para protones. Se determinó la capacidad que tiene cada técnica para disminuir las dosis recibidas por los órganos a riesgo mientras se mantiene homogénea la dosis prescrita al tumor.

Al igual que en el estudio realizado en Suiza [185], se generaron planes de tratamiento para 5 pacientes con carcinoma de células escamosas en estadio III y IV, donde parte de las glándulas parótidas se encontraban dentro del PTV y la médula espinal lo rodeaba. La planeación con IMRT se realizó con 5 – 9 campos y para IMPT con 3, 5 y 9 campos. La Figura 5-9 muestra las distribuciones de dosis de 9 campos para IMRT e IMPT (como un caso ejemplo), el plan IMPT desarrolla una mejor conformidad de la dosis prescrita en el volumen tumoral que el plan de IMRT.

En el mismo estudio [186], se observa que para la técnica IMRT genera un mejor cubrimiento de dosis y cuidado de los órganos a riesgo (OARs) cuando se utiliza tratamientos de 9 campos, pero a comparación de la técnica IMPT, los OARs recibieron menos dosis al utilizar los protones. Se observó poca mejora al utilizar de 3 a 9 campos con IMPT, pero se mostró que la reducción del tamaño del haz de radiación en los planes IMPT disminuyó la homogeneidad en el PTV. Sin embargo, a medida que se reducía la dosis a las parótidas, el tamaño del haz pequeño permitía mantener la homogeneidad en el PTV.

La IMPT con 3 campos produce la misma homogeneidad de dosis al PTV que el plan de IMRT de 9 campos, también se redujo la dosis en las parótidas del 55 % de la dosis de PTV al 35 %. El segundo riesgo de cáncer se mostró más bajo con la IMPT en comparación con la IMRT. La reducción del tamaño del haz en la IMPT redujo aún más el riesgo de inducir un segundo cáncer, este riesgo para los planes de tratamiento de IMPT aumentó en un 15 % al pasar de 3 a 9 campos, lo que sugiere que, a diferencia de la IMRT, no es beneficioso utilizar una gran cantidad de campos en la técnica de protones IMPT [186].

Los tumores de seno paranasal, fueron investigados por Anthony John Lomax del Instituto Paul Scherrer [187], el cual generó planes de tratamiento para un solo paciente con IMRT e IMPT, utilizando restricciones de dosis nominales. También se calcularon planes adicionales de IMRT, ya que se pretendía reducir la dosis a los órganos a riesgo, de manera que existiera una coincidencia con los histogramas de dosis-volumen del plan IMPT.

En la Figura 5-10 se muestran las distribuciones de dosis para los planes de tratamiento a nivel de los globos oculares en proyección sagital y se puede observar que la mayor conformidad de la dosis se desarrolla con la técnica IMPT, así mismo, esta técnica logra evitar algunos OARs por completo y tener una mejor homogeneidad de dosis en el volumen tumoral que la IMRT.

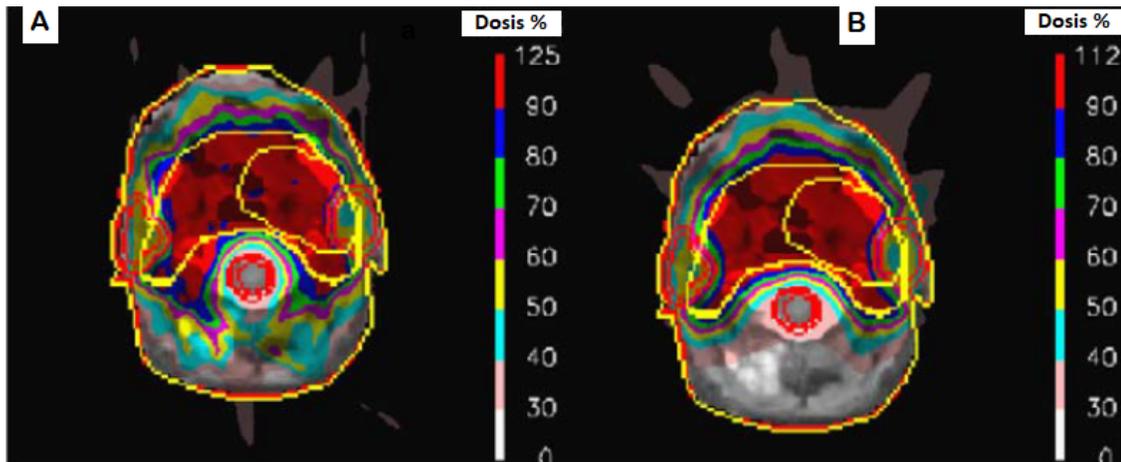


Figura 5-9: Distribuciones de dosis para tratamientos de 9 campos con IMRT (a) e IMPT (b) de cáncer de cabeza y cuello avanzado; se observa que el plan IMPT genera una mayor conformidad de la dosis y protege más la médula espinal. *Figura tomada de [186].*

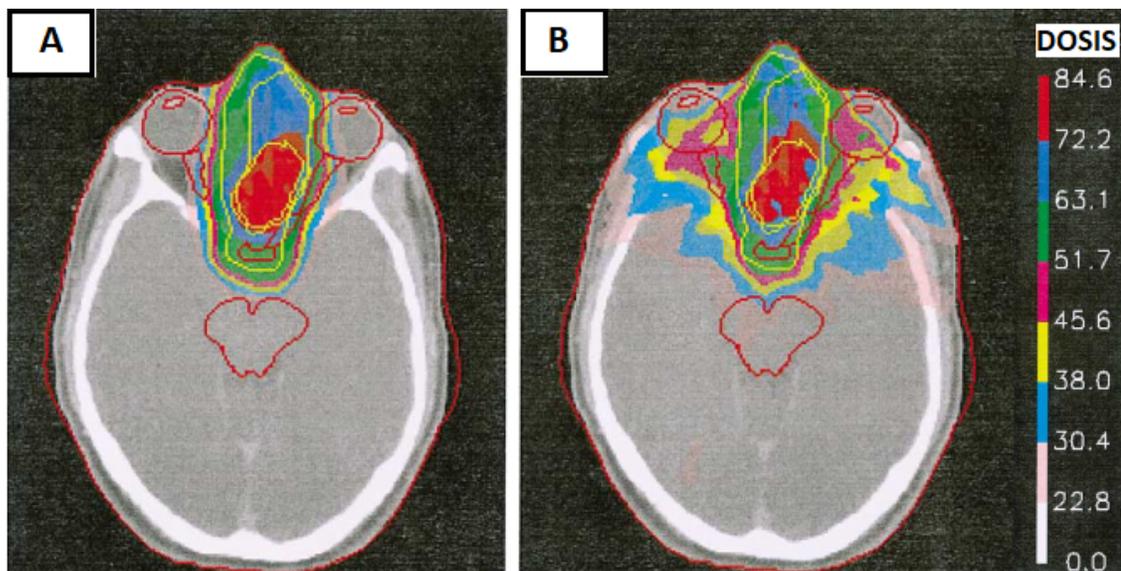


Figura 5-10: Distribuciones de dosis para tratamiento de IMPT (a) e IMRT (b) de cáncer de seno paranasal; se observa que la mayor conformidad de la dosis se desarrolla con la técnica IMPT, así mismo, esta técnica logra evitar algunos OARs por completo y tener una mejor homogeneidad de dosis en el volumen tumoral que la IMRT. *Figura tomada de [187].*

5.4. Cáncer de pulmón de células no pequeñas

El cáncer de pulmón es una de las neoplasias malignas más comunes, representa aproximadamente 225.000 casos nuevos y 160.000 muertes por año [188]. El tratamiento del cáncer de pulmón depende de la etapa. Las etapas tempranas se tratan con resección quirúrgica o radioterapia sola y los tumores más avanzados reciben radioterapia combinada con otra modalidad de terapia contra el cáncer.

Existen dos grandes tipos de cáncer de pulmón, cuyo nombre hace referencia al aspecto de sus células:

Cáncer de pulmón de células pequeñas(CPCP): El nombre deriva del tamaño de sus células (microcítico: células muy pequeñas); representa el 15 – 20 % de todos los cánceres de pulmón. Se localiza preferentemente en la zona central de los pulmones, pudiendo comprimir vasos u órganos localizados en ese nivel (vena cava). Se caracteriza por ser el más agresivo de todos; casi siempre invade partes del cuerpo humano muy lejanas de los pulmones.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP): En este grupo se distinguen diferentes tipos de cáncer que se asemejan en su tratamiento y pronóstico. Se puede distinguir cada tipo por sus diferencias celulares microscópicas, es decir, por las diferencias de sus células al microscopio.

Es el tipo más común de cáncer pulmonar (70 – 80 %). Generalmente crece y se disemina más lentamente que el cáncer pulmonar de células pequeñas. Existen tres formas comunes de cáncer pulmonar de células no pequeñas:

1. **Adenocarcinomas:** a menudo se encuentran en una zona exterior del pulmón.
2. **Carcinomas Escamocelulares:** generalmente se encuentran en el centro del pulmón al lado de un conducto de aire (bronquio).
3. **Carcinomas de células grandes:** pueden ocurrir en cualquier parte del pulmón.

Por lo anterior, el cáncer de pulmón de células no pequeñas es la forma más común de cáncer de pulmón, y esta comparación se centrará en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP).

Los estadios tempranos son la presentación más favorable para el CPCNP. Los tumores más pequeños que son lesiones T1 o T2 a menudo se extirpan quirúrgicamente. Las etapas tempranas de la enfermedad que son susceptibles de completar la resección quirúrgica tienen las mejores posibilidades de supervivencia a largo plazo sin enfermedad. Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas presentan una enfermedad avanzada que se encuentra en la etapa 3 o 4. Estas etapas más avanzadas de la enfermedad a menudo no son susceptibles de resección quirúrgica y es necesario tratarlas

con quimioterapia y/o radioterapia.

Uno de los desafíos del uso de la radioterapia para el cáncer de pulmón es la sensibilidad del parénquima pulmonar normal al daño causado por la radioterapia. El parénquima pulmonar es uno de los tejidos más sensibles del cuerpo a los efectos dañinos de la radioterapia [110].

Debido a las características físicas del pico de Bragg, el uso de protones es ideal para tratamientos en donde la preservación de órganos cercanos al tumor es muy importante, especialmente para el cáncer de pulmón.

5.4.1. PSPT comparada con 3D-CRT

En un estudio realizado por Joe Y.Chang [189] se comparan histogramas dosis-volumen (DVH) en pacientes con CPCNP en estadio I o estadio IIIA/B tratados con dosis estándar 3D-CRT, IMRT o radioterapia de protones en dosis estándar para la técnica de dispersión pasiva PSPT.

Se estudiaron veinticinco pacientes inoperables médicamente con NSCLC de estadio I y IIIA/B; Todos los pacientes fueron tratados con radioterapia de fotones, los casos se seleccionaron para representar diferentes escenarios clínicos, como la ubicación del tumor, el tamaño del tumor y el estado de los ganglios linfáticos. Veinte casos con estadio IIIA/B fueron tratados con 3D-CRT a $66Gy$ y para los otros cinco pacientes restantes con IMRT a $63Gy$, ya que se consideró que no podían tolerar la 3D-CRT debido a la extensión de la enfermedad con el V_{20} ; para el pulmón V_{20} , el corazón V_{40} , el esófago V_{55} , la dosis media total del pulmón y la dosis máxima en la médula espinal deben ser inferiores al 35 %, 50 %, 50 %, 20Gy y 50Gy, respectivamente.

La comparación de los 10 pacientes en estadio I tratados con 3D-CRT y la técnica de dispersión pasiva con protones (PSPT) se evidencia en la Figura 5-11, ya que se muestra la distribución de dosis para ambos tratamientos y se evidencia que la protonterapia reduce la radiación a dosis bajas de órganos a riesgo o tejido sano (Se obtiene una mejora del 60 %-61 % en el tejido total sano en comparación con la 3D-CRT).

Dentro de los resultados de este estudio, se demuestra que la terapia con protones disminuye las dosis recibidas por órganos a riesgo como el pulmón, pulmón contra-lateral, medula, corazón, y esófago. La mejora mas notoria con el tratamiento de protonterapia (estadio I) fue del pulmón, con el V_5 y el V_{10} , ya que estas dosis se disminuyen aproximadamente a la mitad de la dosis recibida con fotones, al igual que la dosis máxima en medula. También se evidencia que el pulmón contra-lateral recibe una dosis demasiado pequeña, comparada con la 3D-CRT y que el V_{40} del corazón no recibe dosis.

Los otros 10 pacientes que fueron tratados con 3D-CRT pero que son de estadio IIIA/B, también se compararon con la técnica PSPT y se encontraron los mismos resultados en su distribución de dosis (ver la Figura 5-12); con la diferencia de que la dosis recibida por el

pulmón contra-lateral aumenta comparada con los pacientes de estadio I. También el V_{40} del corazón a pesar de recibir menos dosis que con 3D-CRT, obtiene una cantidad comparada con los pacientes de estadio I.



Figura 5-11: Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio I; a) técnica de dispersión pasiva con protones (PSPT); b) técnica 3D-CRT con fotones. Se evidencia que la protonterapia reduce la radiación a dosis bajas de órganos a riesgo o tejido sano. *Figura tomada de [189].*

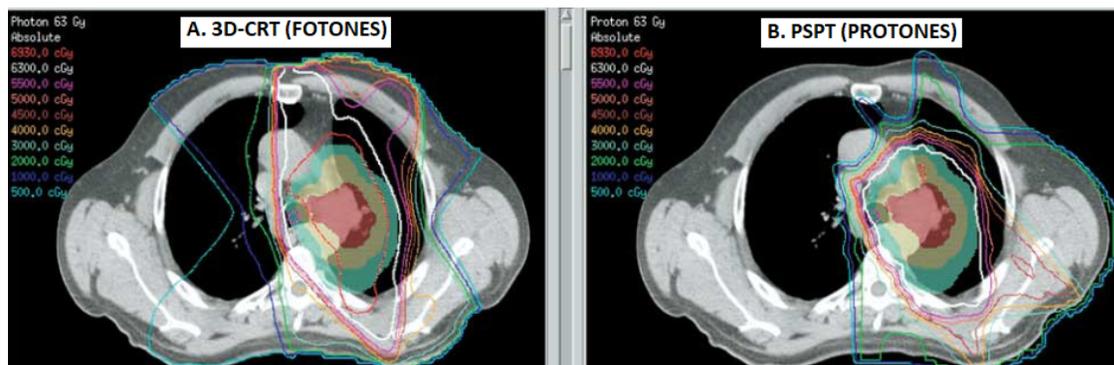


Figura 5-12: Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B; a) técnica 3D-CRT con fotones; b) técnica de dispersión pasiva con protones (PSPT). Se evidencia que la protonterapia reduce la radiación a dosis bajas de órganos a riesgo, también se observa la dosis recibida por el pulmón contra-lateral aumenta comparada con los pacientes de estadio I. *Figura tomada de [189].*

5.4.2. PSPT comparada con IMRT

Varios estudios han demostrado el beneficio dosimétrico de la terapia de protones sobre la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), en casos de cancer de pulmón específicos (NSCLC) [189, 190, 191]. Esta superioridad dosimétrica se ha demostrado en casos de enfermedad en etapa temprana y localmente avanzada.

En el estudio [189], los 5 pacientes que presentan en pulmón un $V_{20} > 35\%$ fueron tratados con IMRT y en algunos de los casos se presentó el caso extremo que involucra el hiliar contralateral, esto hace que la técnica 3D-CRT generalmente no pueda lograr una cobertura satisfactoria sin causar toxicidad pulmonar inaceptable. La IMRT es el mejor enfoque disponible para resolver este dilema clínico debido a su mayor conformidad, aunque la exposición a dosis bajas es otra preocupación.

Para el caso de los 5 pacientes tratados con IMRT y comparados con la terapia de protones PSPT se encontró que a pesar de que con la IMRT se logra un buen cubrimiento y conformidad de la dosis, la protonterapia reduce a la mitad las dosis bajas recibidas en tejido sano (ejemplo: el pulmón contralateral recibe en su V_5 45.5Gy con IMRT y 26.6 con PSPT). La terapia con protones mejoró los parámetros de los tejidos normales, incluidos el V_5 , V_{10} y V_{20} del pulmón, el V_5 del pulmón contralateral, la dosis máxima recibida por la médula espinal y el V_{40} del corazón en comparación con la IMRT de fotones (ver la Figura 5-13).

El uso de la terapia con protones en los casos en donde el hiliar contralateral está involucrado, se hace un poco más difícil, ya que el poder de frenado es insuficiente en el parénquima pulmonar distal después de hilio contralateral (es decir, no hay tejido sólido para evitar que el haz de protones penetre en el pulmón contralateral) [189] (ver la Figura 5-14). Sin embargo, en comparación con la IMRT, la terapia de protones reduce significativamente la exposición a dosis bajas en el pulmón contralateral (V_5), la dosis a corazón (V_{40}), médula espinal (D_{max}), y esófago (V_{55}). Esto indica que, incluso en casos extremos que plantean desafíos para la planificación de protones, la terapia de protones logra un cumplimiento de constraints mayor y una mejor distribución de dosis.

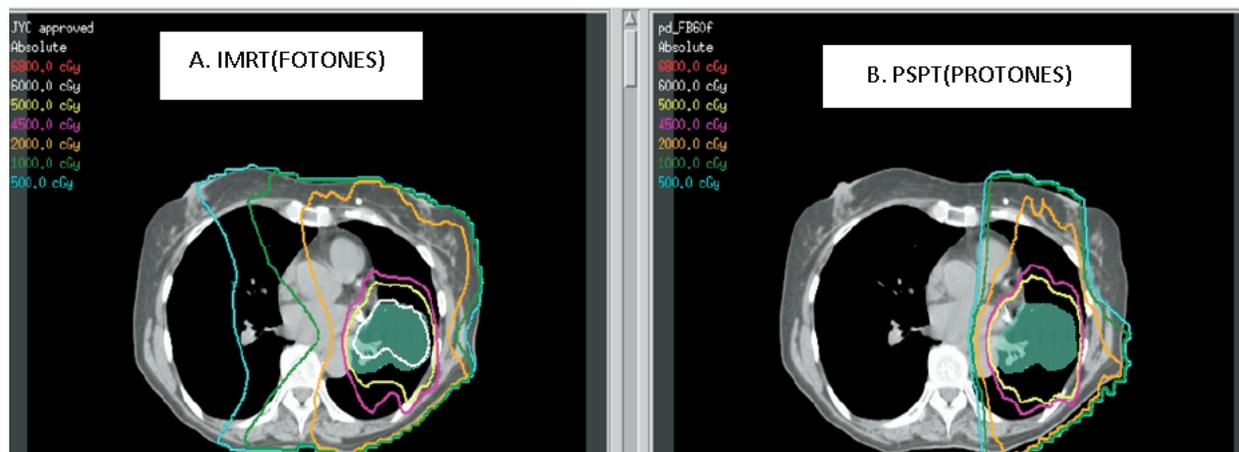


Figura 5-13: Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B; a) técnica de dispersión pasiva con protones (PSPT); b) técnica IMRT con fotones. Se evidencia que la protonterapia reduce la radiación a dosis bajas de órganos a riesgo o tejido sano. *Figura tomada de [189].*

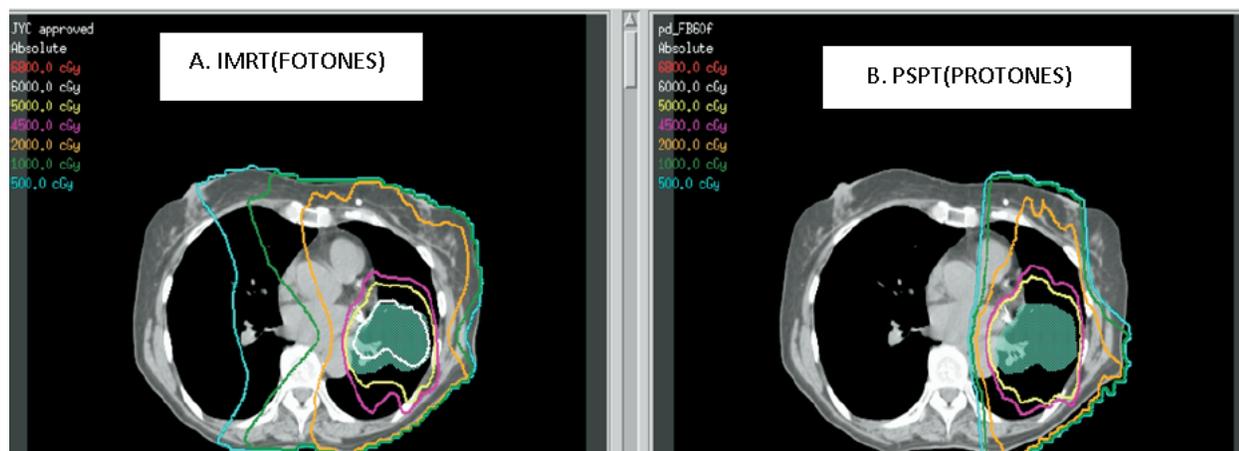


Figura 5-14: Distribución de dosis para el tratamiento de NSCLC de estadio IIIA/B cuando el hiliar contralateral se encuentra involucrado; a) técnica de dispersión pasiva con protones (PSPT); b) técnica IMRT con fotones. Se observa que a pesar de estar el hiliar contralateral involucrado, la terapia con protones reduce significativamente más la exposición a dosis bajas en OARs que la técnica IMRT. *Figura tomada de [189].*

5.5. Tumores Oculares

El melanoma uveal es uno de los cánceres más comunes en el ojo, el cual abarca órganos como el iris, el cuerpo ciliar y el de coroides. Un estudio realizado por Damien C. Weber del departamento de radiación del instituto Paul Scherrer, comparo un tratamiento de melanoma uveal producto de una metástasis de cerebro tratado previamente [192]. En este estudio se generaron planes de tratamiento para el melanoma utilizando las técnicas de radiación con protones de barrido uniforme e IMPT y las técnicas con fotones de radioterapia estereotáctica modulada, se observo que los planes de tratamiento con protones generaron una mejor homogeneidad en el PTV.

Con respecto a los órganos a riesgo se tuvieron en cuenta los órganos homolaterales (lente homolateral, la glándula lagrimal y el nervio óptico) y contralaterales (el cristalino, el quiasma y la glándula pituitaria), mostrando como resultado que para ambas modalidades de técnicas de tratamiento (protones o fotones), no se produjo una buena preservación de los órganos homolaterales y que en cambio, para los contralaterales, se mejoró la dosis recibida por los OAR con las técnicas de protones. Ambos planes de protones protegieron por completo todos los OARs contralaterales, lo que no fue posible usando las técnicas de fotones. La Figura 5-15 muestra las distribuciones de dosis para las técnicas IMPT y la radioterapia estereotáctica de intensidad modulada IMRS, se evidencia que el cubrimiento de dosis es similar en las dos técnicas y que la técnica IMPT protege mas los OAR que se encuentran aledaños al tumor.

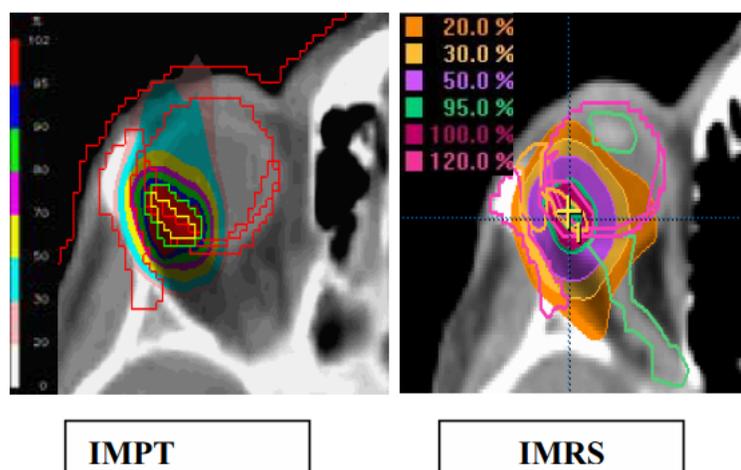


Figura 5-15: Distribuciones de dosis para tratamientos de melanoma con las tecnicas IMPT y IMRS (radioterapia estereotáctica modulada), las dos tecnicas reflejan un buen cubrimiento de la dosis prescrita y la IMPT muestra una menor irradiacion a OARs. *Figura tomada de [192].*

Referencia	Año	Tipo de tumor	Número pacientes	Fotones		Protones		Comentarios
				3D-CRT	IMRT	Dispersión pasiva	Barrido activo	
St. Clair y otros	2004	Pediátrico craneoespinal con refuerzo en la fosa superior	1	X	X	X	X	Entre los planes de tratamiento realizados con fotones, el que mayor demostró cubrimiento a los órganos a riesgo fue la IMRT, porque demostró más cuidado del tejido normal y mayor cubrimiento de dosis
MacDonald y otros	2008	Ependinomas pediátricos	17	X	–	X	X	Se observa mejor homogeneidad de dosis y conformidad en el tumor con la técnica IMPT, esta técnica logra que algunos OAR que reciben dosis con la IMRT o 3D-CPT no reciban nada de dosis utilizando la IMPT
Trofimov y otros	2007	Tumores de próstata en estadios tempranos	10	–	X	X	X	La técnica IMRT produce una mejor conformidad de la dosis comparada con la técnica 3D-CPT y su gradiente de dosis es más elevado que en las dos técnicas con protones. Las cabezas femorales reciben más dosis con la terapia de protones. La técnica IMPT es la que muestra mayor conformidad y homogeneidad de dosis, así mismo como es la que más protege la vejiga y el recto
Austin-Seymour y otros	1999	Próstata	1	X	–	X	–	La técnica de dispersión pasiva, logra proteger más OAR comparada con la técnica conformal de fotones
Cozii y otros	2001	Carcinoma de células escamosas	5	X	X	X	X	Los órganos como la médula espinal y las glándulas parótidas tuvieron una mejor protección con los protones (siendo mejor con IMPT), así mismo, la homogeneidad en el volumen tumoral fue mejor

Tabla 5-1: Comparación de tratamientos I: Lista de comparaciones realizadas en este estudio.

Referencia	Año	Tipo de tumor	Número pacientes	Fotones		Protones		Comentarios
				3D-CRT	IMRT	Dispersión pasiva	Barrido activo	
Steneker y otros	2006	Carcinoma de células escamosas en estadios III-IV	5	–	X	–	X	El plan de IMPT desarrolla una mejor conformidad de la dosis tumoral; la técnica IMRT genera un mejor cubrimiento cuando se utiliza con 9 campos y no con 3. El riesgo de un segundo cáncer se puede mostrar mejor con la IMRT que con la IMPT
Lomax y otros	2003	Cáncer de senos paranasales	1	X	–	X	X	Se desarrolla una mejor conformidad de dosis con la técnica IMPT, al igual que mayor protección de los órganos a riesgo, logrando evitar algunos completamente
Joe Chang y otros	2006	Cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadios I y III	25	X	X	X	–	La técnica de protones PSPT muestra que los tejidos críticos reciben menos radiación que en las técnicas IMRT y 3D-CRT. En los tratamientos donde se involucra al hiliar contralateral, la técnica con protones sigue siendo más efectiva e irradia menos los órganos contralaterales. A dosis bajas, también se demuestra que con la técnica IMRT se irradia más
Gademann y Wanenmacher	1992	Tumores retroperitoneales pediátricos	1	X	–	X	–	Con la protonterapia se observó una mejor localización de la dosis y la baja probabilidad de riesgo de un segundo cáncer
Paulino y otros	2000	Meduloblastoma craneoespinal	5	X	X	X	X	Con la terapia de protones, todos los órganos a riesgo presentaron dosis más bajas que con la terapia de fotones
Weber y otros	2005	Uveal melanoma	1	–	IMRS	–	X	Se determinó que las dos técnicas presentan la conformidad de la dosis muy similar. Los órganos contralaterales recibieron dosis más bajas con IMPT

Tabla 5-2: Comparación de Tratamientos II: Lista de comparaciones utilizadas en este estudio

6 Conclusiones

- Se realizó una extensa revisión bibliográfica, por la cual se pudieron estudiar y entender los diferentes aspectos físicos, biológicos y clínicos de la terapia con protones. A pesar de que se integraron diferentes conocimientos de diversas fuentes bibliográficas y se tomaron en cuenta las experiencias clínicas reportadas por instituciones de alta tasa de investigación en el tema, se debe profundizar más en los diferentes temas relacionados con la protonterapia, con el fin de mejorar su entendimiento y poder contribuir en la optimización de las incertidumbres presentadas en las diferentes técnicas de tratamientos con protones.
- El estudio de diferentes planes de tratamientos planeados con técnicas de protones y fotones, permitió observar que: así como las técnicas de fotones han venido siendo desarrolladas en función de mejorar el cubrimiento de dosis prescrita al PTV, la conformidad de la dosis y de perseverar los órganos críticos; la terapia con protones ha tenido un gran desarrollo al mismo tiempo, puesto que el paso de la técnica de dispersión pasiva a la técnica de barrido activo o *pencil beam*, permitió que las patologías antes tratadas con dispersión mejoraran su cubrimiento y que se cuidaran mejor los órganos a riesgo. Dentro de las comparaciones de tratamientos entre PSPT e IMPT realizadas, no se encontró ningún caso en donde la técnica de modulación de protones no aportara una mejor conformidad de la dosis y disminuyera más las dosis adquiridas por los órganos críticos.
- A pesar de que actualmente la mayoría de los cánceres de próstata están siendo tratados con la técnica de intensidad modulada para fotones (IMRT), el estudio de la bibliografía con respecto al tratamiento de este cáncer utilizando la terapia con protones, muestra que su uso, particularmente de la IMPT, puede ser beneficioso en comparación con la IMRT; lo anterior debido a que la homogeneidad de la dosis en el PTV es mejor para la técnica de IMPT y la disminución de la dosis recibida por estructuras críticas, como vejiga y recto, es mejor con la IMPT. Para las cabezas femorales, la IMRT las protege más que la IMPT, pero igualmente las dosis reportadas que se reciben con las técnicas de protones están bajo los límites establecidos internacionalmente.
- El uso de protones tiene el potencial de reducir en gran medida la dosis administrada al tejido sano fuera del PTV, posiblemente reduciendo las segundas neoplasias malignas. Si bien no se encontraron pruebas clínicas que respalden la hipótesis de que la

dosis adicional administrada al tejido sano fuera del PTV utilizando la técnica IMRT, aumenta el riesgo de segundas neoplasias malignas, no se puede establecer un daño por disminuir las dosis recibidas a los órganos a riesgo, asumiendo que el cubrimiento del PTV no se encuentra comprometido.

- A pesar de que durante este estudio se ha demostrado que la terapia con protones tiene potencial para mejorar el resultado clínico en pacientes con cualquiera de los tipos de tumores estudiados, es necesario que para producir planes de tratamientos óptimos se conozca las diferentes incertidumbres que se pueden tener al manejar estas técnicas; es importante tener en cuenta todos los factores que pueden contribuir a la incertidumbre del rango, como por ejemplo los movimientos anatómicos de los órganos de los pacientes.

Bibliografía

- [1] Swati Girdhani, Rainer Sachs, and Lynn Hlatky. Biological effects of proton radiation: What we know and don't know. *Radiation Research*, 179, 03 2013.
- [2] Taylor and Francis Group. *Handbook of Radiotherapy Physics*. 2007.
- [3] H. Paganetti. *Proton Therapy Physics*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA, 2012.
- [4] B. G. Wouters, G. Lam, et al. Measurements of effectiveness of the 70 MeV proton beam at TRIUMF using chinese hamster V79 cells and the high-precision cell sorter assay. *Radiation Research*, 146, 08 1996.
- [5] L Grevillot. *Monte Carlo simulation of active scanning proton therapy system with Gate-Geant4 : Towards a better patient dose quality assurance*. PhD thesis, Institut National des Sciences Applique es de Lyon, 2011.
- [6] R. L.; Ward E. M.; Jemal A. Torre, L. A.; Siegel. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 12 2015.
- [7] INC. Análisis de situación del cáncer en Colombia. <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Situacion>, 2017. Accedido 08-12-2018.
- [8] INC. Modelo para el control del cáncer en Colombia. <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Modelo-para-el-control.pdf>, 2006. Accedido 08-12-2018.
- [9] J. Willkens. Therapy with protons and ions beams. Biomedical Physics Lecture; WiSe 2012/13.
- [10] A. Quiroga. Aspectos físicos de la hadronterapia. Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia, 2014.
- [11] M. Solans, C. Almazán, and S. Espinás. *La Protonterapia en el Tratamiento del cáncer*. Agència de Qualitati Avaluació Sanitàries de Catalunya, Barcelona, 2014.
- [12] T Bortfeld. Optimized planning using physical objectives and constraints. *Seminars in Radiation Oncology*, 9, 1999.
- [13] W. H. Bragg. On the absorption of alpha rays and on the classification of alpha rays

- from radium. *Philosophical Magazine*, 8, 1904.
- [14] R. R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Cancer research*, 47, 1946.
- [15] J. H. Lawrence, C. A. Tobias, and J. L. Born. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer research*, 18, 1958.
- [16] R. N. Kjellberg, A. M. Koehler, et al. Stereotaxic instrument for use with the bragg peak of a proton beam. *Confinia neurologica*, 22, 1962a.
- [17] R. N. Kjellberg, W. H. Sweet, et al. The bragg peak of a proton beam in intracranial therapy of tumors. *Transactions of the American Neurological Association*, 87, 1962b.
- [18] G. Klenov and V. Khoroshkov. Hadron therapy: history, status, prospects. *Physics Uspekhi*, 59, 2016.
- [19] E. S. Gragoudas, M. Goitein, and L. Verhey. Proton beam irradiation of uveal melanomas. results of 5 1/2 - year study. *Archives of ophthalmology*, 100, 1982.
- [20] A. M. Koehler, R. J. Schneider, and J. M. Sisterson. Flattening of proton dose distributions for large-field radiotherapy. *Med Phys.*, 4, 1977.
- [21] American Brain Tumor Association. Proton therapy. 2015.
- [22] Marloes Steneker, Antony Lomax, and Uwe Schneider. Intensity modulated photon and proton therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiotherapy and Oncology*, 80, 2006.
- [23] Anthony John Lomax, Michael Goitein, and Judy Adams. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiotherapy and Oncology*, 66, 2003.
- [24] Rémi Dendale, Livia Lumbroso, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of curie institut–Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 65, 2006.
- [25] Antony J Lomax, Laura Cella, et al. Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 55, 2003.
- [26] Shannon M. MacDonald, Sairos Safai, et al. Proton radiotherapy for childhood ependyoma: Initial clinical outcomes and dose comparisons. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 71, 2008.
- [27] W. H. St. Clair, J. A. Adams, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 58, 2004.
- [28] Alexei Trofimov, Paul L. Nguyen, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: A treatment planning comparison. *International*

- Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 69, 2007.
- [29] Jonas Fontenot, Phillip Taddei, et al. Equivalent dose and effective dose from stray radiation during passively scattered proton radiotherapy for prostate cancer. *Physics in Medicine and Biology*, 53, 03 2008.
- [30] IBA. Proton beam therapy - 2016. https://iba-worldwide.com/sites/protontherapy/files/media_document/IBA-Capital_Market_Day-Nice-Centre_Antoine_Lacassagne-24.04.16-full_0.pdf. IBA-Presentation.
- [31] M. Valdivieso, A. M. Kujawa, T. Jones, and L. H. Baker. Cancer survivors in the united states: a review of the literature and a call to action. *International journal of medical sciences*, 9, 2012.
- [32] V. C. Wilson, J. McDonough, and Z. Tochner. Proton beam irradiation in pediatric oncology: an overview. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 27, 2005.
- [33] J. R. Carver and C. L. Shapiro. American society of clinical oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *Clin Oncol.*, 25, 2007.
- [34] G. T. Armstrong, Q. Liu, and Y. Yasui. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the childhood cancer survivor study. *Clin Oncol.*, 27, 2009.
- [35] TE. Merchant. Proton beam therapy in pediatric oncology. *Cancer J.*, 15, 2009.
- [36] F. Sauvats, N. Binart, C. Poirot, and S. Sarnacki. Preserving fertility in prepubertal children. *Hormone research*, 71, 2009.
- [37] W. D. Newhauser and M. Durante. Assessing the risk of second malignancies after modern radiotherapy. *Nat Rev Cancer.*, 11, 2011.
- [38] A. J. Olch. Pediatric radiotherapy - planning and treatment. *CRC Press; Boca Raton, FL*, 2013.
- [39] J. S. de Moor, A. B. Mariotto, and C. Parry. Cancer survivors in the united states: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 2013.
- [40] A. Patriarca, V. Patera, and R. van Roermund. Characterization and implementation of pencil beam scanning proton therapy techniques: from spot scanning to continuous scanning. <https://agenda.infn.it/getFile.py/access?contribId=0&resId=0&materialId=slides&confId=12093>. InstitutCurie, 2016.
- [41] New Images Beam. Proton beam therapy locations canada. <http://www.fotoimage.org/proton-beam-therapy-locations-canada/#forward>. Canada.
- [42] Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *International Journal of Particle*

- Therapy*, 2, 2015.
- [43] H. Paganetti. Proton therapy: history and rationale. *Proton Therapy Physics*, Taylor Francis Group, 2012.
- [44] T. I. Yock and P. A. Caruso. Risk of second cancers after photon and proton radiotherapy: A review of the data. *Health Physics*, 103, 2012.
- [45] G. Mondlane. Comparative study of radiation therapy of targets in the upper abdomen with photon or scanned proton beams. *Stockholm University*, 2017.
- [46] Comunicación Interna. Annual course on proton therapy, Pennsylvania, 2015.
- [47] W. D. Newhauser and R. Zhang. The physics of proton therapy. *IOP Science*, 60:R155–R209, 2015.
- [48] José Antonio Díaz Merchán. Simulación montecarlo de distribución de dosis en hadronterapia. Tesis de maestría, Universidad Nacional de Colombia, 2017.
- [49] John W. Jewett Raymond A. Serway. *Physics for Scientists and Engineers with Modern*. Brooks Cole / Cengage, 8 edition, 2010.
- [50] ICRU. Report 59: clinical proton dosimetry part i: Beam production, beam delivery and measurement of absorbed dose. *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Report 59, 1998.
- [51] William R. Leo. *Techniques for nuclear and particle physics experiments*. Springer, corrected edition, 1992.
- [52] International Atomic Energy Agency E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers And Students*. International Atomic Energy Agency, 2005.
- [53] Douglas Jones. ICRU Report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy. *Medical Physics*, 21, 1999.
- [54] Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, third edition, 2003.
- [55] J. F. Janni. Proton range-energy tables and 1 KeV - 10 GeV: Energy loss and range and path length and time-of-flight and straggling and multiple scattering and nuclear interaction probability. Part I: For 63 compounds. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 27:147–349, 1982.
- [56] ICRU. Report 49: Stopping powers and ranges for protons and alpha particles. *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Report 49, 1993.
- [57] J. F. Ziegler. The stopping of energetic light ions in elemental matter. *J. Appl. Phys*, 85:1249–1272, 1999.
- [58] B. Gottschalk. *Passive beam Spreading in Proton radiation Therapy*. PhD thesis, Technical report, Harvard High Energy Physics Laboratory, 2004.

- [59] P. Andreo. On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams. *Phys Med Biol*, 54(11):N205–N215, 2009.
- [60] M. J. Berger, J. S. Coursey, M. A. Zucker, and Chang J. Stopping powers and ranges for protons. <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>. National Institute of Standards and Technology (NIST), 2009.
- [61] Frank Herbert Attix(auth.). *Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry*. 1986.
- [62] H. Paganetti. Proton beam therapy. *Physics World Discovery*, 2017.
- [63] Charles A. Turner, J. E.; Kelsey. Atoms, radiation and radiation protection. *Physics Today*, 49, 01 1996.
- [64] Thomas Bortfeld. An analytical approximation of the bragg curve for therapeutic proton beams. *Medical Physics*, 24, 1997.
- [65] H. Bichsel. *Charged particle interactions. Chap 4 in Radiation Dosimetry, 2nd ed., Vol. I*. Academic Press, New York., 1968.
- [66] M. J. Berger and S. M. Seltzer. Stopping powers and ranges of electrons and positrons. *NBSIR 82-2550-A*, 1983.
- [67] Shwartz B. Grupen C. *Particle Detectors*. Cambridge Monographs on Particle Physics, Nuclear Physics and Cosmology. Cambridge University Press, 2008.
- [68] M.J. Berger, J.S. Coursey, M.A. Zucker, and J. Chang. Stopping powers and ranges for protons. <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>. National Institute of Standards and Technology (NIST), 2009.
- [69] Bortfeld Thomas. An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams. *Med. Phys.*, 24(12):2024–2033, 1997.
- [70] B Gottschalk, A. M. Koehler, et al. Multiple coulomb scattering of 160 mev protons. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 74, 1993.
- [71] Bernard Gottschalk. On the scattering power of radiotherapy protons. *Med. Phys.*, 37(1):352–367, 2010.
- [72] Kanematsu Nobuyuki. Alternative scattering power for gaussian beam model of heavy charged particles. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 266, 2008.
- [73] Thomas F De Laney; Hanne M Kooy. *Proton and charged particle radiotherapy*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- [74] Pedro Medin, Joakim; Andreo. Monte carlo calculated stopping-power ratios, water/air, for clinical proton dosimetry (50 - 250 mev). *Physics in Medicine and Biology*,

- 42, 01 1997.
- [75] Sjikr Niels Boon. *Dosimetry and quality control of scanning proton beams*. PhD thesis, 1998.
- [76] H Paganetti. Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 03 2002.
- [77] Iwan M.; Rosenfeld Anatoly B. Wroe, Andrew J.; Cornelius. The role of nonelastic reactions in absorbed dose distributions from therapeutic proton beams in different medium. *Medical Physics*, 32, 2005.
- [78] C Grassberger and H Paganetti. Elevated LET components in clinical proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56(20):6677–6691, sep 2011.
- [79] S. Seltzer. An assessment of the role of charged secondaries from nonelastic nuclear interactions by therapy proton beams in water. NIST technical note NISTIR 5221 (1993), Disponible en the National Technical Information Service, NTIS, U.S. Department of Commerce, Springfield, VA 22161.
- [80] ICRU. Report 63: Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection. *International Commission on Radiation Units and Measurements*, Report 63, 2000.
- [81] Jan Eulitz. Introduction of a method for simulation of the proton therapy gantry at the oncoray dresden based on the Monte-Carlo-Tool TOPAS. B.S. Thesis, Institut für Kern- und Teilchenphysik, 2014.
- [82] C.A. Carlsson and G. A. Carlsson. Proton dosimetry with 185MeV protons: dose buildup from secondary protons and recoil electrons. *Health Phys.*, 33:481–84, 1977.
- [83] T T Böhlen, F Cerutti, et al. Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 55, 10 2010.
- [84] K. Gunzertmarx, H. Iwase, et al. Secondary beam fragments produced by 200MeV u -112C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy. *Ann Oncol*, 2008.
- [85] R. Bragg, W.H.; Kleeman. Lxxi. on the ionization curves of radium. *Philosophical Magazine Series 5*, 8, 12 1904.
- [86] Harald Durante, Marco; Paganetti. Nuclear physics in particle therapy: a review. *Reports on Progress in Physics*, 79, 09 2016.
- [87] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Particle accelerators take up the fight against cancer. *CERN Courier*, 18, 02 2006.
- [88] Yokoi; Takeichiro, Cobb; John, and Peach; Ken. Beam injection issues of ftag for

- particle therapy. 07 2019.
- [89] Bernard Gottschalk. Passive beam spreading in proton radiation therapy. P.h.d. thesis, 2004.
- [90] W. M. Preston and A. M. Koehler. The effects of scattering on small proton beams. *Harvard Cyclotron Laboratory*, 1968.
- [91] Joseph C. McDonald Michael Goitein I-Chang Ma Robert J. Schneider Lynn J. Verhey, Andreas M. Koehler and Miles Wagner. The determination of absorbed dose in a proton beam for purposes of charged-particle radiation therapy. *Radiation Research*, 79, 07 1979.
- [92] Karla D; Rosenthal Stanley J; Smith Alfred R Newhauser, Wayne D; Myers. Proton beam dosimetry for radiosurgery: implementation of the icru report 59 at the harvard cyclotron laboratory. *Physics in Medicine and Biology*, 47, 04 2002.
- [93] Task group 20: Protocol for heavy charged-particle therapy beam dosimetry. *American Association of Physicists in Medicine*, New York, NY: 1986.
- [94] D.E.; Jones D.T.L. Vynckier, S.; Bonnett. Code of practice for clinical proton dosimetry. *Radiotherapy and Oncology*, 20, 1991.
- [95] D.E.; Jones D.T.L. Vynckier, S.; Bonnett. Supplement to the code of practice for clinical proton dosimetry. *Radiotherapy and Oncology*, 32, 1994.
- [96] IAEA. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy. *International Atomic Energy Agency Technical Report*, Series No.398, Vienna, VA:2000.
- [97] Stanislav Vatsnitsky; Michael Moyers; Daniel Miller; Greg Abell; James M. Slater; Eros Pedroni; Adolf Coray; Alejandro Mazal; Wayne Newhauser; Oliver Jaekel; Juergen Heese; Akifumi Fukumura; Yasuyuki Futami; Lynn Verhey; Inder Daftari; Erik Grusell; Alexander Molokanov; Charles Bloch. Proton dosimetry intercomparison based on the icru report 59 protocol. *Radiotherapy and Oncology*, 51, 1999.
- [98] R. F. Laitano. Absolute measurement methods for proton beam dosimetry. *La Rivista del Nuovo Cimento*, 21:1–58, 1998.
- [99] Wayne D.; Bloch Charles; White R. Allen; Titt Uwe; Starkschall George Fontenot, Jonas D.; Newhauser. Determination of output factors for small proton therapy fields. *Medical Physics*, 34, 2007.
- [100] Zhu R Titt U Lee A Zhang R. Newhauser WD, Giebeler A. Uncertainty in dose per monitor unit estimates for passively scattered proton therapy: The role of compensator and patient scatter in prostate cases. *Jour Proton Therapy*, 116, 2015.
- [101] P J; Nahum A E; Mohan R Siebers, J V; Keall. Converting absorbed dose to medium to absorbed dose to water for monte carlo based photon beam dose calculations. *Physics in Medicine and Biology*, 45:983–995, 2000.

- [102] Harald Paganetti. Dose to water versus dose to medium in proton beam therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 54(14), jun 2009.
- [103] S; Böhringer T; Coray A; Grossmann M; Lin S; Lomax A Pedroni, E; Scheib. Experimental characterization and physical modelling of the dose distribution of scanned proton pencil beams. *Physics in Medicine and Biology*, 50, 2005.
- [104] Instituto de Terapia con Protones de la Universidad de Florida. http://www.nytimes.com/interactive/2007/12/14/business/20071217_PROTON_GRAPHIC.html. Colombia.
- [105] Wieszczycka Wioletta and Henryk Schaf Waldemar. *Proton Radiotherapy Accelerators*. World Scientific Publishing Company, 1st edition, 2001.
- [106] J. M. Schippers. Beam delivery systems for particle radiation therapy: Current status and recent developments. *Reviews of Accelerators Science and Technology*, 2009.
- [107] Kumar Rath Arabinda and Sahoo Narayan. *Particle Radiotherapy: Emerging Technology for Treatment of Cancer*. Springer India, 1 edition, 2016.
- [108] R. L. Maughan, M. J. Hardy, et al. *Radiation shielding and safety for particle therapy facilities*. Institute of Physics and Engineering in Medicine, 1 edition, 2017.
- [109] Mevion Medical Systems. <http://www.stillriversystems.com/>.
- [110] Nancy Y. Lee, Jonathan E. Leeman, et al. *Target Volume Delineation and Treatment Planning for Particle Therapy: A Practical Guide*. Practical Guides in Radiation Oncology. Springer International Publishing, 1 edition, 2018.
- [111] Jacobus M. Schippers and Antony J. Lomax. Emerging technologies in proton therapy. *Acta Oncologica*, 50, 08 2011.
- [112] OncoLink. *Equipment for Proton Therapy Delivery*. Module 3. Penn Medicine, 2018.
- [113] Christopher G. Ainsley and McDonough James. Physics considerations in proton therapy. Metz (eds). *Demos Medical*, 2010.
- [114] Alfred R. Smith. Vision 20-20: Proton therapy. *Medical Physics*, 36, 2009.
- [115] Michael T. Gillin, Narayan Sahoo, et al. Commissioning of the discrete spot scanning proton beam delivery system at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Proton Therapy Center, Houston. *Medical Physics*, 37, 2009.
- [116] Dongxu Wang, Blake Dirksen, et al. Impact of spot size on plan quality of spot scanning proton radiosurgery for peripheral brain lesions. *Medical Physics*, 41, 2014.
- [117] W. Newhauser. International commission on radiation units and measurements report 78: Prescribing, recording and reporting proton-beam therapy. *Radiation Protection Dosimetry*, 133, 01 2009.
- [118] A. J. Lomax. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment

- uncertainties 1: the potential effects of calculational uncertainties. *Physics in Medicine and Biology*, 53, 02 2008.
- [119] Yupeng Li, Xiaodong Zhang, and Radhe Mohan. An efficient dose calculation strategy for intensity modulated proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 56, 02 2011.
- [120] A. Lomax. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*, 44, 1999.
- [121] Anders Brahme, Patric Källman, and Bengt K. Lind. Optimization of proton and heavy ion therapy using an adaptive inversion algorithm. *Radiotherapy and Oncology*, 6 1989.
- [122] Anders Brahme, Patric Källman, and Bengt K. Lind. Optimization of proton and heavy ion therapy using an adaptive inversion algorithm. *Radiotherapy and Oncology*, 15, 1989.
- [123] J. O. Deasy, D. M. Shepard, and T. R. Mackie, proceedings of the 12th international conference on the use of computers in radiation therapy,. Madison, WI.
- [124] Simeon Nill, Thomas Bortfeld, and Uwe Oelfke. Inverse planning of intensity modulated proton therapy. *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 14, 2004.
- [125] F. Albertini, A. J. Lomax, and E. B. Hug. In regard to trofimov et al.: Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: A treatment planning comparison (int j radiat oncol biol phys 2007;69:444–453). *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 2007.
- [126] F. Albertini, E. B. Hug, and A. J. Lomax. The influence of the optimization starting conditions on the robustness of intensity-modulated proton therapy plans. *Physics in Medicine and Biology*, 2010.
- [127] Maryam Moteabbed, Torunn I. Yock, et al. Impact of spot size and beam-shaping devices on the treatment plan quality for pencil beam scanning proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics*, 12 2015.
- [128] S. E. McGowan, N. G. Burnet, and A. J. Lomax. Treatment planning optimisation in proton therapy. *British Journal of Radiology*, 86, 2013.
- [129] Thilo Elsässer and Michael Scholz. Cluster effects within the local effect model. *Radiation Research*, 167, 2007.
- [130] María Giselle Bernui de Vivanco. Interacción de la radiación ionizante con el tejido biológico y sus efectos, Lima, 2005. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Ciencias Físicas.
- [131] Muobarak J Tuorkey. Bioelectrical impedance as a diagnostic factor in the clinical practice and prognostic factor for survival in cancer patients: Prediction, accuracy and reliability. *Biosensors Bioelectronics*, 3, 2012.

- [132] M.R. Raju. Proton radiobiology, radiosurgery and radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology*, 67, 01 1995.
- [133] Federico J. Bront. Valoración radiobiológica de tratamientos radiantes mediante el programa albireo target. MSc. Tesis, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo, 2011.
- [134] IAEA. 1 Effectivness In Ion Beam Therapy. *International Atomic Eenergy Agency And the International Commission*, Technical report, IAEA, 2008.
- [135] Rimpl G Bauchinger M. Schmid E, Roos H. Chromosome aberration frequencies in human lymphocytes irradiated in a multilayer array by protons with different let. *International Journal of Radiation Biology*, 72, 1997.
- [136] Cherubini R Dalla Vecchia M Haque AM Ianzini F. Belli M, Cera F. Rbe-let relationships for cell inactivation and mutation induced by low energy protons in v79 cells: further results at the Inl facility. *International Journal of Radiation Biology*, 74, 1998.
- [137] Kamil M. Yenice. Presentation: Classical radiobiology and normal tissue complication analysis. http://medikalfizik.org/uploads/files/15_MFD_Kongre/18Mayis_05_KamilYenice.pd.
- [138] Harald Paganetti; Andrzej Niemierko; Marek Ancukiewicz; Leo E Gerweck; Michael Goitein; Jay S Loeffler; Herman D Suit. Relative biological effectiveness (rbe) values for proton beam therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 53:407–421, 2002.
- [139] Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy (icru report 78). *Journal of the ICRU*, 7, 12 2007.
- [140] Gonzalo A. Cabal A. *Novel methods for treatment planning in Ion Beam Therapy*. Tesis de doctorado, Ruperto–Carola University of Heidelberg, 2012.
- [141] Antonio José Conde Moreno; Loïc Feuvret; George Noel; Valentin Calugaru; Régis Ferrand; Sabine Delacroix; Jean-Jacques Mazeron. La protonterapia: indicaciones y perspectivas. *Clinical and Translational Oncology*, 6:403–414, 2004.
- [142] Ugo Amaldi. From accelerators to cancer therapy, Europa, 2004. Presentació de la Universidad de Milano Bicocca y la fundación TERA.
- [143] G. Kraft. Tumor therapy with heavy charged particles. *Progress in Particle and Nuclear Physics*, 45, 2000.
- [144] H. Paganetti. 1 effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology*, 59, 11 2014.
- [145] H. Paganetti and Peter van Luijk. Biological considerations when comparing proton therapy with photon therapy. *Seminars in Radiation Oncology*, 23, 4 2013.

- [146] H. Paganetti. Relating proton treatments to photon treatments via the R_{eff} effectiveness—should we revise current clinical practice? *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 2015.
- [147] H. Paganetti. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. *Physics in Medicine and Biology*, 11 2014.
- [148] B. G. Wouters, G. Lam, et al. Rbe measurement on the 70MeV proton beam at TRIUMF using V79 cells and the high precision cell sorter assay. *Radiation Research*, 146, 1996.
- [149] L. Gerweck and S. V. Kozin. Relative biological effectiveness of proton beams in clinical therapy. *Radiotherapy and Oncology*, 50, 1999.
- [150] A. Courdi, N. Brassart, J. Héroult, and P. Chauvel. The depth-dependent radiation response of human melanoma cells exposed to 65 MeV protons. *British Journal of Radiology*, 67, 08 1994.
- [151] J. J. Wilkens and U. Oelfke. A phenomenological model for the R_{eff} effectiveness in therapeutic proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 49, 07 2004.
- [152] Johanna Kempe, Irena Gudowska, and Anders Brahme. Depth absorbed dose and LET distributions of therapeutic ^1H , ^4He , ^7Li , and ^{12}C beams. *Medical Physics*, 34, 2007.
- [153] ICRU. Report 78: Prescribing, recording, and reporting proton-beam therapy. 7, 2007.
- [154] C. Grassberger, A. Trofimov, A. Lomax, and H. Paganetti. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 2011.
- [155] A. M. Scholz M. ann Kellerer et al. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. *Radiation and Environmental Biophysics*, 36, 03 1997.
- [156] Y. Furusawa, K. Fukutsu, et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C -and ^{20}Ne -Ionbeams. *Radiation Research*, 154, 11 2000.
- [157] Wendy A. Woodward and Richard A. Amos. Proton radiation biology considerations for radiation oncologists. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 95, 05 2016.
- [158] Annelise Giebeler, Wayne D Newhauser, et al. Standardized treatment planning methodology for passively scattered proton craniospinal irradiation. *Radiation Oncology*, 8, 2013.
- [159] Ming Yang, X Ronald Zhu, et al. Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration.

Physics in Medicine and Biology, 57, 2012.

- [160] Ming Yang, X Ronald Zhu, et al. Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration. *Physics in Medicine and Biology*, 2012.
- [161] M. F. Moyers and D. W. Miller. Range, range modulation and field radius requirements for proton therapy of prostate cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2003.
- [162] Z Yu, J Bluett, Y Zhang, et al. S-UGG-T470 impact of daily patient setup variation on proton beams passing through the Couch Edge. *Medical Physics*, 37, 2010.
- [163] Antony J. Lomax, Terence Böhringer, et al. Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning: Initial experiences. *Medical Physics*, 31, 2004.
- [164] Hans Peter Rutz and Antony J. Lomax. Donut-shaped high-dose configuration for proton beam radiation therapy. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181, 01 2005.
- [165] Eric A. Strom, Richard A. Amos, et al. Proton partial breast irradiation in the supine position: Treatment description and reproducibility of a multibeam technique. *Practical Radiation Oncology*, 5, 07 2015.
- [166] Wendy A. Woodward and Richard A. Amos. Proton radiation biology considerations for radiation oncologists. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 95, 05 2016.
- [167] Søren M. Bentzen. Theragnostic imaging for radiation oncology: dose-painting by numbers. *The Lancet Oncology*, 6, 2005.
- [168] Eric J. Hall. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 65, 2006.
- [169] R. Macklis. In regards to hall: Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1-7). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 65-1593, 2006.
- [170] Bernard Gottschalk. Neutron dose in scattered and scanned proton beams: In regard to Eric J. Hall (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:1-7). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 66, 2006.
- [171] A.T. Meadows, J.A. Gallagher, and G.R. Bunin. Late effects of early childhood cancer therapy. *Br J Cancer*, 66, 1992.
- [172] Raymond Miralbell, Antony Lomax, et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 54, 2002.
- [173] U. Schneider, A. Lomax, et al. Comparative risk assessment of secondary cancer

- incidence after treatment of Hodgkins disease with photon and proton radiation. *Radiat Res*, 154, 2000.
- [174] Uwe Schneider, Daniel Zwahlen, et al. Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: Concept of organ equivalent dose. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 61, 2005.
- [175] ICRU. ICRU report 83 prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *International Commission on Radiation Units and Measurements*, 10, 2010.
- [176] Ann C. Mertens, Yutaka Yasui, et al. Late mortality experience in five year survivors of childhood and adolescent cancer: The childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, 19, 2001.
- [177] David Kirsch and Nancy J. Tarbell. New technologies in radiation therapy for pediatric brain tumors: The rationale for proton radiation therapy. *Pediatric Blood & Cancer*, 42, 2004.
- [178] M. St Clair, J. A. Adams, and others. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Radiat Oncol Biol Phys*, 58, 2004.
- [179] AMERICAN BRAIN TUMOR ASSOCIATION. Ependimoma. <https://www.abta.org/wp-content/uploads/2018/03/ependimoma.pdf>.
- [180] S. M. MacDonald, S. Safai, et al. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71, 2008.
- [181] Rebecca L. Siegel, Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 66, 01 2016.
- [182] Xiaodong Zhang, Dong Lei, et al. Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*, 67, 2007.
- [183] J. Fontenot and W. Newhauser. Second cancer risks following proton therapy and intensity modulated X-Ray therapy for prostate cancer. *International Journal of Medical Physics Research and Practice*, 35, 07 2008.
- [184] Santosh Yajnik. *Proton Beam Therapy; How Protons are Revolutionizing Cancer Treatment*. Springer, 2013.
- [185] L. Cozzi, A. Fogliata, A. Lomax, and A. Bolsi. A treatment planning comparison of 3d conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol*, 61, 2001.
- [186] M. Steneker, A. Lomax, and U. Schneider. Intensity modulated photon and proton

- therapy for the treatment of head and neck tumors. *Radiother Oncol*, 80, 2006.
- [187] A. J. Lomax, M. Goitein, and J. Adams. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol*, 66, 2003.
- [188] H. Larsen, J. Sorensen, et al. Evaluation of the optimal duration of chemotherapy in phase ii trials for inoperable non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol.*, 10 1995.
- [189] Joe Y. Chang, Xiaodong Zhang, et al. Significant reduction of normal tissue dose by proton radiotherapy compared with three dimensional conformal or intensity modulated radiation therapy in stage I or stage III non-small cell lung cancer. *Int J Rad Onc Bio Phys*, 2006.
- [190] Xiaodong Zhang, Yupeng Li, et al. Intensity-modulated proton therapy reduces normal tissue doses compared with intensity-modulated radiation therapy or passive scattering proton therapy and enables individualized radical radiotherapy for extensive stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: A virtual clinical study. *Int J Rad Onc Bio Phys*, 2010.
- [191] Wang C. Nakayama, S. Sugahara, et al. Comparisons of dose-volume histograms for proton-beam versus 3-D Conformal X-Ray Therapy in patients with stage i non-small cell lung cancer. *Strahlenther Onko*, 2009.
- [192] D. C. Weber, J. Bogner, et al. Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63, 2005.