

EVOLUCIÓN DE LA TÉCNICA Y DE LA FÍSICA MÉDICA EN RADIOTERAPIA: CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE HADRONTERAPIA

En este trabajo se presentan algunos avances recientes en tecnología y física médica en el campo de la radioterapia oncológica. Se remarca la importancia de los progresos en el manejo de imágenes anatómicas y funcionales, la disponibilidad de distintos tipos de haces de irradiación (fotones, partículas cargadas,...) con incidencias múltiples sobre un paciente, de elementos de conformación y monitoreo de dosis y de la informática para el cálculo y el control de los tratamientos. Se presentan los conceptos de intensidad modulada de los haces, de la radioterapia guiada por las imágenes y adaptativa, de dosis de tránsito, de la hadronterapia y la importancia de la investigación en radiobiología, con algunos ejemplos prácticos. Se concluye con la necesidad de evaluar la relevancia clínica y el coste de estos avances, su aplicación para obtener tratamientos personalizados en relación con la biología molecular y la capacidad de extensión de los beneficios tecnológicos a grandes poblaciones.

INTRODUCCIÓN

En este artículo se presentaran algunos de los recientes avances tecnológicos y en física aplicada a la medicina relacionados con el tratamiento del cáncer usando radiaciones ionizantes (radioterapia).

Se van a considerar en particular tres grandes temas :

- Física y tecnología.
- Investigación y desarrollo.
- Acceso a la tecnología.

Se incluyen datos específicos de algunos temas de gran interés actual en física médica y en fuerte expansión, como el del uso de partículas cargadas pesadas aceleradas a altas energías (centenas de MeV), desde protones a iones de carbon (en particular "protonterapia" para el primer caso y, en general, "hadronterapia") [Wilson, 1946].

Algunos de estos conceptos han sido presentados durante la celebración del Día Internacional de la Física Médica, cada 7 de noviembre en recuerdo de la fecha de nacimiento de Mme. Curie, el primero de los cuales

fue en el año 2013, así como en los últimos congresos de Física Médica y Radioprotección españoles en Cáceres (2013) y Valencia (2015), al igual que en otros foros recientes.

En esas ocasiones, analizando el pasado, el presente y el futuro de la física médica, se evaluaron los artículos presentados en algunas de las revistas de referencia en el tema, como *Medical Physics* [Medical Physics, 2016] y *Physics in Medicine and Biology* (PMB, 2016) en los últimos años, y como esos artículos se traducen en realidades en el presente... o no.

En la edición de *Medical Physics* de noviembre 2013 (Figura 1) podemos constatar que, entre las elecciones del editor, los artículos más leídos y los más citados hay una fuerte proporción de artículos relacionados con el manejo de imágenes (CT, tomo síntesis, rayos X, detectores,...). El segundo grupo de interés es el de la dosimetría, en particular el de partículas cargadas, así como un tema de gran auge actual: el de evaluación rápida de los planes de tratamiento (pretratamiento y para

ALEJANDRO MAZAL⁽¹⁾,
SANDRA LOSA⁽¹⁾, RUBÉN FARIAS^(1,2),
JUAN CARLOS CELI⁽³⁾,
JOSÉ PÉREZ CALATAYUD⁽⁴⁾,
GUSTAVO OLIVERA⁽⁵⁾,
DANIEL GALMARINI⁽⁵⁾,
YOLANDA PREZADO⁽⁶⁾,
ÁNGELES FAUS-GOLFE⁽⁷⁾,
DANIEL SÁNCHEZ PARCERISA⁽⁸⁾,
ALEJANDRO CARABE FERNÁNDEZ⁽⁹⁾,
DANIEL VENENCIA⁽¹⁰⁾,
PEDRO ANDREO⁽¹¹⁾,
ALAIN FOURQUET⁽¹⁾

(1) Institut Curie, París, Francia.

(2) Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina.

(3) Iba Dosimetry, Núremberg, Alemania.

(4) Hospital La Fe, Valencia y Clínica Benidorm, España.

(5) 21st Century, Florida, EE.UU.

(6) IMNC - UMR 8165, CNRS, Orsay, Francia.

(7) Instituto de Física Corpuscular, Valencia, España.

(8) Universidad Complutense, Madrid, España.

(9) Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, EE.UU.

(10) Fundación Marie Curie, Córdoba, Argentina.

(11) Karolinska Hospital, Estocolmo, Suecia.

DEVELOPMENTS IN TECHNOLOGY AND MEDICAL PHYSICS IN RADIOTHERAPY: SPECIAL CONSIDERATIONS HADRONTHERAPY

This work presents some recent advances in technology and medical physics in the field of radiation oncology. It stands out the progress in anatomical and functional imaging, the availability of beams of photons and charged particles with multiples incidences on the patient, the conformal and monitoring devices, as well as the software to calculate and to control the treatments. There is a description of concepts such as intensity modulation, image guided and adaptive radiation therapy, transit dosimetry, hadrontherapy and the importance of research in radiation biology, including practical examples. It concludes with the need to evaluate the clinical relevance and the economical aspects of all this advances, as well as how to apply them to get personalized treatments in combination with molecular biology and to spread these benefits to large populations.

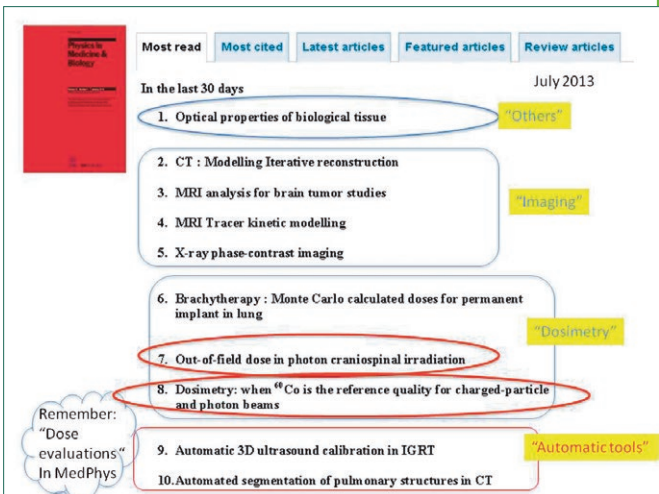


Figura 2. Artículos principales en *Physics in Medicine and Biology*. Julio 2013.

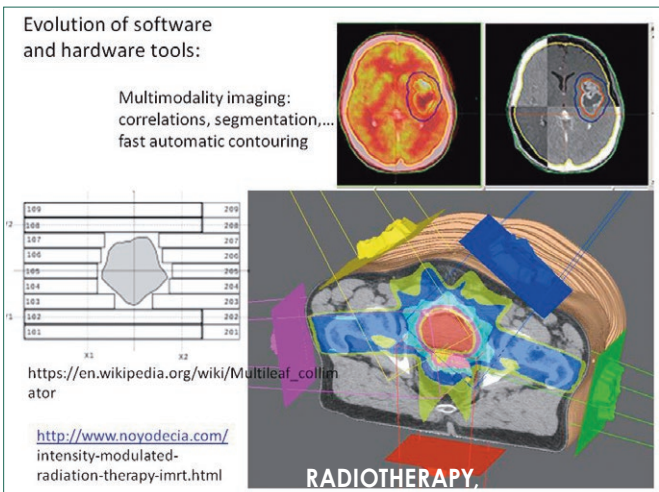


Figura 4. Evolución del software y hardware en radioterapia: imágenes multimodales, colimador multiláminas y cálculo inverso para obtener modulación de intensidad en cada haz.

medicina (en general), y de la radioterapia (en particular), son el fruto de una evolución histórica, a veces con saltos muy importantes.

La historia, el rol de las imágenes, la mecánica y la informática, hasta la biología molecular.

Los dispositivos de radioterapia externa evolucionaron desde equipos de rayos X con energías de decenas y centenas de KV, hacia teleterapia con unidades de rayos γ de Cesio 137 y de Cobalto 60 (la “bomba de Cobalto”) y consecuentemente, por los desarrollos en radiofrecuencia durante la Segunda Guerra Mundial [Álvarez, 1946], hacia aceleradores lineales de electrones, convertidos en fotones de rayos X de alta energía por la interposición de un blanco frente al haz (Figura 3).

A pesar de su simplicidad, uno de los accesorios más importante en los últimos años fue la introducción de un elemento mecánico, los denominados "colimadores multiláminas" (MLC).

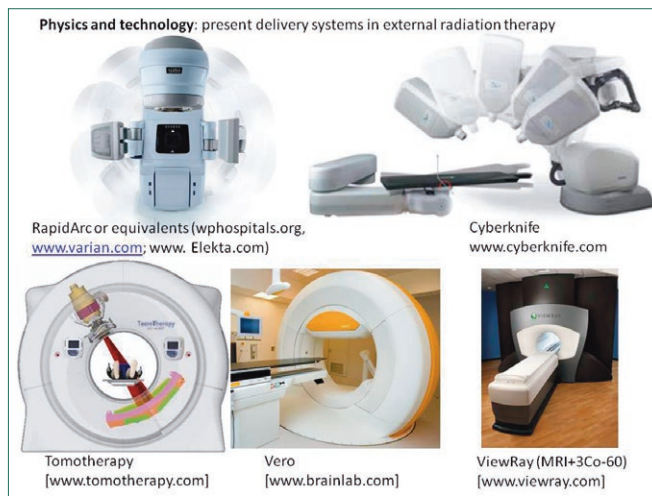


Figura 5. Evolución de los sistemas actuales: geometrías de irradiación en círculos, y/o próximos a una esfera.

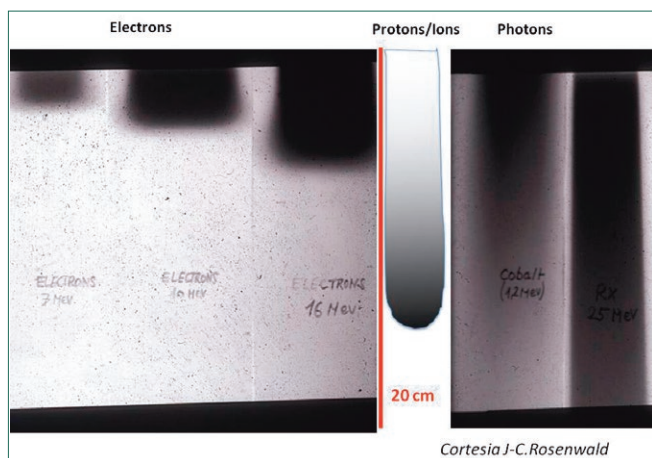


Figura 7. Distintos tipos de haces detectados por dosimetría por films: electrones, protones y fotones de alta energía.

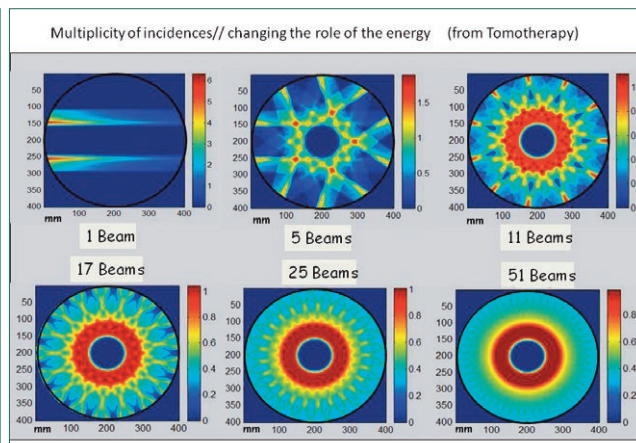


Figura 6. Efecto de multiplicar las incidencias de haces de fotones conformados, en forma circular, cubriendo geometrías en anillo.

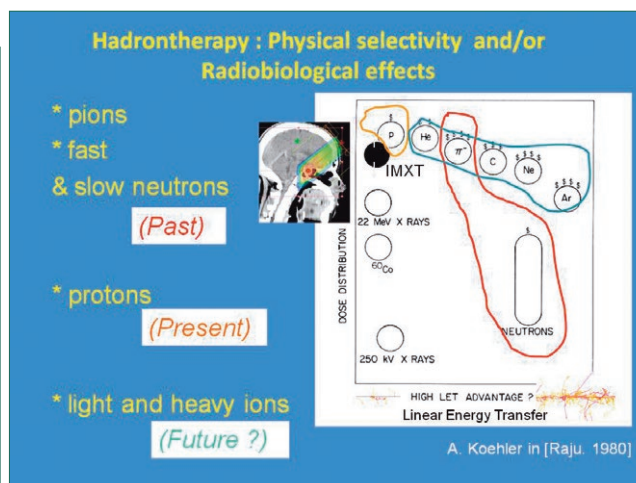


Figura 8. Selectividad, efecto biológico y coste de distintas partículas cargadas pesadas en uso real o potencial en radioterapia.

multileaf collimators). El MLC permite delimitar la forma del campo de irradiación de cada haz según el contorno del "volumen blanco" visto a partir de cada una de las direcciones del haz de tratamiento, facilitando una terapia "de conformación". Gestionado por sistemas informatizados especiales en forma dinámica, dicho dispositivo permite también modular la intensidad dentro de cada haz (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT, Figura 4).

Así, a partir de un "volumen blanco", y evitando estructuras críticas, se desarrollaron algoritmos automáticos de "cálculo inverso" que determinan el perfil de intensidad de un conjunto de haces inhomogéneos que, superpuestos, optimizan la distribución final de dosis. El "estado del arte" de la componente técnica de la radioterapia moderna viene dado por ese uso avanzado de imágenes, los cálculos

inversos y rápidos del plan de tratamiento, la sincronización del haz, del colimador multiláminas y la mesa de tratamiento, y los procedimientos de verificación del tratamiento. Para esto último, se dispone de sistemas de *Record and Verify* que coleccionan una gran cantidad de datos del acelerador (posiciones mecánicas, características dosimétricas del haz,...) y los verifican respecto al tratamiento planeado, ya sea con muestreo en tiempo real o al final de cada sesión.

Las técnicas de biología molecular (conocidas como genómica, proteómica, etc... reagrupadas en "panómica") permiten pensar en una aplicación masiva en el futuro para obtener tratamientos realmente personalizados clasificando los pacientes en subgrupos respecto a su tipología tumoral y respuesta a los tratamientos, con una incidencia directa sobre la determinación de la estrategia, los

volúmenes blanco, las dosis y el fraccionamiento.

Las incidencias múltiples: hacia un anillo... o una esfera

Observando los últimos dispositivos desarrollados y puestos en el mercado para la radioterapia (Figura 5), surge una aproximación común: el girar y/o orientar el haz alrededor del paciente en forma múltiple o casi continua. Los pioneros desarrollaron un sistema para irradiar un paciente corte por corte en forma helicoidal, como en un tomógrafo computarizado, en unidades llamadas "Tomoterapia" [Accuray, 2016]. Siguieron los conceptos de *Volume Modulated Arc therapy*, VMAT [Elekta, 2016] o *Rapid Arc* [Varian, 2016] u otros nombres técnicos o comerciales con un brazo (o gantry) que soporta un acelerador lineal girando en un plano. Más reciente-



mente el anillo que contiene el acelerador puede a la vez moverse para obtener haces no coplanares (Vero, www.brainlab.com). En todos los casos, y como veremos más adelante, es cada vez más común integrar imágenes diarias de posicionamiento y de reconstrucción del paciente en la sala de tratamiento. Un primer ejemplo es el de las unidades que integran tres fuentes de cobalto y un equipo de imágenes por Resonancia Magnética [Viewray, 2016] tendencia que veremos también se ha ido incorporando a los aceleradores lineales.

Una característica común a estos escenarios es el de la irradiación desde todas las direcciones (Figura 6). Multiplicando las incidencias y modulando la intensidad de cada componente del haz es posible obtener distribuciones de altas dosis, protegiendo al mismo tiempo órganos críticos en configuraciones de volúmenes cóncavos y convexos. Lo interesante con esta solución es que la influencia de la energía se vuelve menos preponderante en la irradiación de volúmenes profundos. La utilización de energías bajas (por ejemplo, 6 MV) permite el uso de aceleradores pequeños eliminando la componente de neutrones asociada a haces de energías mayores (ej. 10-20 MV). Además, la penumbra lateral de dichos haces disminuye con la energía (más pequeña a 6 MV que a 10-20 MV), provocando altos gradientes de dosis en los bordes de la región a irradiar, un aspecto muy positivo para la conformación de altas dosis.

La capacidad máxima para aumentar las incidencias en estos escenarios es el de una geometría esférica: ya sea con una estructura con múltiples fuentes de cobalto para la radiocirugía llamada *Gamma Knife* [Elekta, 2016], o el uso de robots para orientar al acelerador en cualquier orientación del espacio alrededor de un "volumen blanco" [CyberKnife, Accuray, 2016]. En los últimos meses se ha desarrollado más y más la eliminación del concepto de isocentro, contemplando tratamientos no coplanares con movimientos en 6D [Sheng et al, 2015].

Como contrapartida, la multiplicación de incidencias aumenta los volúmenes irradiados a bajas dosis, lo cual puede estar asociado a otras complicaciones (por ej. aumentar la probabilidad de inducción de segun-

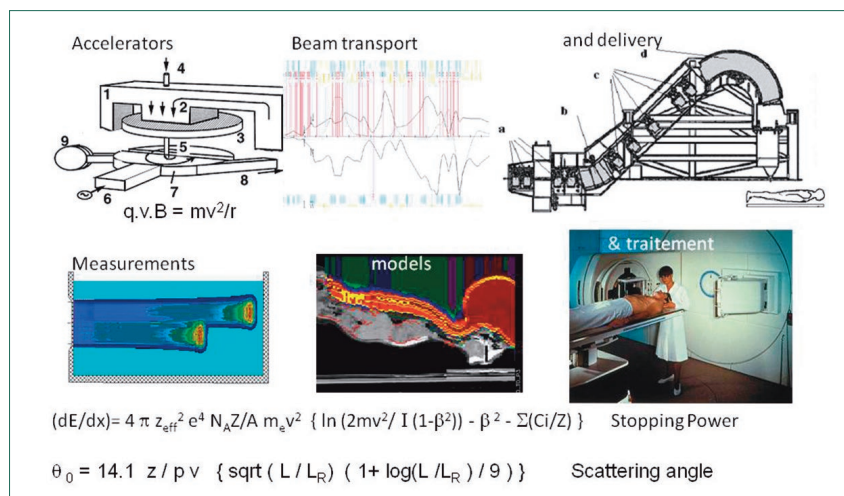


Figura 9. Presentación y modelización de los principales componentes e interacciones en una instalación de hadronterapia.

dos tumores y de consecuencias intelectuales, de especial trascendencia en los pacientes pediátricos). Como en tantos casos, cada proposición intenta responder a una necesidad funcional clínica, y se trata de encontrar un equilibrio entre ventajas e inconvenientes de cada una de ellas.

Los distintos tipos de haces: hacia la hadronterapia

Están disponibles desde hace décadas distintos haces de radiaciones ionizantes para los tratamientos en oncología (Figura 7). Los más comunes son los fotones (unidades de cobalto con energías equivalentes a 1 MeV, los aceleradores lineales entre 4 y 25 MV generalmente), los electrones (con energías entre 4 y 25 MeV) y las partículas cargadas "livianas" o "pesadas" [Wambersie et al., 2004], como los protones, con energías clínicas entre decenas de MeV y 250 MeV, a los cuales se agregan partículas más pesadas como los iones de carbón, con mayores energías equivalentes por nucleón, para garantizar su penetración en los tejidos.

En el caso particular de partículas cargadas más pesadas que los electrones, la Figura 8 presenta un gráfico desarrollado por A. Koehler [Raju 1980], que tiene en el eje de ordenadas la selectividad balística y en el eje de las abscisas la "transferencia lineal de energía" (o sea la energía depositada por unidad de longitud, idéntica al poder de frenado). Esta última, que representa la densidad de ionización alrededor de la trayectoria de cada partícula, está relacionada con los efectos biológicos por su interacción

a nivel del ADN celular. Los piones y los neutrones de alta energía son partículas ya abandonadas o en curso de serlo para las aplicaciones clínicas directas, con alta eficiencia biológica pero no completamente desarrolladas tecnológicamente o estudiadas desde el punto de vista biológico. Los protones son actualmente las partículas que presentan uno de los máximos grados de conformación física en radioterapia, con una ya larga experiencia clínica, y con efectos biológicos relativamente similares a los fotones (se adopta en general un valor estándar de Eficacia Biológica Relativa EBR de 1.1). Estudios más detallados muestran las variaciones de EBR de haces de protones en función del efecto estudiado, de las características del haz y, en particular, de la energía de las partículas en el lugar de interacción [Wambersie et al, 2009; Calugaru et al, 2011]. Por último, los iones más pesados tienen a la vez una alta selectividad y un creciente efecto biológico objeto de un gran número de programas de investigación, pero tienen el inconveniente de un mayor coste tecnológico de producción.

En la Figura 9 se presentan en forma sintetizada el principio y las componentes físicas de una instalación básica de hadronterapia [Mazal, 2010]: el acelerador (lineal, ciclotrón, sincrociclotrón, sincrotrón,...) [Rosenblat, 1968], seguido por un sistema de transporte del haz en vacío, con dipolos y cuadrupolos magnéticos, que guían el haz hacia una o varias salas de tratamiento las cuales incluyen un brazo isocéntrico o *gantry* que orienta el haz alrededor del paciente



Figura 10. Sistemas compactos de protonterapia, usando distintos tipos de aceleradores (ciclotrones, sincrotrones y sincrociclotrones) propuestos por distintos fabricantes.

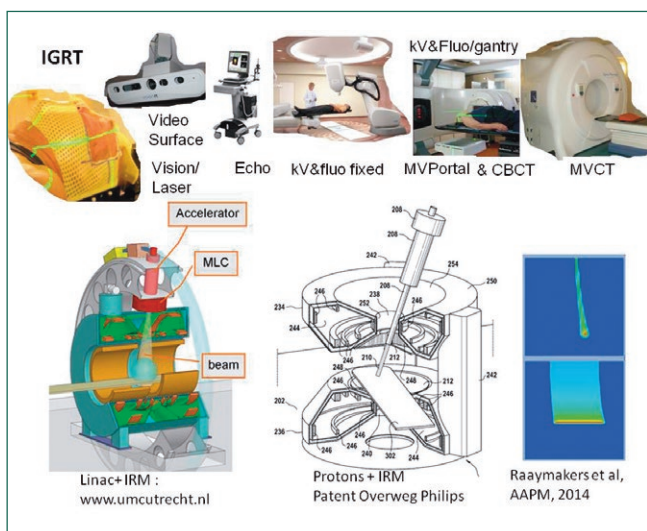


Figura 12. Dispositivos de verificación del posicionamiento de pacientes en radioterapia, incluyendo IRM y la incidencia del campo magnético en un haz de protones.

y le da la forma del campo de irradiación.

El haz es objeto de mediciones (con cámaras de ionización, detectores sólidos, centelladores, etc.) y de modelización de sus características principales (usando el poder de frenado y los ángulos de difusión de partículas en tejidos), en particular en el interior del paciente que es reconstruido en tres dimensiones a partir de imágenes de tomografía computarizada. Existen un gran número de programas comerciales de cálculo, y algunos centros académicos desarrollan los suyos principalmente con el objetivo de investigación [Sánchez Parcerisa, 2014]. Una vez que la planificación satisface la especificación

clínica y los controles validan la calidad de los haces, se procede al tratamiento, que se realiza en forma fraccionada durante varios días o semanas (ejemplos típicos actuales van de 1 día a 8 semanas).

En la actualidad, la tecnología asociada a las unidades de protonterapia es también la de modulación de intensidad (*Intensity Modulated Proton Therapy*, IMPT) que se basa en recorrer el volumen blanco con un "pincel" de protones variando su anchura, intensidad y energía con el objeto de conseguir una conformación máxima.

Muchos proyectos actuales se dirigen hacia la utilización de sistemas cada vez más compactos y económi-

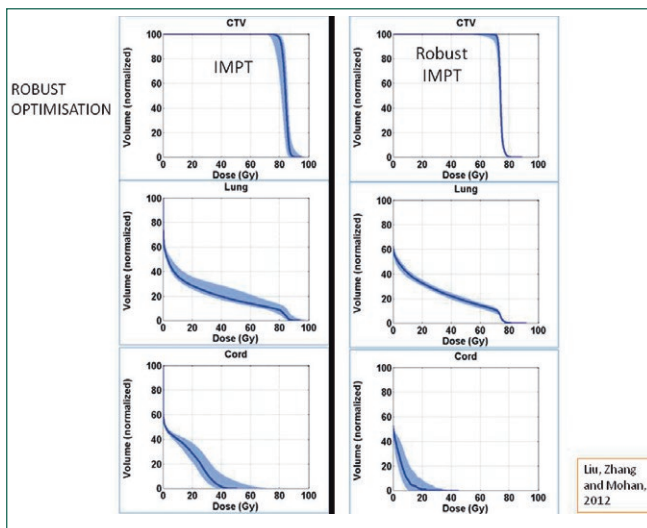


Figura 11. Histogramas dosis-volumen para el CTV (*Clinical Target Volume*), pulmón y médula de tratamientos en IMPT (modulación de intensidad con protones) aplicando una optimización clásica o una "robusta", reduciendo con esta última las zonas de incertidumbre.

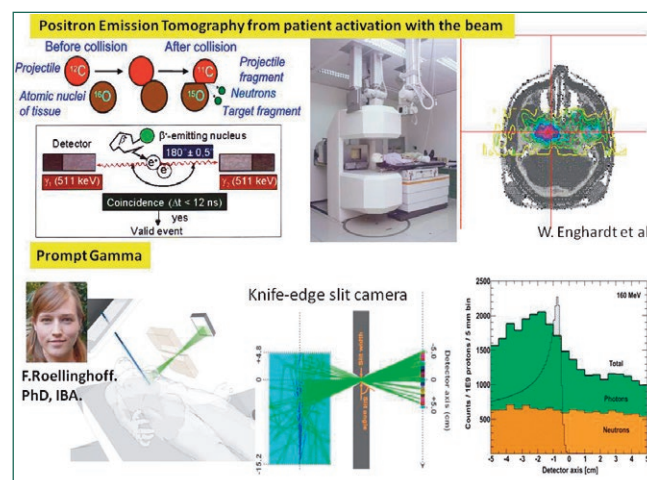


Figura 13. Sistemas de verificación del rango de partículas cargadas pesadas usando PET y gamma prompts generados por interacciones nucleares del haz con los tejidos.

cos "monosala" (Figura 10), usando tecnología superconductora para el acelerador y los sistemas de transporte [Noda et al, 2014]. Existen proyectos para construir aceleradores lineales más o menos compactos [Amaldi et al, 2014] y, a más largo plazo, aceleradores basados en interacciones con láseres de alta potencia [Bulanov, 2014; Malka et al, 2014], pero su utilización clínica no está por el momento validada.

El rol de las imágenes, de la dosimetría "in vivo" y el manejo de incertidumbres

Aumentar la "conformación" de la dosis de radiación administrada con



respecto a un "volumen blanco" permite ser más agresivo (aumentando las dosis para obtener un mejor control local), y/o provocar menos efectos iatrogénicos predecibles (reduciendo las dosis a los órganos críticos y al conjunto de tejidos que no necesitan ser irradiados). Este último aspecto cobra una importancia capital en el caso de tratamientos pediátricos.

Aumentar o "escalar" las dosis gracias a la conformación implica aumentar la trascendencia del error en la incidencia al blanco, reduciendo la capacidad de controlar un tumor y aumentando el riesgo de complicaciones.

Entre los elementos disponibles para reducir los riesgos que un tratamiento se desvíe de la prescripción figuran, entre otros, soluciones que veremos a continuación: (a) la planificación "robusta" teniendo en cuenta las incertidumbres, (b) el uso de imágenes en la sala de tratamiento (IGRT: *Image Guided Radiation Therapy*), (c) el control de las dosis administradas a los pacientes (dosimetría *in vivo* y "de tránsito") y (d) la adaptación de los tratamientos ante cambios tales como la morfología del paciente ("radioterapia adaptativa").

(a) La planificación "robusta" esta basada en la reducción de la probabilidad de cometer errores teniendo una estimación de las fuentes de incertidumbre e incluyéndolas en el proceso de planificación. Se adoptan así técnicas que puedan ser realizadas en la práctica con diferencias mínimas respecto a como fueron planificadas virtualmente. Errores típicos que se simulan son los de posicionamiento, el movimiento de los órganos/tejidos durante el tratamiento, de calibración del haz, de la densidad de tejidos atravesados (este último particularmente sensible para haces de partículas cargadas). En la Figura 11 observamos histogramas dosis-volumenes para el blanco clínico (CTV) y para estructuras críticas (pulmón, médula,...) al planificar un tratamiento de IMPT. Las incertidumbres hacen que existan zonas de variación amplias alrededor de un cálculo "nominal". Con una selección de orientaciones y márgenes en la optimización de los haces pueden reducirse dichas zonas, según un proceso conocido como "optimización robusta" [Chen et al, 2012; Liu et al, 2012].

(b) La radioterapia guiada por imágenes: Los avances en tecnología de imágenes en medicina han sido y continúan siendo uno de los factores más importantes en diagnóstico, estrategia y preparación del tratamiento, así como en la evaluación de la evolución clínica. Ya mencionamos anteriormente la importancia de las imágenes múltiples para determinar el blanco del tratamiento y los volúmenes a proteger, permitiendo la utilización de técnicas de alta conformación como es el caso de la modulación de intensidad.

Los sistemas de imágenes aportan una nueva contribución importante en otra fase del proceso de tratamiento: instalando sistemas de imágenes en la sala de tratamiento se optimiza la posición diaria del paciente, el manejo de sus movimientos, la detección de cambios anatómicos, entre otros (IGRT, *Image Guided Radiation Therapy*, Figura 12). Existen múltiples soluciones: uso de láseres, de imágenes video estereoscópicas, de imágenes "portales" del mismo haz de tratamiento de fotones de alta energía, que atraviesa al paciente y es captado por un detector (por ej. de silicio amorfo), ecografía (por ej. para ubicar cada día la posición de una próstata) tubos fijos o móviles de kV, y, tanto con haces de MV o de kV, la obtención de imágenes tomográficas cada día en la sala de tratamiento (ej. CBCT, *Cone Beam Computed Tomography*).

La última tendencia en curso de implementación clínica es la de combinar aceleradores de tratamiento con sistemas de imágenes por resonancia magnética con altos campos magnéticos, de alta resolución, con capacidad de imágenes 4D y funcionales de espectroscopia. El desafío es muy grande para aceleradores de electrones (para producir luego fotones) por la integración de los equipos y por los fenómenos de dosis superficiales debidas a los electrones producidos en los tejidos, y todavía más para aceleradores de protones, donde la presencia de fuertes campos magnéticos tiene efectos directos sobre el haz que interacciona con el paciente (Figura 12).

(c) El control de la dosis: los dispositivos de irradiación disponen de monitores para controlar el haz administrado (por ej. cámaras de ionización de transmisión). Además, existen detectores que permiten efectuar medidas "en vivo" para validar los cálculos y

medir la realidad de lo que se implementa (por ej. semiconductores o detectores de termoluminiscencia que se ubican sobre el paciente) con informaciones *on line* u *off line*.

Los detectores de imágenes de alta energía permiten también medir la totalidad del haz que atraviesa el paciente durante cada sesión de tratamiento y posibilitar la reconstrucción de las dosis dadas al paciente ("dosimetría de tránsito o de transmisión", Lesven et al, 2012; Olivera et al, 2015). Otros elementos (monitores secundarios, reconstrucción de parámetros reales del acelerador en *log files*,...) permiten completar la reconstrucción de la distribución dosimétrica que efectivamente sucedió en cada fracción de tratamiento.

Un caso particular es, una vez más, el del uso de partículas cargadas [Andreo, 2009]. Como estas partículas no atraviesan el paciente, la detección se orienta actualmente hacia la medida del elemento más crítico como fuente de incertidumbre: el rango de las partículas en el paciente real [Paganetti, 2012; Knopf et al, 2013]. Entre los métodos que se están implementando (Figura 13) figuran la detección de la activación del paciente por interacciones nucleares del haz usando una cámara PET (*on line* u *off line*), la detección de rayos gamma producidos también por interacciones nucleares del haz en el paciente (*on line, gamma prompt*), y la detección de la onda de choque acústica provocada por la deposición de dosis [Parodi et al, 2015].

(d) La radioterapia adaptativa: teniendo la información de las imágenes diarias o periódicas del paciente, de los elementos del acelerador y de eventuales medidas y reconstrucciones de dosis realmente administradas en cada sesión, se puede decidir la estrategia a adoptar en la sesión del día o en las siguientes sesiones (continuar, corregir, interrumpir, replanificar...). El proceso de un tratamiento deja entonces de ser lineal (planificar, controlar, tratar), y se introduce un "bucle" que puede ser instantáneo, cotidiano, periódico, o cuando sea necesario (Figura 14). Aunque un primer nivel de radioterapia adaptativa evoluciona con el tiempo (desde una vez por tratamiento hacia elegir "el tratamiento del día" entre varias

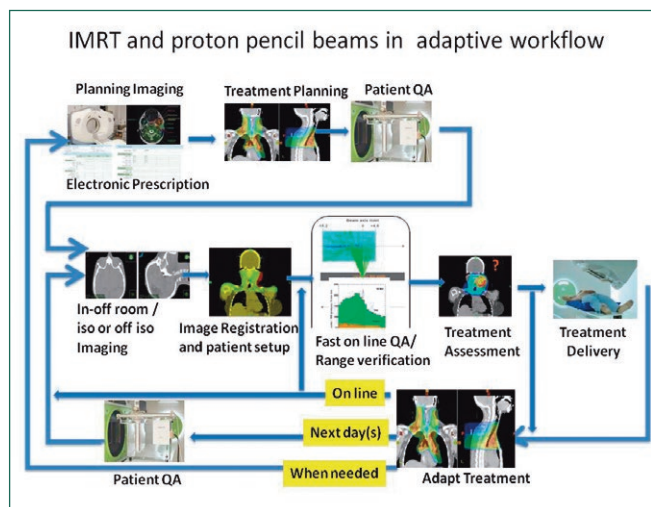


Figura 14. Fases de un tratamiento y principio de la radioterapia adaptativa.

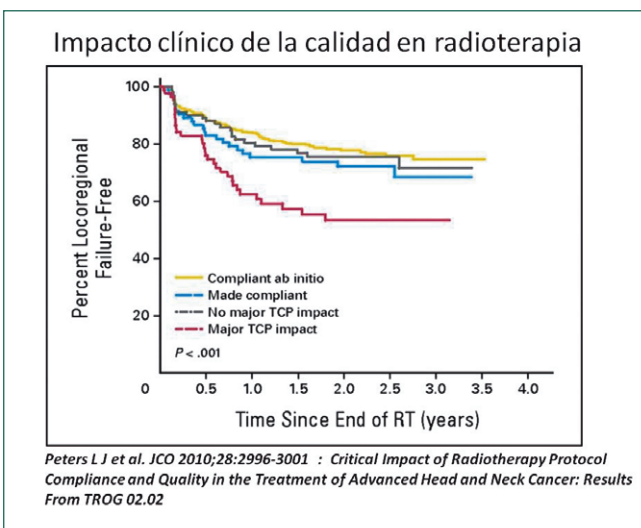


Figura 15. Impacto clínico de la calidad en radioterapia [Peters et al, 2010].

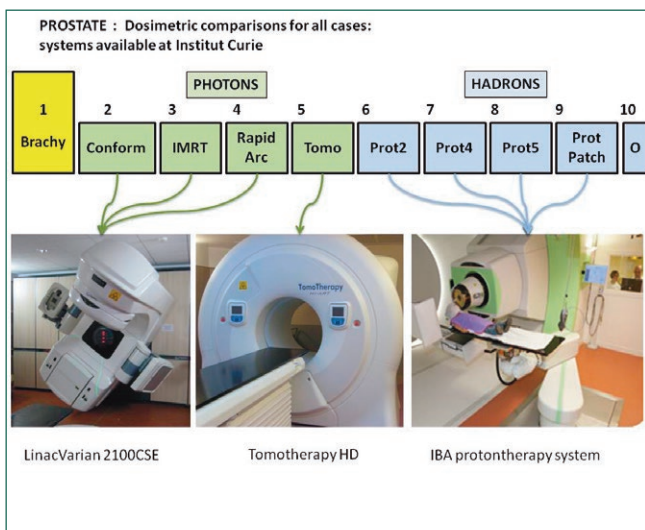


Figura 16. Opciones disponibles en una institución para el tratamiento de cáncer de próstata poco avanzado: braquiterapia, radioterapia externa con fotones y/o protones.

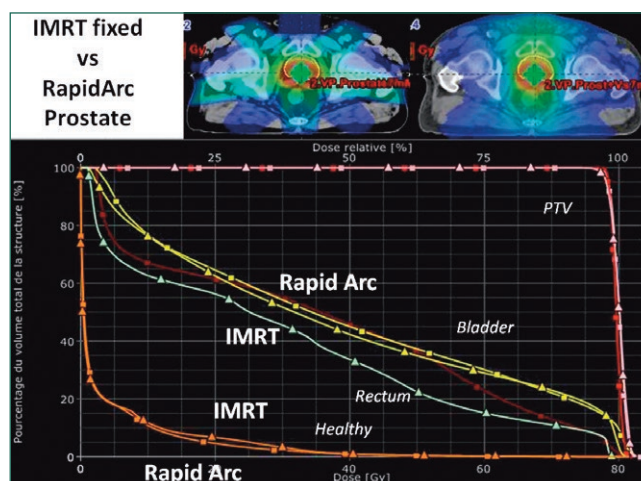


Figura 17. Comparaciones dosimétricas (isodosis e histogramas) entre dos modalidades de tratamiento por radioterapia externa de un carcinoma de próstata: haces fijos de fotones con modulación de intensidad ("IMRT" en la figura) versus arcos continuos (Rapid Arc) de fotones también modulados en intensidad. PTV: Planning Target Volume.

opciones disponible precalculadas), todavía no está implementado un uso habitual en clínica de una adaptación *on line* en función de datos recogidos, siendo uno de los retos principales de la radioterapia actual. Adaptar implica ceñirse exclusivamente al blanco en su forma y volumen diario con las consiguientes mejoras en conformación y selectividad de la terapia.

El principal compromiso en estos escenarios es el de poder optimizar los tratamientos así como garantizar la calidad, desde su planificación virtual hasta la totalidad de su realización, lo cual se vuelve cada vez más crítico en función de la complejidad, las altas dosis, el hipofraccionamiento y los márgenes pequeños. El control de calidad

puede tener componentes mínimas de base (por ej. reglamentarias) pero también estar basado en un análisis de riesgo de cada técnica. La Figura 15 presenta un análisis de la incidencia de desviaciones al protocolo en tratamientos de cabeza y cuello, con una fuerte reducción en el control tumoral en los casos en que existieron desviaciones mayores [Peters et al, 2010].

EL DESARROLLO, LA ELECCIÓN Y EL USO DE LA TECNOLOGÍA APROPIADA A LA NECESIDAD CLÍNICA

La multiplicidad de sistemas y de accesorios disponibles plantea la pregunta de la buena elección y de la

optimización del desarrollo y del uso de tanta tecnología en radioterapia para el tratamiento del cáncer.

El centro de la reflexión debe estar en el paciente, y en la necesidad clínica expresada por el equipo médico. La especialización actual viene dada por el tipo de patología (órganos, tipo histológico, edades, estadio clínico, objetivo del tratamiento, ...) teniendo en cuenta tratamientos multidisciplinarios integrados (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunología, ...).

En el dominio de la radioterapia, una vez establecida la estrategia, la tendencia actual en los sistemas de planificación es ofrecer módulos de cálculo rápido basados en trazado

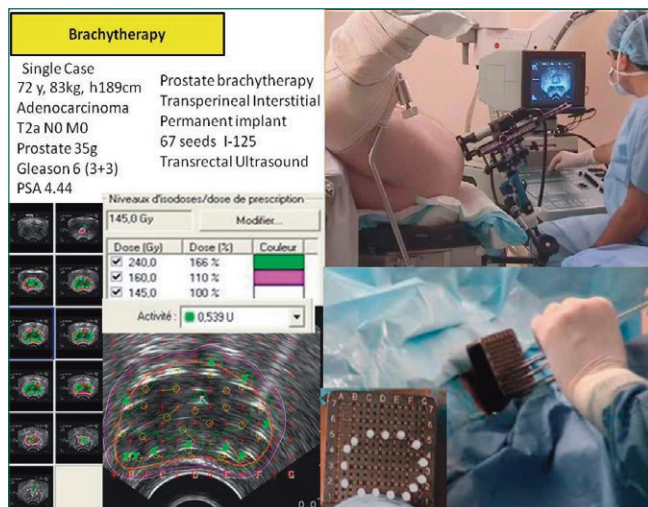


Figura 18. Técnica de implantes de semillas de Iodo 125 guiada por ultrasonido para el tratamiento de un adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo.

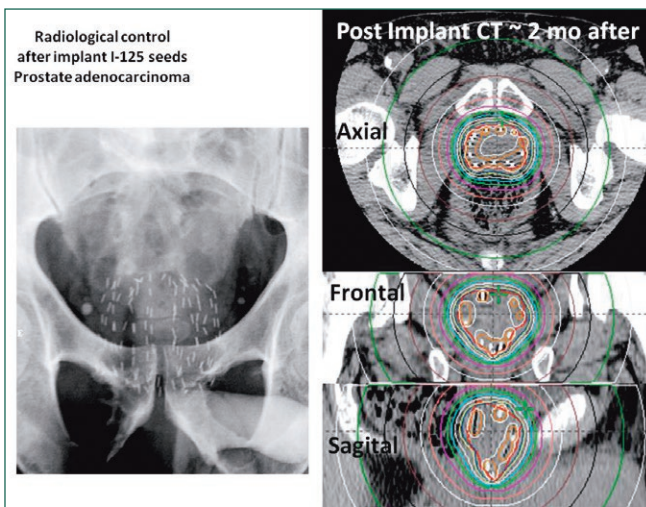


Figura 19. Control radiológico del implante de semillas de Iodo 125 en próstata: Rx anteroposterior inmediatamente después de la aplicación, tomografía dos meses después del implante.

automático de contornos de órganos y en el uso de las especificaciones y límites de dosis, así como los histogramas dosis-volumen calculados para casos precedentes para proponer en segundos un plan conforme a lo que existe como experiencia en el propio centro. Eso facilita el flujo de trabajo y optimiza sensiblemente los recursos disponibles.

Podemos con un simple ejemplo dar una idea de situaciones a elegir cuando existen varias alternativas. En el caso de una institución de varios de los autores de este artículo, el Instituto Curie de París, para tratar un adenocarcinoma de próstata, disponemos de un "arsenal" para la componente de radioterapia (Figura 16), podemos comparar y optar por tratamientos como (a) la "braquiterapia" o "Curieterapia" en la cual se implantan fuentes radioactivas encapsuladas o "semillas" en el volumen a tratar, (b) haces de fotones externos (de conformación, de intensidad modulada, rotacionales en arco abierto, en tomoterapia...), (c) tratamiento con protones usando 2 o más haces y combinaciones de *patches* o superposición de haces perpendiculares que irradian parcial y complementariamente el blanco en forma adyacente, (d) otros tratamientos.

Entre los estudios típicos para la selección de una técnica o para comparar casos individuales una vez que la estrategia del tratamiento ha sido establecida, figura la comparación *in silico* de distribuciones dosimétricas en imágenes de tomografía computarizada e histogramas dosis-volumen para el "volumen blanco" (PTV: *Planning Target Volume*) y órganos críticos (Fi-

gura 17) [Lomax et al, 1999]. En algunos casos las diferencias son sensibles facilitando una elección, en otras se trata de un compromiso entre ventajas y desventajas de cada opción.

En un caso particular de carcinoma de próstata de bajo riesgo, y en función del tamaño de las lesiones (dependiendo por ej. que sea intracapsular o no, sin extenderse por ej. a las vesículas seminales), la técnica de implante permanente de semillas de Iodo-125 por vía transperineal con guía de ultrasonido transrectal es una opción considerada como clásica actualmente (Figura 18). La Figura 19 muestra controles radiológicos tras el implante y tomografías 2 meses después del implante con una alta conformación de la dosis y resultados clínicos que son el objeto de múltiples publicaciones en la literatura. Para los casos de riesgo intermedio y alto, la práctica habitual es la combinación de radioterapia externa y la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) con el objetivo de cubrir con las dosis adecuadas los diferentes volúmenes de PTV implicados. Hoy en día existe el debate de transición en los casos de bajo riesgo desde las semillas hacia la monoterapia con HDR, existiendo protocolos en marcha de hasta solamente dos aplicaciones e incluso una.

Entre las indicaciones clínicas por excelencia del tratamiento con protonterapia figuran los tumores del ojo (melanoma de la coroides) [Dendale et al, 2016], de la base del cráneo (cordomas y condrosarcomas) [Munzenrider et al, 1999; Noel et al, 2005] y pediátricos [Kirsch et al, 2004].

La figura 20 presenta una comparación de la distribución de dosis de un haz de fotones y un haz de protones para tratar una localización intracraneal (presentamos un solo haz a fines didácticos). Los haces de protones presentan las ventajas de no irradiar detrás del blanco, con un gradiente importante al final del rango de las partículas, así como la de irradiar el blanco en forma homogénea, con una dosis de entrada menor que en el tumor y una baja penumbra en la zona inicial del haz. En cambio, estos haces también tienen límites: la dosis en la piel es alta, las incertidumbres en el rango constituyen un desafío, la penumbra se agranda en profundidad por difusión múltiple de los protones en los tejidos, y existe una irradiación de fondo de neutrones que hay que mantener al menor nivel posible.

Cuando se considera la incidencia de la conformación, del aumento de dosis asociado y, eventualmente, de efectos biológicos de partículas cargadas, en el control local de tumores de la base de cráneo, los resultados en los últimos 15 años son impresionantes (Figura 21, Schulz-Ertner, 2007). La clásica curva "sigmoidea" de probabilidad de control local de ciertos sarcomas de la base del cráneo a cinco años después del tratamiento, pasa de los resultados históricos muy poco satisfactorios de 20 o 30% de control hacia cifras que sobrepasan actualmente 80% y se acercan al 100% para dosis que evolucionaron de 50-60 Gy hacia 80-100 Gy.

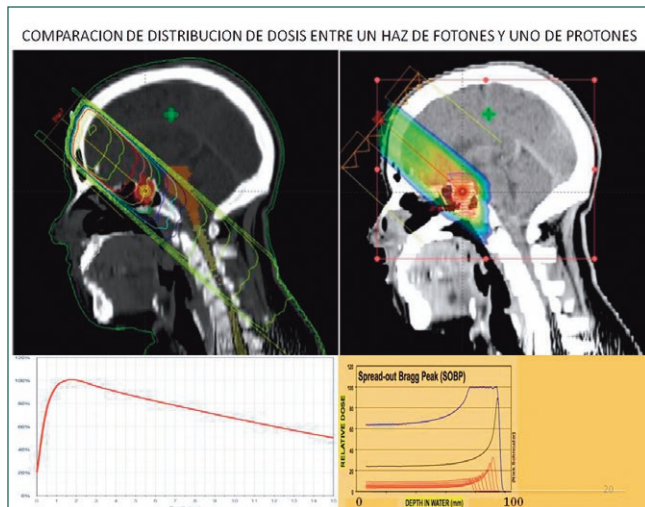


Figura 20. Comparación de distribución de dosis entre un haz de fotones y un haz de protones dirigidos hacia un tumor intracranial: isodosis y rendimientos en profundidad (Bragg, cortesía N.Schreuder).

Otro ejemplo ilustrativo desde el comienzo de la utilización de protones en el tratamiento de tumores del pulmón es el de la preservación del pulmón contralateral (Figura 22, Chang et al, 2006), permitiendo entre otras cosas una mejor tolerancia y un mejor tratamiento combinado con quimioterapia.

Con alrededor de 150.000 pacientes ya tratados con protones e iones de carbono, nuevas localizaciones se agregan progresivamente cubriendo un amplio espectro de las indicaciones de la radioterapia [PTCOG, 2016].

INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO: DE LA BIOLOGÍA A LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El desarrollo tecnológico y en física médica es una de las bases del desarrollo de la radioterapia. En los párrafos precedentes se ha dado una idea de ejemplos del pasado y del presente de dicha evolución. Se sigue avanzando en direcciones tales como equipos más potentes, de alta energía y compactos, haces de gran tamaño (irradiación corporal total con fotones o electrones, irradiación de meduloblastomas con toda la columna y el cerebro incluidos,...) o muy pequeños (radiocirugía funcional con blancos de solo unos milímetros de diámetro), irradiaciones con todas las incidencias posibles, reducción (o en muchos casos aumento) del coste de las estructuras y de su funcionamiento, nuevos isótopos, Con estos adelantos tecnológicos, biológicos y de estudios clínicos se ha conseguido una drástica reducción de la dosis re-

cibida por los tejidos sanos colindantes al tumor a la vez que se intensifica la dosis impartida para tratar dicho tumor. Esto ha conducido a protocolos de escalada de dosis a niveles inimaginables años atrás (superiores a 80 Gy), la reducción del número de fracciones (hipofraccionamiento) y la irradiación de blancos múltiples (por ej. varias metástasis aisladas en vez de grandes volúmenes del cerebro). Sin embargo, es precisamente por el incremento en la efectividad radiobiológica de los tratamientos de hadronterapia en comparación con los tratamientos convencionales (fotones y electrones) en base a una mayor intensidad de deposición energética a lo largo de las trazas de las partículas (medidas por su LET o transfer lineal de energía), que actualmente se están considerando métodos más sofisticados de optimización radiobiológica de dichos tratamientos. Más allá de la optimización tradicional consistente en mover la mayor cantidad posible de dosis de los tejidos sanos a los tumorales consiguiendo una mayor conformidad, lo que se pretende en la optimización radiobiológica es intercambiar la cantidad de dosis por la calidad de la dosis dentro del tumor como objetivo a optimizar (Grassberger et al. 2011, Giantsoudi et al. 2013, Fager et al. 2015). El impacto clínico y la validez de tales escenarios debe ser continuamente evaluados. Se realizan como con los medicamentos ensayos clínicos de fase 1 (seguridad en sujetos sanos y en algunos pacientes), fase 2 (eficacia y relación

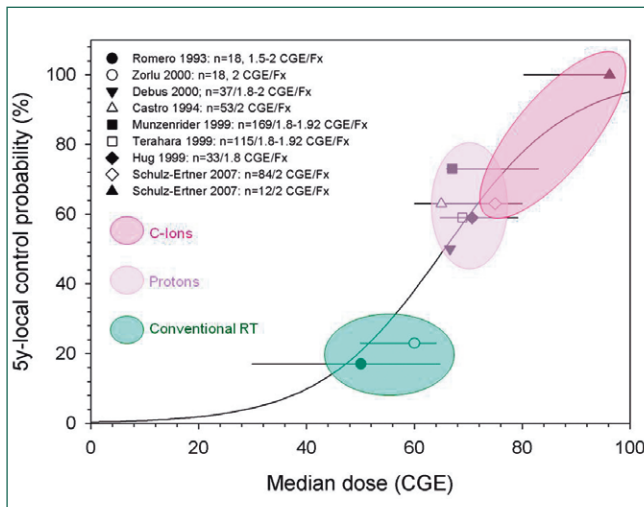


Figura 21. Curva sigmoidea de control local de sarcomas de la base del cráneo, con resultados experimentales en función del tiempo (1993-2007), de la dosis y del tipo de partículas (Schulz-Ertner, 2007).

dosis-respuesta en pacientes), fase 3 (eficacia y seguridad en condiciones habituales de uso) y fase 4 (condiciones particulares de uso, producto disponible en el mercado). En una gran cantidad de casos, estos estudios tienen grupos de pacientes con tratamientos alternativos elegidos en forma aleatorizada.

El protagonismo de las imágenes, de la computación, del Big Data que se colecta cada día respecto a los tratamientos y para su seguimiento clínico, la tendencia a una radioterapia adaptativa *on line* que necesita detectores, análisis, correcciones y toma de decisión automáticas, son solo algunas de las vías en estudio. Es importante que exista un equilibrio entre investigación "básica" e "investigación aplicada" a partir de la necesidad clínica, ambas necesarias para el corto, mediano y largo plazo.

Pero aunque este sea un artículo técnico, queremos destacar la importancia de efectuar en forma multidisciplinaria una investigación activa en radiobiología, otra de las bases de la radioterapia.

Presentamos en las Figuras 23, 24 y 25 tres ejemplos de estudios en curso en nuestras instituciones y en otras del mismo tipo respectivamente sobre: (a) el uso de bandas estrechas de haces de sincrotrón y de protones, que en principio aumentan la tolerancia en los tejidos sanos [Perezado et al, 2013 y 2015; Pecuelle et al, 2015]; (b) el uso de inyección de nanopartículas que aumentan la dosis depositada en tejidos tumorales

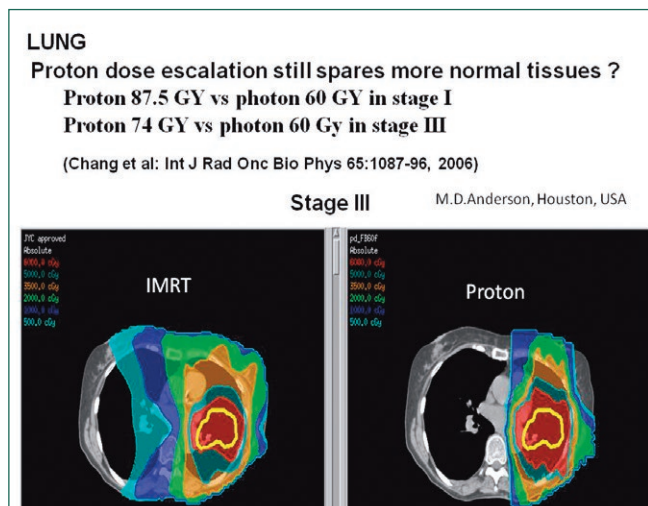


Figura 22. Comparación de distribución de dosis entre un tratamiento con modulación de intensidad de haces de fotones y un tratamiento por protones para un tumor de pulmón, que preserva el pulmón contralateral (Chang et al., 2006).

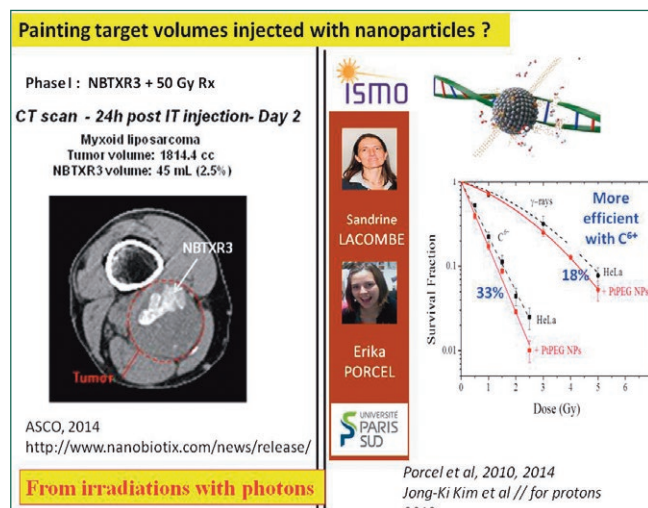


Figura 24. Investigación sobre los efectos físicos, bioquímicos, biológicos de la inyección de nano partículas a nivel tumoral combinada con irradiación con distintos tipos de haces (fotones, protones, iones de carbón,...).

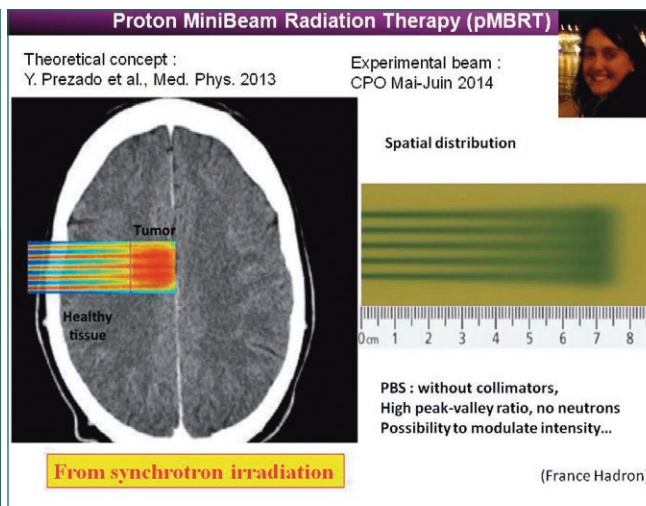


Figura 23. Investigación sobre el efecto de minihaces de protones, basada en la experiencia con radiación synchrotron.

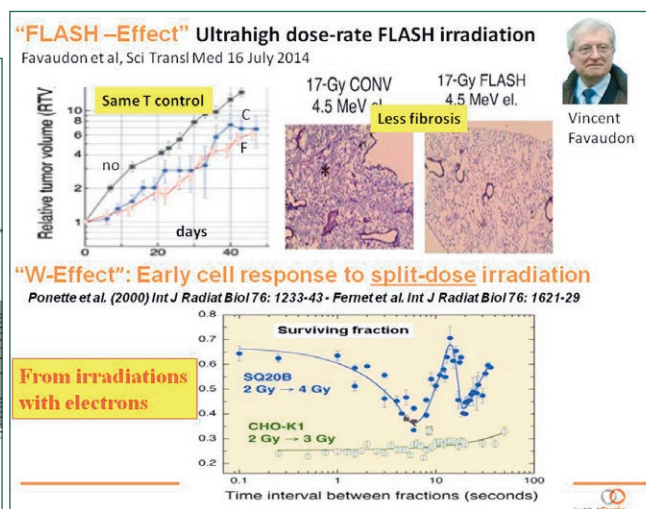


Figura 25. Investigación sobre los efectos de altas dosis de radiación con haces de electrones, entregadas en fracción de segundos, sobre el control tumoral y la fibrosis pulmonar en ratas, y efecto de altas dosis separadas por pulsos en la sobrevivencia celular.

CONCLUSIONES, EL DESARROLLO LOCAL, LA SITUACIÓN MUNDIAL

Los avances tecnológicos y de física médica presentados en este artículo en el campo de las aplicaciones de radiaciones ionizantes en radioterapia no cubren obviamente todos los temas en curso de aplicación, desarrollo e investigación.

Aunque no fueron específicamente analizados, entre los autores de este artículo (reagrupados en lo que se formó efímeramente como la "banda de San Valentín") figuran expertos en temas tales como aceleradores para investigación, en dosimetría absoluta y relativa, en detectores, en

modelos de cálculo dosimétrico, en administración y garantía de calidad de grandes grupos clínicos y de servicios en centros académicos, en técnicas especiales de braquiterapia, en clínica de neoplasias malignas frecuentes (como el cáncer de mama), en técnicas de tratamientos experimentales no descriptas (por ej. captura neutrónica en boro), en modelos radiobiológicos, etc.

Hemos puesto un peso importante en el uso de partículas tales como protones e iones de carbón por su fuerte evolución actual, pero es importante que todo esté integrado en el contexto de las herramientas disponibles o en desarrollo con las ins-

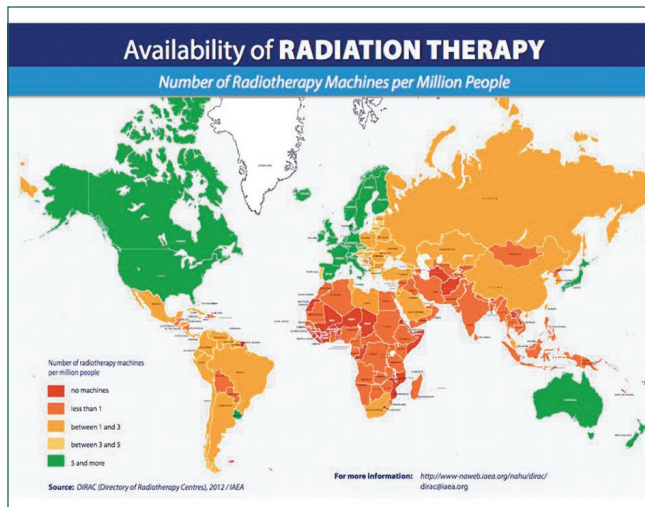


Figura 26. Número de máquinas de radioterapia por millón de habitantes en el mundo. Directory of radiotherapy centers. IAEA 2012.

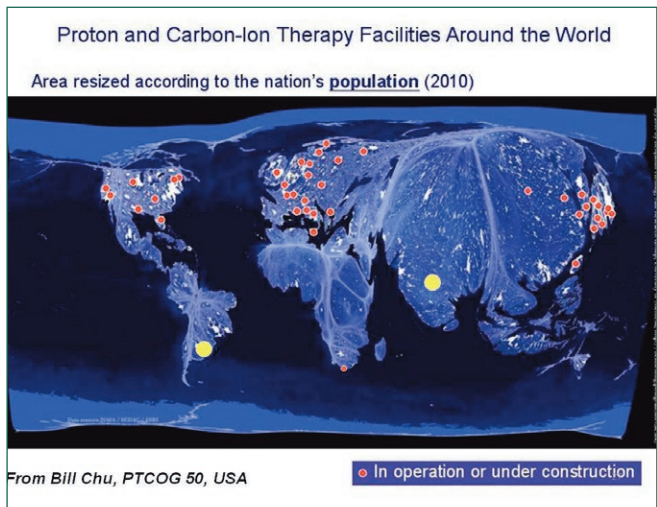


Figura 27. Instalaciones de protones e iones carbono para radioterapia en el mundo en 2010, con los países representados en función de su población (Chu, 2010).

talaciones más clásicas de fotones, y eventualmente con procedimientos específicos: uso de imágenes funcionales y en la sala de tratamiento, optimización del flujo de pacientes por automatización de operaciones no-clínicas, control de calidad basado en un análisis de riesgo, terapia adaptativa, uso de conocimiento previo y grandes bancos de datos, investigación en biología y preclínica...

Es imposible presentar estos temas sin un análisis del coste y de su incidencia socioeconómica, así como de asociar el papel de la industria en este desarrollo, a pesar de la dificultad de comparar escenarios no siempre comparables. Mientras que las instalaciones de radioterapia con fotones "de alta complejidad" utilizan equipos de un coste entre 1,5 y 3 millones de euros (con los últimos modelos en crecimiento sensible de coste), las ofertas actuales en el dominio de protonterapia reducen su coste inicial (de las primeras instalaciones clínicas multiasalas de más de 100 millones de euros, a las actuales proposiciones monosala de 25 millones de euros). Los gastos de operación y funcionamiento de todas estas técnicas convergen en cuanto al personal clínico y técnico necesario, incluyendo los físicos, salvo en el coste total de contratos de mantenimiento que están generalmente relacionados al coste del equipo inicial.

Tanto para ese equipamiento pesado, como para las herramientas necesarias para obtener una radioterapia moderna de precisión, las condiciones de una difusión masiva no son

fáciles de obtener. Las diferencias "locales" pueden ser importantes de institución a institución, pero en forma más significativa se ve la diferencia entre regiones y países (Figura 26) por ejemplo en el simple aspecto de número de equipos de radioterapia por millón de habitantes, sin tener en cuenta la diferencia de complejidad.

En el caso particular de protones e iones, Dr W.Chu presentó el estado de instalaciones en el mundo con las naciones en escala de su población (Figura 27), mostrando las diferencias drásticas con concentración en tres áreas: EE.UU., Europa y Japón [Chu, 2011]. Actualmente existen 50 instalaciones de protones e iones carbono operacionales en el mundo [Jermann, 2015], alrededor de 30 en curso de instalación y un número desconocido de proyectos. Entre los centros en instalación, se incluyen proyectos en India, China, Singapur, Arabia Saudita, y un primer contrato se acaba de anunciar en países de habla hispana para instalarse en Buenos Aires, Argentina. Mientras que el contexto es favorable para dichos proyectos, no sería ni seguro ni ético promover una alta complejidad en todas las regiones del mundo, eso debe adaptarse a las condiciones locales: estado del tratamiento del cáncer a nivel regional, condiciones y capacidad local (electricidad, agua, formación, elementos de imágenes, cálculos y control de calidad, mantenimiento, ...). Un informe reciente del OIEA resume las conclusiones de un panel de expertos sobre la instalación de centros de protones en países en

desarrollo (IAEA, 2014). Otros informes similares de OIEA están disponibles para temas específicos de formación e instalación de centros de radioterapia.

Es evidente la necesidad de continuar con la investigación en Física Médica y con el desarrollo tecnológico en el campo de la radioterapia, asociando los centros clínicos, académicos, los laboratorios y la industria, con una visión multidisciplinaria (incluyendo médicos, físicos, biólogos, ingenieros y personal paramédico).

Lo más importante en estos temas, cualquiera que sea su complejidad, es que se brinde el mejor servicio posible a los pacientes y que se pueda construir la evidencia y demostrar el beneficio que aporta cada una de estas nuevas técnicas.

Para ello es necesario evaluar el impacto clínico del desarrollo tecnológico.

Por una parte, los nuevos "útiles", en el sentido amplio del término, deben probar su validez a través de estudios clínicos que determinen su pertinencia por su relevancia clínica.

Por otra parte, la disponibilidad de una gran variedad de soluciones tecnológicas permite el desarrollo de una medicina individualizada y de precisión, que puede traducirse por "a cada paciente su tratamiento personalizado", utilizando cada vez más los datos biológicos (de genética, de panómica e inmunológicos), lo cual representa el objetivo común de todas las disciplinas de la oncología.■

1. Accuray, 2016 : www.accuray.com
2. Alvarez LW (1946). *Phys Rev* 70, 799
3. Amaldi U, Degiovanni A. Proton and carbon linacs for Hadrontherapy. Proceedings of LINAC2014, Geneva, Switzerland, FRI-OB02.
4. Andreo, P (2009) : On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particles radiotherapy beams, *Phys. Med. Biol.* 54 (2009) N205-N215.
5. Bulanov SV, Laser ion acceleration for hadrontherapy, Laser Optics Conference 2014, ISBN 978-1-4799-3884-1.
1. Calugaru V, Nauraye C, Noël G, Giocanti N, Favaudon V, Mégnin-Chanet F. : Radiobiological characterization of two therapeutic proton beams with different initial energy spectra used at the Institut Curie Proton Therapy Center in Orsay. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Nov 15;81(4):1136-43.
2. Chang et al: *Int J Rad Onc Biol Phys* 65:1087-96, 2006
3. Chen W, Unkelbach J, Trofimov A, Madden T, Kooy H, Bortfeld T, Craft D.; Including robustness in multi-criteria optimization for intensity-modulated proton therapy. *Phys Med Biol.* 2012 Feb 7;57(3):591-608.
4. Chu, WT (2011) : http://www.ptcog.ch/archive/conference_p&t&v/PTCOG50/PTCOG%20history.2011.5.12.b%20chu.pdf
5. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, Meyer A, Nauraye C, Mazal A, Mammar H, Garcia P, D'Hermies F, Frau E, Plancher C, Asselain B, Schlienger P, Mazeron JJ, Desjardins L. : Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jul 1;65(3):780-7.
6. Elekta, 2016 : www.elekta.com
7. Fager M, Toma-Dasu I, Kirk M, Dolney D, Diffenderfer ES, Vapiwala N, Carabe A. Linear energy transfer painting with proton therapy: a means of reducing radiation doses with equivalent clinical effectiveness. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Apr 1;91(5):1057-64.
8. Favaudon V, Caplier L, Monceau V, Pouzoulet F, Sayarath M, Fouillat C, Poupon MF, Brito I, Hupé P, Bourhis J, Hall J, Fontaine JJ, Vozenin MC, Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 2014.
9. Giantsoudi D, Grassberger C, Craft D, Niemierko A, Trofimov A, Paganetti H. Linear energy transfer-guided optimization in intensity modulated proton therapy: feasibility study and clinical potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Sep 1;87(1):216-22.
10. Grassberger C, Trofimov A, Lomax A, Paganetti H. Variations in linear energy transfer within clinical proton therapy fields and the potential for biological treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1;80(5):1559-66.
11. IAEA, 2014 : Particle Therapy in the 21st Century: Relevance to Developing Countries, Noviembre 2014, https://nucleus.iaea.org/HHW/RadiationOncology/Treating-patients/Treatment_planning_and_techniques/IAEA_Report_on_Particle_Therapy.pdf
12. Jermann M. 2015 ; *Particle Therapy Statistics in 2014.* *Int J Particle Ther.* 2015;2(1):50-54.
13. Kim JK et al 2012 *Phys. Med. Biol.* 57 8309
14. Kirsch DG and Tarbell NJ: Conformal radiation therapy for childhood CNS tumors, *The Oncologist* 9(4), 442-450 (2004).
15. Knopf AC and Lomax A: In vivo proton range verification: a review *Phys. Med. Biol.* 58, 2013.
16. Lesven C, Losa S, Mazal A, François P : Dose delivery verification in helical tomotherapy using transmission dosimetry: Clinical experience *Physica Medica* 06/2012; 28:33.
17. Liu W, Zhang X, Li Y, Mohan R.: Robust optimization of intensity modulated proton therapy. *Med Phys.* 2012 Feb;39(2):1079-91. doi: 10.1118/1.3679340.
18. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus, Dykstra C, Tercier PA, Coucke PA, Mirimanoff RO.: A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* June 1, 1999. Vol 51 Issue 3, pp 257-271.
19. Malka V, Faure J, Gauduel YA, Lefebvre E, Rousse A and Phuoc KT : Principles and applications of compact laser-plasma accelerators. *Nature Physics* 4, 447 - 453 (2008) doi:10.1038/nphys966
20. Martinez Rovira I. et al, 2015 : Evaluation of the local dose enhancement in the combination of proton therapy and nanoparticles *Medical Physics* 42(11):6703-6710 (2015)
21. Mazal A, Habrand JL, Delacroix S, Datchary J, Dendale R, Desjardins L, Ferrand R, Malka V, Fourquet A.: Protontherapy: basis, indications and new technologies. *Bull Cancer.* 2010 Jul; 97(7): 831-46.
22. Medical Physics, 2016 : <http://www.medphys.org/>
23. Munzenrider J.E., Liebsch N.J. : Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlentherapie und Onkologie* June 1999, Volume 175, Issue 2 Supplement, pp. 57-63.
24. Noda et al, Magnetic-Field Measurement of Superconducting Magnets for heavy-ions rotating gantry and beam tracking simulations, IPAC2014, WPRO087.
25. Noel G, Feuvret L, Calugaru V, Dhermain F, Mammar H, Haie-Meder C, Ponvert D, Hasboun D, Ferrand R, Nauraye C, Boiserie G, Beaudre A, Gaboriaud G, Mazal A, Habrand JL, Mazeron JJ: Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncologica* Oct 2005, vol 44 N 7, pp 700-708.
26. Olivera G et al (2015) Daily and Cumulative Dose Recalculation and in Vivo Verification for Helical Tomotherapy: Multicenter Verification. *Contemporary Radiation Oncology* Vol1 No1 6-12
27. Paganetti, H. (2012). Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 57(11), R99.
28. Parodi, K., & Assmann, W. (2015). Ionocoustics: A new direct method for range verification. *Modern Physics Letters A*, 30(17), 1540025.
29. Pecuelle C et al, Proton minibeam radiation therapy: Experimental dosimetry evaluation, *Med. Phys.* 42, 7108-7113 (2015)
30. Peters L J et al. *JCO* 2010;28:2996-3001: Critical Impact of Radiotherapy Protocol Compliance and Quality in the Treatment of Advanced Head and Neck Cancer: Results From TROG 02.02
31. PMB, 2016 Physics in Medicine and biology: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/>
32. Ponette V, Giocanti N, Tourbez H, Balosso J, Hennequin C, Favaudon V. : Pulse exposure to ionizing radiation elicits rapid changes in cellular radiosensitivity. *C R Acad Sci III.* 1996 Jun; 319(6):505-9.
33. Porcel E. et al : Platinum nanoparticles: a promising material for future cancer therapy? *2010 Nanotechnology* 21 (8) 085103.
34. Porcel, E. et al. (2014) : Gadolinium-based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, Vol. 10, Issue 8, p1601-1608, 2014
35. Prezado Y, Fois GR. : Proton-minibeam radiation therapy: a proof of concept. *Med Phys.* 2013 Mar;40(3):031712.
36. Prezado Y et al, Tolerance to Dose Escalation in Minibeam Radiation Therapy Applied to Normal Rat Brain: Long-Term Clinical, Radiological and Histopathological Analysis, *Rad. Res* 184, 314-321 (2015)
37. PTCOG, 2016: <http://www.ptcog.ch/index.php/clinical-protocols>
38. Raju, M.R.: Heavy Particle Radiotherapy. Academic Press, 1980.
39. Rosenblatt, J.: Particle acceleration, Editor: Methuen, 1968
40. Sánchez-Parcerisa, D. et al (2014) FoCa: a modular treatment planning system for proton radiotherapy with research and educational purposes *Phys. Med. Biol.*, 2014, 59, 97341.
41. Schulz-Ertner D, Karger CP, Feuerhake A, Nikoghosyan A, Combs SE, Jäkel O, Edler L, Scholz M, Debus J. : Effectiveness of carbon ion radiotherapy in the treatment of skull-base chordomas *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Jun 1;68(2):449-57. Epub 2007 Mar 23.
42. Sheng et al, 2015 : http://radonc.ucla.edu/workfiles/Research/4pi_Sheng.pdf
43. Varian, 2016 : www.varian.com
44. Vatnisky S, P. Andreo P, Jones DTL: Recent advances in dosimetry in reference conditions for proton and light-ion beams, in "Standards, Applications and Quality Assurance in Medical Radiation Dosimetry" (Proc. IAEA Symp. Vienna, November 2010) International Atomic Energy Agency, Vienna, (2011) 357-366.
45. Viewray, 2016 : www.viewray.com
46. Wambersie A, Deluca PM, Andreo P, Hendry JH : "Light" or "heavy" ions: a debate of terminology (editorial), *Radiother. Oncol.* 73 (2004) Suppl 2 iii
47. Wambersie A, Andreo P, Deluca PM, Gahbauer R, Hendry JH, Jones DTL, Menzel HG, Whitmore G, Biological weighing of absorbed dose in particle-beam therapy: ICRU-IAEA recommendations on the isoeffect-dose concept (IAEA-CN-170/041). Book of Extended Synopses p 7-9, International Conference on Advances in Radiation Oncology ICARO, Vienna, 2009
48. Wilson, R.R.: Radiological Use of Fast Protons. *Radiology* 47(1946), 487-491.