



© Enrique Soto, *Casa de los arcos*, 2015.

Radioterapia con **protones**:

la dosis precisa, ni más, ni menos

Lorena **Magallanes Hernández**
Arturo **Fernández Téllez**

¿Es posible atravesar, sin dolor alguno, las barreras anatómicas del cuerpo humano y alcanzar la profundidad necesaria para depositar la dosis exacta de radiación en tumores cancerígenos, sin causar ningún daño colateral? Hoy es una realidad gracias a la radioterapia con protones o protonterapia.

En este artículo discutimos algunos conceptos de uso cotidiano en el área de la física médica nuclear y presentamos las principales motivaciones que han llevado a un grupo de científicos y tecnólogos de varias instituciones nacionales y del extranjero a proponer la creación de un centro de investigación que pueda aplicar las técnicas de la terapia de protones en México.

¿RADIOTERAPIA CON PROTO... QUÉ?

Los protones son partículas con carga eléctrica positiva que, junto con los neutrones (sin carga) y los electrones (partículas

más ligeras, cargadas negativamente), dan forma a los átomos de toda la materia que nos rodea. En general, los átomos no tienen carga eléctrica total, es decir, son neutros. Cuando un átomo pierde su electroneutralidad (debido a la pérdida o la ganancia de electrones), se dice que está *ionizado*. De ahí que podamos hablar de iones ligeros cuando nos referimos a protones individuales. Los protones utilizados para la protonterapia son originalmente átomos de hidrógeno que han sido despojados de sus electrones y, en consecuencia, están cargados positivamente.

Cualquier partícula que esté en movimiento posee energía y los protones no son la excepción. La radiación se entiende como energía en movimiento, es decir, trasladando protones de un lugar a otro obtenemos radiación protónica. Análogamente, la radiación usada en la radioterapia convencional con rayos X, resulta de un sinnúmero de fotones^a transportándose a la velocidad de la luz.

Se necesitan millones de partículas moviéndose en conjunto, como vagones de trenes ultra-veloces, para causar un daño letal al tumor. Esto se logra concentrándolas en un flujo de partículas llamado haz, que es dirigido en una misma dirección a gran velocidad. Aunque el paciente no sienta físicamente el paso del haz de partículas por su piel, músculos, órganos y huesos, muchos efectos a nivel celular están ocurriendo durante ese momento. Cuando la radiación (de cualquier tipo) penetra en el cuerpo le entrega parte o, incluso, toda su energía inicial. El efecto que la radiación produzca en el tejido que atraviesa dependerá de la cantidad de energía depositada en el mismo. Esta magnitud es cuantificada en dosis, que mide la energía absorbida por cada gramo de materia del cuerpo que ha sido irradiado.

¿QUÉ HACE DE LA PROTONTERAPIA UNA OPCIÓN MÁS EFECTIVA QUE LA RADIOTERAPIA CONVENCIONAL?

Desde hace más de un siglo, la radiación ha servido a la medicina en diversos ámbitos. Los versátiles efectos de la radiación en las células humanas permiten su aplicación clínica en diferentes fases de la enfermedad: desde

el diagnóstico inicial por medio de radiografías, tomografías computarizadas o por emisión de positrones (PET),^b durante el tratamiento, hasta en el seguimiento del paciente posterior a la terapia.

La radioterapia convencional (con fotones) sigue siendo el tratamiento más común contra el cáncer, ya sea como terapia única o en combinación con la cirugía y/o la quimioterapia.^c Aunque hasta ahora la mayoría de casos de cáncer en México han sido tratados usando esta técnica, desafortunadamente aún presenta muchas desventajas que hacen que su propósito se cumpla solo parcialmente. Efectos secundarios pueden surgir debido a la exposición del cuerpo a radiación innecesaria, tales como un cáncer recurrente o mal funcionamiento de ciertos órganos, por mencionar solo algunos ejemplos.

El objetivo principal de la radioterapia es aplicar una distribución óptima de la dosis de radiación en el tumor de manera que:

- Cause el daño celular apropiado para detener su crecimiento acelerado.
- Se protejan los órganos fundamentales en riesgo.
- Se respete el tejido sano tanto como sea posible.
- Se minimicen los efectos secundarios de la exposición del cuerpo a altos niveles de radiación.
- El paciente tenga una buena calidad de vida una vez que el cáncer ha sido curado.

El uso de haces de iones ligeros, como los protones, para tratar padecimientos oncológicos satisface idealmente la finalidad de la radioterapia. Como se observa en la Figura 1, los haces de fotones depositan la mayor parte de su energía inicial recién entrando al

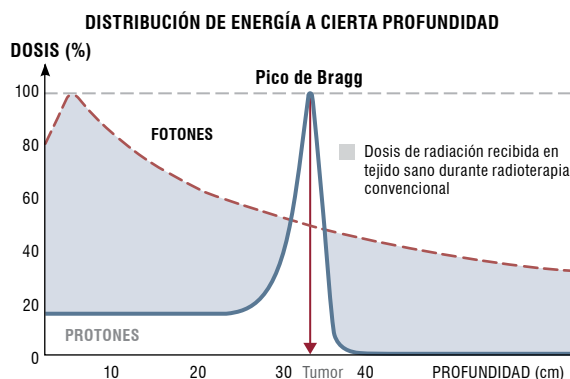


Figura 1. Distribución de la dosis de radiación de fotones (energía depositada por gramo) comparada con la dosis del haz de protones al alcanzar cierta profundidad dentro del cuerpo del paciente.¹

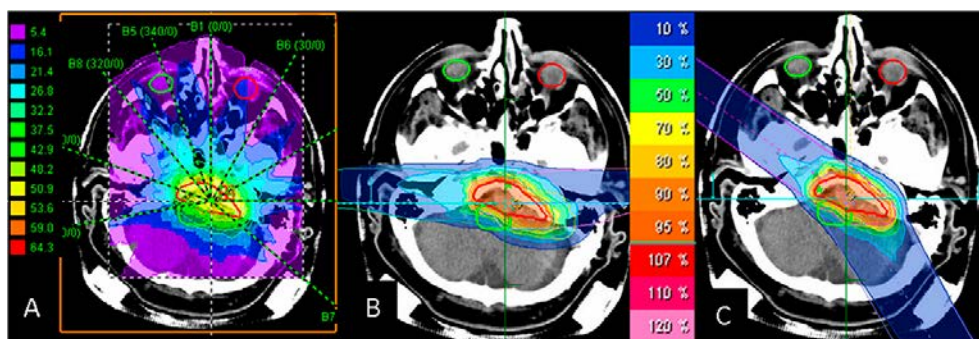


Figura 2. Distribución de dosis de radiación para (A) radioterapia con fotones con campos horizontales, (B) protonterapia y (C) radioterapia con protones utilizando campos a ángulos optimizados para minimizar o evitar la dosis en estructuras importantes.² El código de color en la figura representa el mínimo de dosis en azul y el máximo de dosis en rojo.

cuerpo, lo que trae como consecuencia una alta dosis en la piel o muy cerca de la superficie. Por el contrario, cuando los protones acelerados penetran al paciente a altas velocidades, la dosis en el canal de entrada es mínima. Como un dardo que sigilosamente rompe el viento, dejándolo casi intacto antes de comenzar a frenar. A lo largo de su camino, los protones van colisionando con los propios átomos de los órganos y tejidos que se encuentran a su paso. Durante este trayecto ocurren dos fenómenos cruciales para el éxito del tratamiento: los protones son frenados al mismo tiempo que van transfiriendo parte de su energía (dosis) a los átomos del cuerpo con los que chocan. El punto en donde los protones iniciales son frenados por completo es donde se ha depositado toda su energía (y donde se obtiene la máxima dosis), conocido como Pico de Bragg, en honor al físico británico W. H. Bragg (1862-1942). En este punto, los protones han agotado por completo su energía y no habrá dosis depositada en el cuerpo después.

Estas particularidades físicas de los haces de protones –pequeñas dosis cuando entran al cuerpo, máxima dosis en la profundidad deseada (tumor) y una dosis casi nula después del Pico de Bragg– son su ventaja principal y permiten modular la distribución de la dosis que recibirá el tumor con altísima precisión, al mismo tiempo que se reduce considerablemente la dosis en tejidos circundantes que no la necesitan (Figura 2).

Un solo haz de protones tiene unos pocos milímetros de diámetro, por lo que, usándolo en una única posición, no sería suficiente para distribuir la dosis de radiación uniformemente en todo el volumen del tumor. Es necesario cubrir el objetivo punto por punto. Entre

los diferentes métodos para conformar la dosis requerida en el blanco tridimensional, el que resulta más preciso se conoce como sistema de escaneo o de rastreo. Son tres las dimensiones que el haz tiene que revestir, el plano transversal (x,y) con el que se encuentra el haz cuando se introduce en el cuerpo y la profundidad del tumor (z). El método de escaneo o rastreo consiste en ajustar el haz de protones en posiciones específicas en las tres dimensiones (x,y,z). El plan de tratamiento contiene la información sobre la dosis (en términos de número de protones) que deben ser depositados en cada punto. Las dos primeras dimensiones (x,y) se cubren mediante imanes que se encuentran al final de la línea de haz; el haz de protones rastrea entonces una cuadrícula transversal depositando la dosis requerida en el plan de tratamiento. La profundidad que alcanzará el haz, como se explicó antes, se consigue modulando su energía inicial.

El volumen del tumor a irradiar se divide virtualmente en varias rodajas que se van ocupando de dosis, punto por punto, desde la más profunda hasta la más próxima a la entrada del haz. Esta colección de Picos de Bragg utilizada para distribuir la dosis a todo lo largo del tumor se conoce también como Pico de Bragg extendido (Figura 3).

¿QUÉ TIPOS DE CÁNCER OBTENDRÍAN MAYOR BENEFICIO DE LA PROTONTERAPIA?

En principio, todos los casos en los cuales el tumor está localizado cerca de algún órgano en riesgo son

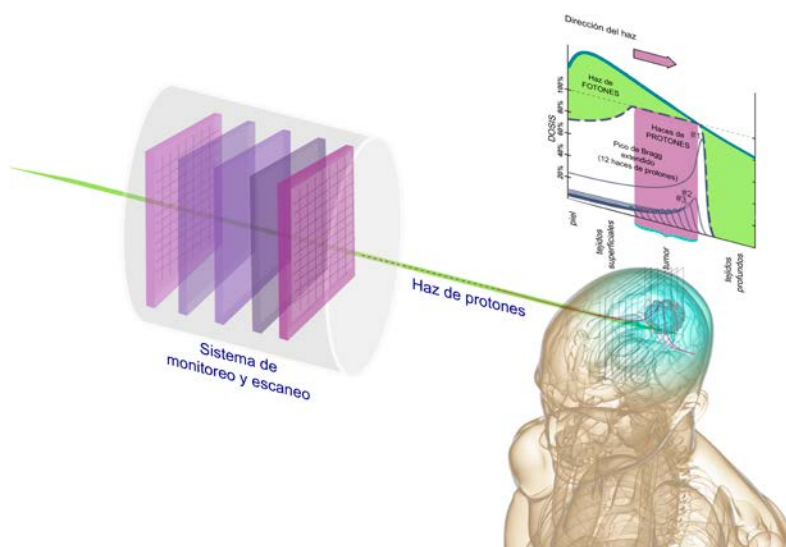


Figura 3. Sistema de escaneo o rastreo utilizado para la aplicación de los haces de protones, punto a punto en posiciones específicas, desde la parte más profunda hasta la más cercana a la entrada del haz. El barrido de Picos de Bragg para cubrir la longitud del tumor se conoce como Pico de Bragg extendido.

candidatos para ser tratados con protones. Los tratamientos de tumores en cabeza y cuello se benefician enormemente de la protonterapia, dada la gran cantidad de órganos fundamentales en estas zonas y su mínimo movimiento. El resto del cuerpo se mueve constantemente debido a la respiración y a los latidos del corazón, esto provoca un factor de riesgo adicional en la aplicación del tratamiento, ya que no es posible determinar exactamente el sitio donde la dosis planeada es depositada. Es por ello que, actualmente, los tumores que se encuentran en el área del tórax y del abdomen son tratados con mayor moderación.

Los casos pediátricos son prioridad para el tratamiento con protones. En las pequeñas dimensiones del cuerpo de un niño, el resto de tejido saludable es más propenso a recibir radiación innecesaria que resultaría, con alta probabilidad, en cáncer recurrente.³

Otros casos especialmente sensibles a dosis adicionales durante la radioterapia son mujeres embarazadas. Durante el embarazo, la exposición a radiación ionizante pone al feto en riesgo de muerte prenatal, malformaciones, trastornos de neurodesarrollo y cáncer infantil. En una situación tan delicada, la protonterapia ofrecería una dosis mayormente definida en el área del tumor, disminuyendo o evitando la dosis que recibe el feto.⁴

PROTONTERAPIA EN MÉXICO: INNOVACIÓN MÉDICA, CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA AL SERVICIO DE LA SALUD

El Centro de Excelencia en Física Médica Nuclear (CEFMN), en su compromiso por integrar la investigación científica a la práctica médica, es un proyecto multidisciplinario e interinstitucional en el que estarían involucrados investigadores de instituciones académicas y de la salud, tales como la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Puebla, la Universidad de Guanajuato (UG), el Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) y la Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS), entre otras.

En el CEFMN se ofrecería la protonterapia como alternativa a la radioterapia convencional, se producirían radioisótopos para diagnóstico y tratamiento, además de promover la investigación continua para garantizar la optimización de los tratamientos mediante el uso de modernos métodos de imagenología.

Para obtener los haces de protones con los que el paciente es irradiado hay que contar con un acelerador de partículas. El acelerador de partículas pensado para el CEFMN es un acelerador de tipo ciclotrón en el que los protones alcanzarán velocidades cercanas a la de la luz antes de ser extraídos por seis líneas de haz dedicadas a las diferentes aplicaciones, una de

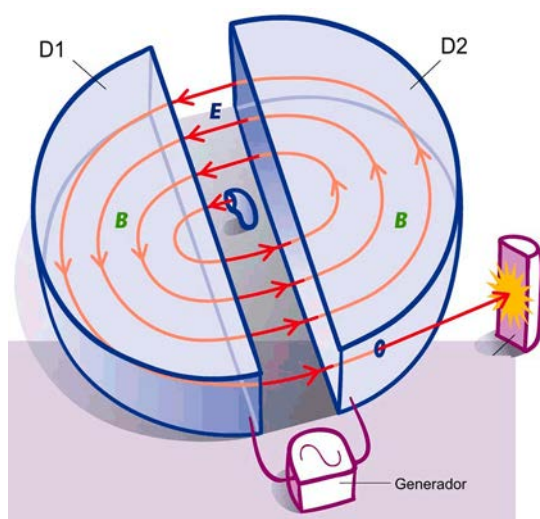


Figura 4. Principio de aceleración de partículas cargadas dentro de un ciclotrón. El campo magnético B conduce las partículas en una trayectoria espiral, mientras que el campo eléctrico E las mantiene aceleradas hasta su extracción.⁵

ellas destinada particularmente a la terapia protónica. El tipo de ciclotrón, así como las instalaciones, serán similares a las que ya operan en el Centre Antonie Lacassagne (CAL), en Niza, Francia, impulsando así la colaboración científica y tecnológica entre ambos países e instituciones.

En un ciclotrón como este, las partículas son inyectadas para su aceleración entre dos imanes circulares de aproximadamente cuatro metros de diámetro (Figuras 4 y 5). Dos fuertes campos trabajan en conjunto para llevar los protones hasta lo profundo del cuerpo: un campo magnético que conduce las partículas en una trayectoria espiral, mientras que un campo eléctrico las acelera hasta su extracción en una o hasta en un par de líneas de haz simultáneamente. Las características de este ciclotrón permiten obtener haces de protones de hasta 70 MeV (millones de electronvoltios^d), lo que se traduce en una penetración de aproximadamente 5 centímetros en el tejido blando del cuerpo humano.

IMÁGENES INNOVADORAS PARA OBTENER TRATAMIENTOS ÓPTIMOS

Como en cualquier tecnología emergente, aunque la protonterapia tiene muchos factores de seguridad y precisión bajo control, quedan problemas a resolver; uno de ellos es verificar que la radiación haya sido depositada realmente donde se tenía planeado.

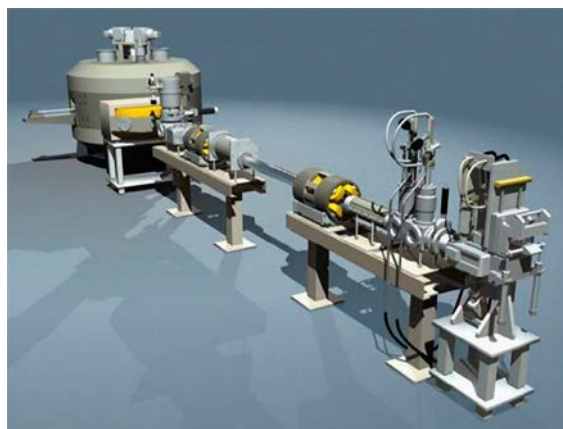


Figura 5. Esquema del ciclotrón que sería instalado en el CEFMN. La línea de haz dedicada al tratamiento de protones es visible también. Al final de la línea de haz comienza el sistema de escaneo y monitoreo que se observa en la Figura 3 y que se enciende exactamente antes de aplicar el haz de protones al paciente.⁶

Debido a que la dosis distribuida por los protones en su camino al tumor (pico de Bragg) es significativamente alta en el objetivo a tratar, se deben tomar medidas extremas de seguridad en la planeación de la dosis específica para cada paciente. El éxito de la protonterapia está determinado por factores que hasta el momento son impredecibles, como el movimiento natural del cuerpo debido a la respiración y los latidos del corazón, el encogimiento del tumor, cambios anatómicos debidos a pérdida de peso, desajustes en el posicionamiento del paciente y un largo etcétera.

Para explotar al máximo los beneficios de la protonterapia, en términos de precisión en la dosis suministrada, esta debe apoyarse en recursos como la imagenología,⁷ que garantice que la radiación cubra únicamente el volumen del tumor donde es requerida. En consecuencia, el avance en investigación y tecnología dirigida a disminuir las incertidumbres propias del tratamiento incrementaría, de manera natural, la demanda de terapia de protones para más indicaciones oncológicas.

En analogía con los rayos X, los haces de protones también pueden ser aprovechados, no solo para propósitos terapéuticos, sino también para obtener imágenes que mejoren la calidad del tratamiento. Existen principalmente dos maneras de obtener imágenes con protones. La primera, aplicada ya clínicamente, utiliza los haces terapéuticos originales para obtener información sobre la distancia a la que se detuvo el haz dentro del

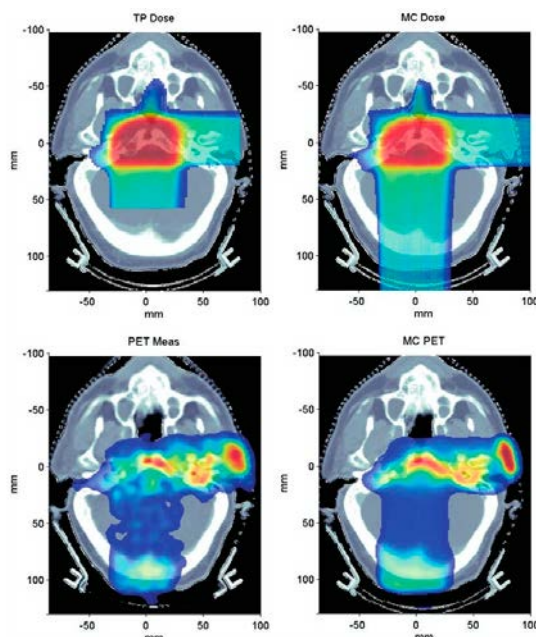


Figura 6. Arriba: Planeación del tratamiento (izquierda) y simulación por computadora (derecha). Abajo: Activación medida después del tratamiento y simulación por computadora (derecha). El rango de colores representa el mínimo de dosis de radiación en azul y el máximo en rojo.⁸

cuerpo, conocida como rango. El rango del haz de protones puede ser determinado gracias a las partículas secundarias producidas por la interacción de los protones con el tejido del paciente. Como ya se mencionó, la radiación que atraviesa el cuerpo va depositando energía en los átomos que tiene a su paso, activándolos. En consecuencia, estos se vuelven radioactivos, emitiendo radiación que puede ser detectada por cámaras o tomógrafos PET. Esta característica hace que la técnica se conozca como “verificación PET en vivo del rango del haz”. Como puede notarse en la Figura 6, la dosis que recibe el paciente está visiblemente relacionada con la activación de los átomos que alcanza.

El segundo método para obtener imágenes basadas en protones sigue el mismo principio de las radiografías y tomografías hechas con rayos X. Haces de protones más energéticos son utilizados, de tal manera que el Pico de Bragg no se localice dentro del paciente, sino después de que el haz cruce el cuerpo y salga por el lado opuesto, donde se encontrará con un detector que colecte información sobre la anatomía. La Figura 7 muestra un ejemplo de la radiografía de un modelo de mano obtenida con protones.

Como en estos casos el Pico de Bragg no permanece en el paciente, las radiografías con iones se obtienen con una dosis mínima igual a la depositada en la entrada del haz en el cuerpo o a la altura de la meseta (parte casi plana) del Pico de Bragg.

La radiografía con protones muestra detalles como la estructura ósea, además de que los protones, como método de imagenología, también muestran mayor contraste (o diferencia notable) entre los diferentes tejidos blandos como la piel y los músculos, característica de la que carecen las radiografías con rayos X. Otra ventaja de utilizar imágenes obtenidas con protones se encuentra durante la planificación del tratamiento. Normalmente, este plan está basado en imágenes con rayos X de la anatomía del paciente. Las radiografías convencionales nos dan información sobre la densidad⁶ de los tejidos que han sido atravesados por los haces de fotones; sin embargo, los protones se comportan de manera diferente dentro del cuerpo y es por ello que la información conseguida con fotones debe ser traducida en información del rango que alcanzarán los protones dentro del cuerpo. El planear un tratamiento con las imágenes obtenidas con las mismas partículas con las que será aplicado mejoraría considerablemente la exactitud con la que



Figura 7. Radiografía de un modelo de mano obtenida con protones.⁹

conocemos si el rango de los picos de Bragg llegará o no a su objetivo.

El paso que sigue a la radiografía con protones será la tomografía computarizada de protones. Obteniendo proyecciones (radiografías) de la anatomía deseada a diferentes ángulos es posible reconstruir información tridimensional. De esta forma se amplían las maneras de explorar el interior del cuerpo y obtener información mucho más precisa del blanco que queremos atacar con la radiación protonica.

PLANES Y PERSPECTIVAS

La creación y desarrollo del CEFMN representa un paso hacia la generación de nuevas áreas de investigación e innovación tecnológica con aplicación directa en la salud de la población mexicana cuya tercera causa de muerte es el cáncer. La protonterapia en México será una alternativa precisa y eficaz para ciertos casos oncológicos e incrementará las posibilidades de que más pacientes triunfen en la batalla contra el cáncer, no solo erradicando el tumor deliberadamente, sino continuando con su vida después del tratamiento de manera saludable y sin complicaciones adicionales.

La terapia de protones es una más de las técnicas de tratamiento del cáncer que se usa en hospitales y centros de salud de Estados Unidos y Europa. Es importante señalar que, afortunadamente, en nuestro país se ha logrado formar una nueva generación de científicos y tecnólogos que han adquirido la experiencia en el diseño, construcción y operación de aceleradores, sistemas de detección de radiación de protones y tratamiento de imágenes obtenidas con cámaras PET, cámaras gamma y otros sistemas de generación de imágenes nucleares. De concretarse, el Centro de Excelencia en Física Médica Nuclear sería el primero de su tipo en Latinoamérica y pondría a México a la vanguardia en los avances de la medicina nuclear.

Finalmente, debemos resaltar que el principal propósito del esfuerzo que ha conjuntado a una gran cantidad de investigadores de disciplinas aparentemente tan distantes como la medicina y la física de partículas elementales, que trabajan en las más diversas instituciones, es lograr que un mayor número de pacientes puedan decir: "Soy un sobreviviente del cáncer".

NOTAS

- Fotones: partículas sin masa ni carga eléctrica, moviéndose a 300 mil km/seg, que es la máxima velocidad que un ente físico puede alcanzar. Los fotones son las partículas responsables de la radiación electromagnética que incluye las ondas de radio, las microondas y la luz visible.
- Positron Emission Tomography (PET) : Tomografía por emisión de positrones. Esta técnica de imagenología se basa en detectar cómo se distribuye un fármaco emisor de positrones en determinada zona del cuerpo. Los positrones son las partículas opuestas a los electrones, tienen exactamente la misma masa, pero con carga eléctrica positiva.
- La quimioterapia es un tipo de tratamiento contra el cáncer basado en sustancias químicas o medicamentos cuya principal función es destruir las células del cuerpo humano que se dividen y se regeneran rápidamente. Tal es el caso de las células que conforman los tumores cancerígenos.
- El electronvoltio es una cantidad usada para medir energía y representa, básicamente, el trabajo que es necesario para mover la carga de un electrón entre dos puntos con fuerzas eléctricas opuestas.
- Densidad es la medida de la cantidad de masa de un cuerpo en un volumen determinado.

REFERENCIAS

- 1 Adaptada de www.proton-cancer-treatment.com.
- 2 K. Kosaki, *et al* (2012). Comparison of intensity modulated radiotherapy (IMRT) with intensity modulated particle therapy (IMPT) using fixed beams or an ion gantry for the treatment of patients with skull base meningiomas. *Radiat Oncol* 7: 44.
- 3 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) (2013). Encouraging outcomes for pediatric brain tumor patients treated with proton therapy. *ScienceDaily*. <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/09/130923092228.htm>.
- 4 Munter MW, *et al* (2010). Heavy ion radiotherapy during pregnancy. *Fertil Steril* 94: 2329
- 5 Adaptada de http://www.handicapinfos.com/informer/cyclotron-arronax-nouvel-accelereur-recherche_8371.htm.
- 6 <http://www.iba-radiopharmasolutions.com/products/cyclotrons#cyclone-70>.
- 7 Magallanes L, *et al* (2014). On the role of ion-based imaging methods in modern ion beam therapy. *AIP Conf. Proc.* 1626(1): 142-146
- 8 Parodi K, *et al* (2007). Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 68(3): 920-934.
- 9 news.ucsc.edu/2012/10/proton-radiography.html.

Lorena Magallanes Hernández
Heidelberg University Hospital
Alemania
lorena.magallanes@gmail.com

Arturo Fernández Téllez
Facultad de Ciencias Físico Matemáticas
BUAP
México
afernand@fcfm.buap.mx



© Enrique Soto, *Casa de los arcos*, 2015.