proSAS-CNA

Proyecto para un centro de protonterapia e investigación

LIBRO BLANCO

Prólogo

Este documento describe el proyecto proSAS-CNA, una instalación de protonterapia concebida para ser puesta en marcha por la Junta de Andalucía y operada por el Servicio Andaluz de Salud (SAS), en una ubicación aledaña al Centro Nacional de Aceleradores (CNA), en la Isla de la Cartuja en Sevilla.

La iniciativa de este proyecto surge de un grupo de profesionales motivados y animados por el beneficio que conllevaría disponer de una instalación de este tipo en el ámbito de la sanidad pública y con la perspectiva de dar servicio no sólo a pacientes de la Comunidad Andaluza sino también de otras regiones del país e, incluso, de países vecinos.

El grupo de trabajo que ha alumbrado este libro blanco cuenta entre sus miembros con radioterapeutas, oncólogos, radiofísicos y físicos con variadas, y dilatadas, formación y experiencia. Esto ha permitido abordar su elaboración con una óptica multidisciplinar que se ve reflejada en los distintos tópicos considerados.

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

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

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

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

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

Noviembre 2020

Índice general

1. Comités del proyecto **3**

2. Indicaciones de la protonterapia **4**
2.1. Indicaciones del tratamiento con protones 5
2.2. Introducción epidemiológica y estimación de necesidades 9

3. El Acelerador para protonterapia. **13**
3.1. Características técnicas del acelerador 13
3.2. Edificio y obra civil 14
3.3. Requisitos de protección radiológica de la instalación 15
3.3.1. Fuentes de radiación 15
3.3.2. Red de vigilancia y enclavamientos de seguridad radiológica 17
3.3.3. Algunos requisitos técnicos de infraestructuras y equipos auxiliares . . . 17

4. Instalaciones y equipamiento clínicos. **19**

5. Plantilla y plan de formación. **22**
5.1. Dimensionamiento de la plantilla del centro. 22
5.2. Plan de formación. 25
5.3. Programa de formación clínica 26
5.4. Programa de formación de radiofísicos y técnicos 27

6. Coordinación de centros oncológicos con el centro de protonterapia. **28**
6.1. Evaluación de la implementación del programa. 30
6.2. Coordinación con centros remitentes, profesionales y atención a pacientes. 31

7. Investigación **33**
7.1. Investigación clínica 33
7.2. Investigación científica y desarrollo tecnológico 34
7.2.1. Eficiencia biológica relativa de haces de protones de uso clínico 34
7.2.2. Monitorización del rango en protonterapia 35
7.2.3. Estudios de radiobiología con protones 35
7.2.4. Irradiación de componentes electrónicos 36
7.2.5. Experimentos de Física nuclear 37

Capítulo 1

Comités del proyecto

El Comité Ejecutivo del proyecto proSAS-CNA está consituído por:

- Rafael Arráns Lara, Servicio de Radiofísica del Hospital U. Virgen Macarena de Sevilla;
- Eloísa Bayo Lozano, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital U. Virgen Macarena;
- Mª. María Isabel Gallardo Fuentes, Universidad de Sevilla;
- Joaquín Gómez Camacho, Centro Nacional de Aceleradores (CNA) y Universidad de Sevilla;
- Celestino Sánchez Angulo, Centro Nacional de Aceleradores (CNA).

El proyecto proSAS-CNA cuenta además con un Comité Asesor al que pertenecen:

- Isabel Borrego Dorado, Servicio de Medicina Nuclear SAS-CNA;
- Olga Escobosa Sánchez, U.G.C. de Pediatría, sección Oncología Infantil, del Hospital Regional de Málaga (posición actual: Unidad de Oncología del Hospital Virgen de Las Nieves de Granada);
- José Expósito Hernández, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital U. Virgen de las Nieves de Granada;
- Ana Fernández-Teijeiro, Unidad de Onco-Hematología Pediátrica del Hospital U. Virgen Macarena de Sevilla;
- Pedro Galán Montenegro, Unidad de Radiofísica Hospitalaria del Hospital Regional de Málaga;
- Ismael Herruzo Cabrera, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Regional de Málaga;
- Antonio M. Lallena Rojo, Universidad de Granada;
- Mª. José Ortiz Gordillo, Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital U. Virgen del Rocío de Sevilla.

Capítulo 2

Indicaciones de la protonterapia

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

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

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

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

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

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

Las características dosimétricas de los haces de protones que acabamos de describir son compartidas también por los haces de iones más pesados, como el ^{12}C, englobándose todos estos tratamientos en la denominada hadronterapia. Sin embargo, las instalaciones que utilizan

este último tipo de iones como herramienta terapéutica son mucho más complejas desde un punto de vista técnico y mucho menos asequibles desde el punto de vista económico.

2.1 Indicaciones del tratamiento con protones

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

La Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) ha llevado a cabo esta revisión recientemente [4] y, aunque en términos generales hay consenso internacional, existe una cierta variabilidad en el espectro de indicaciones, por lo que ha optado por seguir las recomendaciones de la American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) publicadas en 2017[5], adaptándolas al sistema sanitario español en aquellos aspectos en los que pudiera entrar en conflicto con el americano. En este sentido, la ASTRO ha establecido una serie de indicaciones y limitaciones del uso de la terapia con protones que se resumen a continuación.

Indicaciones

- Está especialmente indicado el uso de la protonterapia en aquellos casos en que se aporte un beneficio claro adicional en términos de protección de tejido sano peritumoral, frente al tratamiento convencional. Estas situaciones pueden encontrarse cuando algún órgano crítico se encuentre muy próximo al volumen tumoral y resulte fundamental no sobrepasar la dosis de tolerancia del órgano de riesgo.
- Cuando el volumen de tratamiento sea amplio y no se puedan evitar, mediante el tratamiento convencional, zonas de alta dosis dentro del volumen tratado que conduzcan a una toxicidad severa aguda o crónica.
- Situaciones en las que en un tratamiento convencional se superen las tolerancias de los tejidos sanos, no necesariamente vecinos al tumor.
- Pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento radioterápico en la misma zona o en una región próxima, de forma que resulte comprometida la tolerancia de los tejidos sanos que la rodean.

Limitaciones

Es fundamental no perder la perspectiva que el tratamiento con protones es más complejo que el llevado a cabo con fotones, inclusive si éste emplea técnicas avanzadas. Asimismo, resulta de suma importancia valorar tanto las ventajas como los inconvenientes en el marco de la probabilidad de tener que desplazar al paciente de su entorno familiar y asistencial para recibir el tratamiento. Así pues, además de estar incluido en alguno de los cuatro supuestos mencionados anteriormente, debe valorarse adecuadamente la relación riesgo/beneficio atendiendo a las siguientes condiciones:

- Disponibilidad del paciente para recibir el tratamiento, donde se incluiría la capacidad de reproducibilidad diaria del mismo.
- Definición adecuada y precisa del volumen tumoral y órganos de riesgo.
- Equipamiento adicional adecuado que permita, por ejemplo, el control de la movilidad de órganos, cuando esto sea un factor relevante.

- Personal suficientemente adiestrado en todos los estamentos implicados (médicos, físicos, dosimetristas, técnicos, enfermeros, etc)
- Protocolo de control de calidad y procedimientos de seguridad del paciente adecuados.

Atendiendo a estos criterios, y en relación a la aplicabilidad de la protonterapia, se establecen tres grupos de patologías:

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

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

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

- Tumores no avanzados de cabeza y cuello.
- Tumores torácicos, incluyendo tumores no metastásicos primarios de pulmón o de esófago y linfomas mediastínicos.
- Tumores abdominales no metastásicos, incluyendo tumor de páncreas, biliar o cáncer adrenal.
- Tumores pélvicos no metastásicos, incluyendo cáncer rectal, anal, cervical y vesical.
- Cáncer de mama.

- Cáncer de próstata no metastásico (sólo en el contexto de ensayo clínico o de registro de datos prospectivo).

Grupo 3. Enfermedades en las que no esta recomendado el uso de protones Incluso si la patología en cuestión estuviese incluida en alguna de las indicaciones enumeradas anteriormente, se desaconseja el uso de protones en las siguientes supuestos:

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

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

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

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

Recientemente [6] la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha hecho públicos los acuerdos de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación en relación a la técnica de protonterapia en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Los criterios generales que establece en cuanto a las indicaciones terapeúticas de la protonterapia sigue la línea de las recomendaciones de la SEOR ya citadas y se pueden ver en la tabla 1

Tabla 1. Indicaciones terapeúticas a las que se debe ajustar un tratamiento de protonterapia según el acuerdo de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación elevado al Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 25 de noviembre de 2020[6]

Adultos Indicación	Observaciones
Melanoma intraocular/uveal	cuando no esté indicada la braquiterapia
Cordoma y condrosarcoma	
Sarcomas primarios paraespinales	cuando la dosis de radioterapia convencional supere la dosis de tolerancia medular

Niños (hasta 18 años) Indicación	Observaciones
Tumores cerebrales	Meduloblastoma; ependimoma; tumores germinales y pinealomas; astrocitoma difuso; gliomas de bajo grado; oligodendroglioma anaplásico; tumor teratoide/rabdoide atípico; craneofaringiomas; tumores del plexo coroideo **no está indicado para** glioma difuso de protuberancia (DIPG) Gliomas de alto grado (glioblastomas, astrocitomas anaplásicos)
Tumores oculares	retinoblastoma; glioma de nervio óptico
Sarcomas de partes blandas	Parameníngeos; orbitarios; de cabeza y cuello; Torácicos (si próximos a corazón o columna); Abdominales (si próximos a hígado o riñón); pélvicos
Tumor de Ewing	si próximo a órganos de riesgo
Neuroblastoma	

2.2 Introducción epidemiológica y estimación de necesidades

Los datos publicados por el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con el CIBERESP (CIBER en Epidemiología y Salud Pública) en 2010 [7] indicaban que una incidencia global de cáncer en España de 482 nuevos casos por 100000 habitantes en varones y de 417 nuevos casos por 100000 habitantes en mujeres. En Andalucía, según el Registro de Cáncer de Granada [8], estas cifras son ligeramente más bajas con unas tasas brutas de incidencia estimada de 428 por 100000 hombres y de 379 por 100000 mujeres.

La red de registros poblacionales de España (REDECAN) [9] estima una incidencia de cáncer en España para el año 2014 de 241284 casos/año, de los que 145813 son en hombres y 95471 en mujeres.

Las perspectivas de GLOBOCAN [10] para 2020 es que la incidencia en España supere 520 casos por 100000 habitantes, con lo que se espera que se diagnostiquen 246713 casos nuevos de cáncer en España, 97715 en mujeres y 148998 en varones. Estos números se han actualizado en el informe de la Sociedad Española de Oncología Médica [11] haciendo uso de los datos proporcionados por diversas fuentes. Según esta referencia se produce un aumento de aproximadamente un 12 % respecto a la previsión anterior de GLOBOCAN [10] para el año 2020, estimándose que habrá 277394 (117196 mujeres y 160198 varones) nuevos casos de cáncer en España (excluyendo tumores cutáneos no melanoma). Esto supone 581 casos diagnosticados por 100000 habitantes (482 mujeres y 691 varones). Y estos números se verán incrementados en un 63 % en 2040, según las estimaciones de GLOBOCAN [12].

En cuanto al cáncer en edad pediátrica, según los datos basados en las áreas de cobertura poblacional del Registro Español de Tumores Infantiles [13], la tasa bruta de incidencia del cáncer infantil (0-14 años de edad) en España, para el periodo 2000- 2012, se situó en 153 casos por millón de niños y niñas, y la tasa ajustada a la población estándar mundial en 155 (IC95 %: 151-159) casos también por millón de niños y niñas. Estos datos son coincidentes con los obtenidos del Registro de cáncer de Andalucía [8] en el periodo 2010-2013, con 850 casos diagnosticados, lo que significa que 1 de cada 434 desarrollará cáncer antes de los 15 años (riesgo acumulativo de 2,3 por 1000).

Con los datos de 2014 y partiendo de la premisa que aproximadamente el 60 % de los pacientes precisarán radioterapia podemos estimar un número de 144770 en España. Por las indicaciones publicadas de tratamiento con protones se estima que entre el 5 y 10 % de estos pacientes se beneficiarían de esta terapia, lo que implica para nuestro país entre 7238 y 14477 pacientes. Además, hay que tener en cuenta que, según los datos indicados previamente, estas cifras aumentarán en aproximadamente un 15 % en 2020 (de 8325 a 16650 pacientes) y en un 63 % en 2040.

La realidad es que existe un infrauso de la terapia con protones debido al déficit de centros de protonterapia en el mapa mundial, especialmente en Europa y, particularmente, en España. De 15000 niños diagnosticados anualmente de cáncer en Europa en el año 2014, 297 recibieron protonterapia en la totalidad de centros disponibles, lo que significa el 1.98 %. En la revisión de 2016, se ha incrementado su uso, llegando a 432 pacientes pediátricos en Europa (1860 en el mundo incluyendo Norte América con 1205, y Asia con 223, en un total de 40 centros). El número medio de niños tratados por centro varía de 1 a 206 (mediana: 29) [15].

Diversos países han realizado análisis para dimensionar el número de centros que requieren

Tabla 2. Estimación de número de pacientes por año según las tasas establecidas por diversos países para las indicaciones estrictas y potenciales de protonterapia. En el caso de Suecia se da un rango de indicaciones potenciales (límites separados por /)

País	millones habitantes	estimación por millón habit. mínima (estrictas)	extendida (potenciales)	estimación casos/año
Bélgica	13.4	4.3	9.2	45 – 92
Holanda	16.8	15	430	252 – 7224
Suecia	9.8	8	95,6/227	78 – 937/2224
Italia	58.0	16.6	249	963 – 14442
Reino Unido	61.4	15	23	921 – 1412 250 niños

para cubrir sus necesidades de protonterapia. Para dicha medida es importante diferenciar si consideramos las indicaciones establecidas con mayor consenso y contempladas por los sistemas sanitarios (indicaciones mínimas/estrictas) y aquéllas que potencialmente podrían considerarse beneficiadas (indicaciones potenciales). Estos dos escenarios son bien distintos, oscilando mucho las cifras que cada país estima. En la tabla 2 se resumen estos datos de tasas de indicaciones de distintos países de nuestro entorno [16, 17, 18, 19, 20].

Así, por ejemplo, respecto a las indicaciones estrictas, el Programa Nacional de Desarrollo de Servicios de Terapia de Protones (NPBTSDP) de Gran Bretaña en 2012 [20], estima que serían de 15 pacientes por año y millón de habitantes, mientras que la propuesta extendida sería de 23 pacientes por año y por millón de habitantes. Fijándonos en el resto de los países de la tabla 2, se observa una cierta variabilidad en las indicaciones estrictas que va desde los 8 casos por millón de habitantes en Suecia a los o los 16,6 casos en Italia, pasando por los 15 casos en Holanda.

Sin embargo, como puede apreciarse en la misma tabla, la verdadera variabilidad se produce en el segundo escenario que incluiría las indicaciones potenciales de protonterapia. Oscilan desde los 95,6 casos en Suecia a los 430 casos por millón de habitantes en Holanda o los 249 casos en Italia. La amplitud del rango se debe a la gran diferencia de criterio en las indicaciones entre países[22], aunque la pauta general para establecer dichas indicaciones está en concordancia con las recomendaciones de la ASTRO y de la SEOR: pacientes en los que el tratamiento con protones aporta un beneficio claro adicional, frente al tratamiento convencional, en términos de protección de los órganos y tejidos sanos.

En las tablas 3 y 4 se recogen las estimaciones de casos en España y Andalucía respectivamente según las indicaciones propuestas en los informes de la tabla 2 y las recomendaciones de la ASTRO [5] y la SEOR [4]. En la primera de estas tablas se han añadido además los datos del estudio realizado por el Dr. Petschen en 2007 [21].

Se observa que a partir de los datos mencionados en la tabla 3, el rango de indicaciones estrictas para España estaría entre 418 y 1081 pacientes anuales candidatos a protonterapia. La ASTRO (American Society for Radiation Oncology) [5] y la SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica) hacen sus estimaciones partiendo de las más altas tasas de indica-

Tabla 3. Indicación de tratamientos de protonterapia en España según el estudio realizado por el Dr. Petschen en 2007 [21], los datos promedios de la tabla 2 y las indicaciones propuestas en los informes de la SEOR [4] y la ASTRO [5] . En este último caso se muestra un rango de valores para las indicaciones estrictas y para las potenciales que aparecen en la tabla separados por /.

Referencia	millones habitantes	estimación por millón habit. mínima	extendida	estimación casos/año
Dr. Petschen 2007	45.0	18	228	829 – 10272
Promedio de países	46.7	12	162	561 – 7567
ASTRO/SEOR	46,7	8,9/23,1	96/433	418/1081 - 4493/20210
SEOR	46,7	15,3	378	715-17671

Tabla 4. Igual que la tabla 3 particularizada para Andalucía.

Referencia	millones habitantes	estimación por millón habit. mínima	extendida	estimación casos/año
Promedio de países	8.4	12	162	101 – 1361
ASTRO/SEOR	8,4	8,9/23,1	96/433	75/194 - 806/3637
SEOR	8,4	15,3	378	129-3179

ciones estrictas y potenciales publicadas por otros países; es decir, en España deberían estar recibiendo tratamiento con protones 1081 pacientes. Por otro lado, atendiendo a estos criterios internacionales, el rango de indicaciones potenciales para España estaría entre 4493 y 20210 pacientes anuales. Dentro de estos rangos de estimaciones, la SEOR en su documento de 2019 [4] establece el tratamiento de protonterapia en España para 725 pacientes a corto plazo ampliándolo a 17671 a medio plazo. De éstos, los correspondientes a Andalucía serían 129 en el comienzo hasta 3180. Esto supone comenzar con unas indicaciones estrictas del 0,5 % de los casos que recibirían radioterapia hasta llegar a un 11 % de esos pacientes atendiendo a las estimaciones extendidas. Si actualizamos los datos al año 2020, esos números deben incrementarse en un 12 % debido al aumento de población y la incidencia de cáncer (según valores referidos al comienzo de este capítulo)

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

fundamental en la curación de muchos tipos de cáncer y en la mejora de la calidad de vida de miles de pacientes.

Adicionalmente, la protonterapia puede emplearse como tratamiento complementario a la radioterapia convencional con fotones, suministrando una sobreimpresión adicional (boost) previa o posterior.

Desde hace años, aunque de forma no sistematizada, se han realizado tratamientos empleando esta técnica en multitud de localizaciones anatómicas como próstata[26, 27, 28], pulmón[29], páncreas[30], tumores ginecológicos[31] o del sistema nervioso central[32]. Pero, no obstante, recientemente el ICH GCP (International Council of Harmonization of Good Clinical Practice) ha iniciado sendos ensayos clínicos en los que se contempla la sobreimpresión con haces de protones a los tratamientos radioterápicos para una gran variedad de patologías:

- Próstata (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03564275)
- Cabeza y cuello (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03183271)
- Pulmón (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01629498)
- Esófago (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01102088)
- Recto (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03098108)
- Sarcomas retroperitoneales (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT01659203)
- meningiomas (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT02978677)

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

Capítulo 3

El Acelerador para protonterapia.

Se propone instalar en el CNA un nuevo acelerador de protones, cuyo uso para protonterapia será realizado por un equipo de especialistas del SAS, en colaboración científica y médica con profesionales de otras comunidades. En concreto está prevista la instalación de un acelerador de una energía de unos 250 MeV de protones (1), una sala de tratamiento (2) equipada con un cabezal rotatorio (gantry) y un TAC de verificación en la que se prevé tratar unos 300 pacientes al año, una futura segunda sala de tratamiento (3) y una sala de experimentación (4).

El proyecto de instalación de un acelerador para protonterapia e investigación básica conlleva una ampliación del edificio del CNA, en la parcela anexa a la que ocupa actualmente el CNA (aproximadamente 3800 m^2).

Desde el punto de vista técnico y de protección radiológica, el proyecto supone un reto que requerirá la modificación de la autorización de funcionamiento de la actual instalación radiactiva del CNA por parte del Ministerio de Industria para las nuevas actividades a desarrollar, y la implementación de los requisitos en las infraestructuras que son requeridas por los fabricantes de los sistemas a instalar.

En el ámbito sanitario, el CNA ya cuenta con autorizaciones de la Agencia del Medicamento del Ministerio de Sanidad como Laboratorio Farmacéutico para la producción de radiofármacos, y de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía como Unidad Asistencial de Medicina Nuclear y Unidad de Radiofarmacia Hospitalaria. Para las nuevas actividades, será necesario solicitar la autorización preceptiva a la Consejería de Salud como Unidad Asistencial de Radioterapia.

La gestión de la protección radiológica de la instalación estará a cargo del Servicio de Protección Radiológica propio de la Universidad de Sevilla, autorizado por CSN en 2008 (ámbito de actuación en el CNA y en otras 11 instalaciones radiactivas y 2 de radiología médica de la Universidad de Sevilla).

3.1 Características técnicas del acelerador

Una instalación para realizar protonterapia requiere un acelerador de protones, que consiga una energía de unos 200-250 MeV, así como un sistema de focalización y redireccionamiento del haz de protones adecuado a la práctica clínica. Estos aceleradores están muy optimizados, y hay diversos proveedores comerciales que proporcionan este equipamiento.

Hasta la fecha de redacción de este documento, se ha recabado información técnica de cuatro fabricantes que han mostrado interés por el proyecto: IBA, Varian, Hitachi y Mevion. Las propuestas difieren en cuanto al tipo de acelerador (ciclotrón resistivo o superconductor o sincrotrón), y en cuanto a la configuración del equipo y forma de transporte del haz hasta las

salas de tratamiento y de investigación. Esto tiene gran importancia en relación a la Protección Radiológica, pues en función de la configuración, tendremos diferentes niveles de intensidad del haz protones, que tras su incidencia en diversos elementos de la instalación, es responsable del campo de neutrones que es el que supone el mayor riesgo de radiación.

Así, encontramos varias configuraciones:

- Ciclotrón resistivo e isócrono (IBA): Produce intensidades de haz continuo a la salida del ciclotrón del orden de 300 nA. Es transportado a través de líneas de vacío hasta las salas de tratamiento. El haz se direcciona mediante imanes resistivos y diversos elementos de óptica de haz necesarios para conseguir una buena colimación y focalización del haz. Durante el transporte se pierde parte del haz por la incidencia del mismo sobre los elementos del sistema de transporte, de forma que al final de su trayectoria el haz no es mayor que 20 nA.

- Sincrociclotrón superconductor (IBA): Produce un haz pulsado de protones, aunque de menor intensidad que el tipo anterior. Propuesto para configuraciones de una única sala de tratamiento.

- Sincrociclotrón superconductor (Mevion): En este caso un sincrociclotrón autoblindado está montado en un gantry sobre la mesa de tratamiento. Al no ser necesarios ed. lementos de transporte de haz, el ciclotrón sólo produce la intensidad de protones apta para la radioterapia (del orden de 5 nA). Al no ser necesarios elementos de transporte de haz y producir tan baja intensidad de corriente, se reduce drásticamente la radiación secundaria de neutrones y por tanto los espesores de blindaje.

- Ciclotrón isócrono superconductor (Varian): Aúna la ventaja de una haz intenso y continuo, apto para ser transportado a varias salas de tratamiento, con las bobinas superconductoras generadoras del campo magnético del ciclotrón. El menor consumo eléctrico respecto a un ciclotrón resistivo es una gran ventaja, aparte del menor diámetro y peso del ciclotrón.

- Sincrotrón (Hitachi): Permite una selección más versátil de la energía del haz sin elementos degradadores, lo que se traduce en un haz más limpio desde el punto de vista de la contaminación neutrónica.

3.2 Edificio y obra civil

Una instalación de protonterapia permite su instalación en diversos entornos. Los aceleradores más compactos, como los que proporciona la empresa MEVION, podría instalarse en un espacio reducido, de unos 100-200 m^2, dentro del edificio de un hospital existente. No obstante, esta configuración compacta limita la extensión posterior de la instalación, y no es adecuada para las aplicaciones científicas y tecnológicas, complementarias a la aplicación clínica, de un acelerador.

La opción preferida para proSAS-CNA es la instalación de un edificio propio, construído ex-profeso para albergar el acelerador, y que permita contar con espacio clínico, laboratorios, salas de control, y una amplia sala de experimentación para aplicaciones no clínicas. Actualmente,

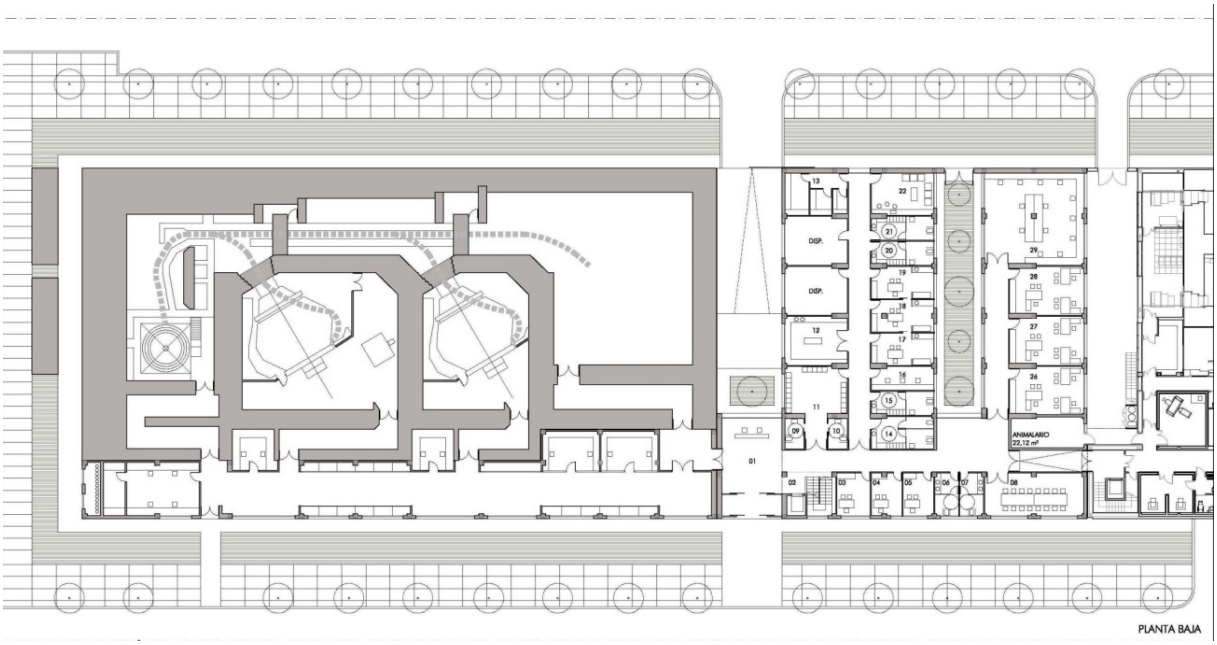

Figura 3.1. Proyecto de implantación de una instalación de radioterapia con protones con dos salas de tratamiento y una de investigación.

hay una parcela disponible para estos efectos, con las dimensiones idóneas, en la Isla de la Cartuja, junto al Centro Nacional de Aceleradores.

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

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

3.3 Requisitos de protección radiológica de la instalación

3.3.1 Fuentes de radiación

Los equipos empleados para la aceleración de protones para la radioterapia operan a energías elevadas (máximo de 250 MeV) que son una fuente intensa de radiación directa (protones). Pero, además, se producen diversos tipos de reacciones nucleares al incidir el haz de protones en diversos materiales (radiación secundaria): Gammas y neutrones inmediatos; activación neutrónica de componentes y aire. La más importante y que condiciona el estudio de seguridad es el campo neutrónico, que produce a su vez la activación neutrónica de los materiales sobre los que incidan.

Se debe pues prestar especial atención a los siguientes aspectos:

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

Las condiciones anteriores, y a falta aún de un conocimiento exacto de la tasa de fluencia de neutrones en los puntos críticos de la instalación, y para cargas de trabajo usuales, conllevan la necesidad de unos blindajes estructurales que, en caso de hormigón convencional (densidad 2.2 g/cm3), pueden alcanzar, en los casos más desfavorables, cerca de los cinco metros de espesor en algunos puntos (búnkeres en el caso del ciclotrón, de líneas de transporte y de gantries).

Apartados sensibles del estudio de seguridad son asimismo:

- Los laberintos de entrada a los diversos búnkeres (secciones, longitudes y número de brazos) necesarios para reducir la tasa de dosis a valores adecuados, y las puertas de acceso.
- La estimación de la radiación skyshine gamma y neutrónica (a través del techo de las zonas productoras de radiación) en dependencias próximas. Para limitar el riesgo de inhalación de los radioisótopos generados en aire, todas las zonas críticas, incluida las salas de tratamiento, necesitan que el aire se renueve totalmente con frecuencia, siendo la tasa de renovación habitual de 6 volúmenes de aire de cada sala por hora. Asimismo, será necesario mantener estas zonas en depresión.

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

3.3.2 Red de vigilancia y enclavamientos de seguridad radiológica

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

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

3.3.3 Algunos requisitos técnicos de infraestructuras y equipos auxiliares

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

- El tipo de acelerador (ciclotrón resistivo o superconductor o sincrotrón) supone una gran diferencia de consumo eléctrico.
- El sistema de enfriamiento por agua, que precisa enfriadoras dimensionadas para el ciclotrón resistivo, y para los gantries, elementos de transporte de haz, y las bombas de vacío del ciclotrón en todas las configuraciones.

- Control de temperatura y humedad y de renovaciones de aire, en zonas con una importante disipación de calor al aire (que puede llegar a ser del orden de 100 kW en total en el caso del ciclotrón resistivo), lo que obligará a disponer de plantas enfriadoras y climatizadoras acordes.
- Sistemas de alimentación ininterrumpida (SAIS): Para sistemas críticos (sistemas de vacío, compresor de helio de refrigeración, crioenfriadores...).
- Consumo eléctrico del resto de zonas de la instalación. Otro apartado importante es el suministro de gases necesarios para el funcionamiento de la instalación:
- Aire comprimido filtrado, libre partículas, aceite y humedad: Suministrado por dos compresores redundantes y depósito: Para actuadores neumáticos (válvulas, frenos de gantries...).
- Nitrógeno seco: Para venteo del acelerador.
- Hidrógeno: Para la fuente de iones.
- Helio: Para imán superconductor y detector de fugas de vacío.
- Oxígeno: Para el acondicionamiento deflector electrostático en la extracción del haz del ciclotrón.
- Gases medicinales.

Capítulo 4

Instalaciones y equipamiento clínicos.

Para dimensionar las necesidades de instalaciones y equipamiento del centro, hemos considerado un número aproximado de 270 pacientes por año y gantry (sección 2.2). Partimos además del supuesto de que estamos ante un centro de radioterapia autónomo que contempla los procedimientos de la oncología radioterápica de un centro hospitalario. Ello comportaría las siguientes fases del proceso de tratamiento con protonterapia: Recepción de pacientes, estudio de extensión tumoral si se precisa, proceso de inmovilización, prescripción del tratamiento radioterápico, estudios de imagen y simulación, planificación dosimétrica y verificación, tratamiento propiamente dicho, evolución durante el tratamiento, valoración post-tratamiento y seguimiento posterior.

El proceso de tratamiento se debe realizar funcionalmente ligado a una estructura hospitalaria en la que se realicen parte de los procedimientos arriba indicados, en función de lo cual se precisaran mayor o menor número de recursos (ello incluye por ejemplo que facultativos médicos y físicos médicos, repartan su actividad entre el centro de protonterapia y los hospitales colaboradores principales o afiliados). Incluso se puede llegar a coordinar tratamientos mixtos, con fases del tratamiento en el centro de referencia (Servicio de Oncología Radioterápica y de Radiofísica Hospitalaria del centro o centros de referencia) y fase de "boost" en el centro de Protonterapia. Aquellas actividades que no posea el centro de protonterapia, deberán realizarse de forma coordinada con el/los centros de referencia. Es necesario disponer de un departamento de imagen con equipamiento de CT-PET y RM, imprescindibles para establecer la morfología del paciente para el proceso del diseño del tratamiento, así como para identificar el tumor y órganos críticos implicados.

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

1. área de Tratamiento :
   - *a*) Sala de tratamiento
   - *b*) Locales complementarios:
     1) Sala de inmovilización/verificación.
     2) Sala de aplicación de medicación concomitante a RT (radiosensibilizantes y radioprotectores).
     3) Consulta médica de pacientes críticos / de enfermería.
     4) Sala quirúrgica / de curas.

5) Sala de anestesia / Recuperación

c) En la zona del bunker del equipo de protones, se debe contar también con:

1) Sala de control y cabinas de pacientes.
2) Aseos, que debe de incluir uno para minusválidos
3) Sala de espera de pacientes

2. área de Simulación.

a) Sala de preparación (máscaras, fijaciones, cunas alfa...).
b) Sala de Adquisición de datos anatómicos (TAC o CT-PET) con puesto de control y cabinas.
c) Sala de Simulación Virtual (planificación geométrica).
d) Sala de Moldes/Taller.

3. área de Despachos y Consultas.

a) Consulta/despacho para Jefe de Servicio médico/ Secretaría/ zona de recepción.
b) Locales para Despacho-Consultas Médicas.
c) Sala de Técnicos.
d) Sala de Espera.
e) Archivos
f) Aseos.

4. área de Física médica.

a) Despacho de Jefe de Física médica.
b) Despachos de Físicos médicos.
c) Sala de Planificación dosimétrica multipuestos.
d) Laboratorio dosimétrico.
e) Sala de trabajo.
f) Almacén – Archivos.
g) Secretaría.

5. área Administrativa.

a) Recepción. Secretaría General.
b) Sala de Archivos de Documentación.
c) Almacén
d) Cocina y Office.

6. área Docente.

   a) Sala de Reuniones.
   b) Biblioteca.
   c) Sala de visitantes temporales

7. área de Apoyo.
   a) Vestuarios de personal.
   b) Almacenes.
   c) Sala de estar de personal.
   d) Office-Cocina.

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

1. Red departamental de registro y verificación. Esta herramienta tiene una funcionalidad muy amplia que va desde la transmisión automática a la unidad de irradiación de los parámetros que constituyen el tratamiento, hasta la base de datos de pacientes tratados, pasando por elaboración de informes y análisis de imágenes de verificación, entre otras.

2. Equipamiento de dosimetría relativa y absoluta. Esta herramienta está dedicada a la caracterización inicial de los haces de tratamiento, así como al aseguramiento de su constancia a lo largo del tiempo o en cualquier situación en la que una intervención en el equipo aconseje su verificación. Dependiendo de la elección que se lleve a cabo, los elementos pueden ser muy variados, pero obligatoriamente deben incluir cuba motorizada, cámaras de ionización, detectores de semiconductor y diamante y programas de procesado de datos.

3. Equipos de verificación de tratamientos. La complejidad del diseño de los tratamientos exige una comprobación individualizada de cada uno de ellos en previsión de una eventual discrepancia entre la distribución de dosis teórica y experimental.

4. Escáner para dosimetría de películas.

5. Maniquíes específicos para el control de calidad de las características geométricas y dosimétricas de los haces.

Capítulo 5

Plantilla y plan de formación.

5.1 Dimensionamiento de la plantilla del centro.

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

El proyecto de este centro se basa en una estrategia de cooperación SAS, CNA y Universidad. Esto facilita que la amplia estructura oncológica que tiene el SAS en Andalucía, pueda dar soporte profesional al centro de Protones.

Diversos Hospitales Andaluces cuentan con Servicios de Oncología Radioterápica, Oncología Pediátrica y Oncología Médica con amplia experiencia y acreditación por el Ministerio de Sanidad como Unidades de referencia en algunas de las patologías más tributarias de recibir tratamiento con protones. Los profesionales de estos Servicios pueden colaborar en la atención necesaria a pacientes del centro de Protonterapia, dado que precisarán atención Hospitalaria en determinadas situaciones clínicas y en tratamientos combinados con otros tipos de radiación, quimioterapia, etc. Como antecedente tenemos el uso compartido del TC-PET instalado en el CNA, cuyos estudios son coordinados e informados por profesionales del SAS.

La red de Hospitales de Andalucía cuenta con recursos oncológicos y parte de las tareas como hospitalización o valoración del paciente, se podrían llevar a cabo en los centros Hospitalarios de SAS, en coordinación con el CNA. Igualmente se podría colaborar en los tratamientos farmacológicos combinados necesarios, pruebas complementarias, preanestesia y anestesia, así como, tratamientos de soporte, control de toxicidad y seguimiento. Cuando fuese preciso combinar tratamiento de fotones y protones también se llevarían a cabo en dichos centros integrando las dosimetrías de ambas modalidades de irradiación, mediante ciber-plataformas de trabajo.

Debe establecerse un Comité Multidisciplinar que evaluará las solicitudes recibidas, las pruebas que aporta y propondrá la estrategia de tratamiento más adecuada al profesional solicitante, a paciente y familiares si procede. En centro de Protones debe contar con Especialistas como Oncólogos Radioterápicos, Radiofísicos Hospitalarios, Anestesiólogo con experiencia en niños (que podría funcionar de forma parcial, concentrando en una misma franja horaria todos aquellos tratamientos que requirieran su intervención) y, puntualmente, un Neuro-radiólogo. En los centros Hospitalarios cercanos, para dar soporte se contará con la cooperación y apoyo de Oncólogos pediátricos, Oncólogos Médicos, Neurocirujanosy todos aquellos especialistas que a propósito de cada caso puedan consultarse en el abordaje terapéutico del paciente (Anatomo-Patólogo, Cirujanos, Traumatólogos de Tumores Musculoesqueléticos, etc). Así mismo, debe

preverse la hospitalización en el centro de referencia de los casos necesarios por razones clínicas.

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

Los profesionales necesarios y sus funciones serían:

1. Especialistas en Oncología Radioterápica, con responsabilidad en: evaluación del paciente, prescripción del tratamiento, evaluación y aprobación del plan, realización del inicio y validación de las verificaciones del mismo, control de la administración del tratamiento y atención a las incidencias médicas que puedan presentarse durante el desarrollo del turno de trabajo.

2. Especialistas en Radiofísica Hospitalaria, con responsabilidad en: dosimetría física, controles de calidad de los equipos de planificación, acelerador de tratamiento y de equipo radiológico de verificación (TC) según programa de calidad. Diseño del tratamiento, evaluación y aprobación del plan, verificación del plan, realización del inicio y validación de las verificaciones del mismo, junto con el Oncólogo Radioterápico. Evaluación de posibles incidencias en el funcionamiento del equipo durante el turno de trabajo y relaciones con el Servicio Técnico de mantenimiento. Control de instalaciones y radioprotección de profesionales en coordinación con centros referentes.

3. Anestesiólogo: valoración en consulta del paciente, solicitud y valoración de estudios, realización del procedimiento y control de sala de despertar.Como se ha apuntado anteriormente, este especialista podría funcionar de forma parcial, concentrando en una misma franja horaria todos aquellos tratamientos que requirieran su intervención

4. Técnicos Especialistas en Radioterapia: realizan y aseguran los sistemas de inmovilización, realizan el tratamiento y una vez finalizado cumplimentan los registros adecuados. Cuida del equipamiento de la sala de tratamiento. También lleva tareas de importación de imágenes y preparación de las mismas para uso por parte de médico y radiofísico, así como, cuantas tareas le sean delegada en su ámbito de actuación.

5. Técnicos dosimetristas: apoyan al especialista en Radiofísica en las labores de campo, tanto en lo que concierne al diseño de los planes de tratamiento, como en las tareas específicas de dosimetría de haces y control de calidad de equipos.

6. Enfermero: sus actuaciones estarán relacionadas con el cuidado del paciente durante el periodo de tratamiento según su estado, colaboración en el procedimiento anestésico y recuperación del paciente, supervisión de carro de parada y equipo de anestesia, estado y caducidad de medicamentos. Así mismo, coordinará las actuaciones que el paciente precise por los diversos centros y especialistas. Gestión de agendas de salas.

7. Auxiliares de Enfermería. Colabora con Enfermería, facilita y controla fungibles, gestión de material de salas y consultas (sábanas, guantes, etc), colaboración con médicos, atiende al paciente en las necesidades propias de su ámbito.

Tabla 1. Estimación de plantilla según los turnos de mañana (M) y tarde (T) considerados.

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

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

8. Personal administrativo para recepción de pacientes, gestión de registros y citas, así como de facturación y cargos a centros externos. Coordinación con Trabajo social y Asociaciones que puedan prestar ayuda a los pacientes de las requieran.

9. Celador para acompañamiento y ayuda a pacientes con movilidad reducida. Traslado de equipamiento.

10. Ingenieros de soporte a las diversas instalaciones relacionadas con el acelerador, climatización y mantenimiento en general de las áreas de tratamiento, servidores de informáticos.

11. Será necesario que queden cubiertos por el centro los Servicios generales de limpieza, mantenimiento del edificio, vigilancia, etc. En caso de que la simulación TAC+/- Resonancia se realicen en el propio centro habrá que disponer de personal adicional como técnico de imagen y radiólogo

En la tabla 1 se recogen los recursos humanos necesarios en función del uso de salas y turnos de trabajo. Inicialmente sería más eficiente utilizar 2 salas en un mismo turno, que una sola sala con 2 turnos de trabajo.

La colaboración de Neuro-radiólogo será limitada para definiciones complejas de estructuras nerviosas y podrían hacerse desde el propio centro Hospitalario. La atención por Oncólogo Médico, Oncólogo Pediátrico y otros especialistas necesarios se hará en función de las estrategias de desarrollo del centro y los acuerdos de colaboración que puedan establecerse con centros Hospitalarios.

En caso de que el Centro de Protones trabajase de forma autónoma, sin apoyo de los centros hospitalarios estas necesidades de personal serían mayores, especialmente en el número

de especialistas en Oncología Radioterápica y Radiofísica Hospitalaria, más otros especialistas de apoyo, referidos anteriormente.

5.2 Plan de formación.

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

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

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

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

- Enfermería oncológica
- Oncólogos médicos y radioterapeutas
- Radiofísicos
- Técnicos de Radioterapia
- Técnicos dosimetristas de Radiofísica

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

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

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

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

Una práctica común encontrada en los centros consultados consiste en dar a este grupo de profesionales una serie de seminarios específicos, previos al periodo de formación propiamente

dicho. Estas charlas serán impartidas por personal experimentado, de forma que, tanto técnicos como dosimetristas puedan incorporarse con facilidad a la curva de aprendizaje.

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

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

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

Al menos durante la fase de dosimetría física y modelado de los haces, la plantilla de físicos se debería de reforzar considerablemente para minimizar todo lo posible este periodo, sin menoscabo de la participación del personal técnico de la casa suministradora.

Dada la escasa formación en el campo de la protonterapia en nuestro país, sería deseable considerar este aspecto con suficiente antelación para poder disponer de profesionales con cierto grado de cualificación.

Con relación a los oncólogos radioterapeutas, el escenario es similar al que se plantea con los físicos médicos, salvo en el aspecto de dosimetría física y modelado de haces.

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

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

5.3 Programa de formación clínica

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

5.4 Programa de formación de radiofísicos y técnicos

1. Física de la terapia con protones.
   - Fundamentos
   - Producción y transporte del haz
   - Liberación del haz y sala de tratamiento
2. Diseño de blindajes de una instalación de protones
3. Métodos de medida en haces de protones
4. Test de Aceptación-
5. Caracterización y puesta en marcha de un haz de protones
6. Sistemas de seguridad y dispositivos de bloqueo
7. Posicionado, inmovilización, simulación y verificación para físicos
8. Cuestiones específicas para la terapia con protones
9. Programa de control de calidad para terapia con protones
10. Sistemas de imagen para terapia con protones: colocación del paciente y verificación
11. Gestión de los movimientos.
12. Introducción a la radiobiología de protones
13. Introducción a la planificación de tratamientos
    - Planificación de tumores del sistema nervioso central (adultos)
    - Planificación de tumores del sistema nervioso central (pediáticos)
    - Planificación de tumores de Cabeza y Cuello
    - Planificación de tumores de mama
    - Planificación de tumores de pulmón y otras localizaciones torácicas
    - Planificación de tumores
    - Planificación de tumores gastrointestinales superiores
    - Planificación de tumores rectales y anales
    - Planificación de tumores hepáticos
    - Planificación de tumores de próstata
    - Planificación de tumores ginecológicos
    - Planificación de seminomas
    - Planificación de linfomas
    - Planificación de tumores pediátricos ajenos al SNC

Capítulo 6

Coordinación de centros oncológicos con el centro de protonterapia.

La terapia con protones es un arma oncológica sumamente especializada y, en la actualidad, un recurso bastante limitado. La mayor parte de los pacientes oncológicos acuden a sus centros locales, mientras que la experiencia en terapia con protones se concentra en los centros de referencia de protonterapia. Así pues, el objetivo principal en este apartado debe ser la identificación de los pacientes que se puedan beneficiar claramente de este tipo de estrategia terapéutica. La instalación de un centro de terapia con protones en nuestra CCAA representa una oportunidad para la mejora de los tratamientos de los pacientes que puedan beneficiarse de ella. Y el éxito final del proyecto dependerá de que se garantice un acceso adecuado basado en el rendimiento terapéutico de esta modalidad de tratamiento, pero también de que sea asumido por los distintos profesionales como un proyecto propio, con independencia del lugar específico de trabajo. De ahí que establecer una correcta coordinación entre los diferentes servicios con capacidad de enviar pacientes y el propio centro de protonterapia resulte muy importante. Aun con características algo distintas, el funcionamiento debe ser semejante al que ya poseemos en otras Unidades de Referencia y por tanto debe basarse en lo siguiente:

1. El establecimiento de un protocolo consensuado, basado en las mejores evidencias, actualizado permanentemente, de las indicaciones de tratamiento con protones. Dicho protocolo debe partir de una propuesta general que incluya criterios de diagnóstico (estudios a realizar, clasificación de los diferentes tumores), y seguimiento.

2. Igualmente necesario es partir de un Plan de tratamiento, con definición de técnicas y del proceso terapéutico que incluya simulación y posicionamiento y bases dosimétricas.

3. Flujo de trabajo y trazabilidad del paciente que incluya forma de contacto con el mismo y su familia, desplazamientos, fechas etc. Se desarrolla en el apartado siguiente.

4. Herramienta informática que garantice y facilite la comunicación entre los centros hospitalarios y el centro de terapia con protones.

5. Junto a lo anterior, es necesario diseñar una herramienta de información básica y de variables de seguimiento que incluya la valoración de la toxicidad y la medida de los efectos secundarios.

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

Una vez establecidos estos criterios proponemos el siguiente modo de trabajo.

- Formación de un comité de expertos multidisciplinar, con representante de los diferentes centros cualificados y formados, así como de las diferentes especialidades interesadas. Al menos Oncólogo Radioterápico, Pediatra, Radiólogo, Patólogo y Radiofísico. No se trata de un foro de representación sino de debate de casos tan extendido en forma de comités multidisciplinares entre los profesionales de la oncología.

- Los casos que en opinión de los servicios de Oncología Radioterápica aconsejen ser tratados con protones, serán remitidos, convenientemente anonimizados y en el formato adecuado, a la secretaría de este Comité multidisciplinar. Este informe debe incluir, aparte de los preceptivos informes completos tanto de texto como de imágenes de pruebas diagnósticas, la mejor opción terapéutica disponible con fotones en el centro de origen.

- El centro de protonterapia elaborará un plan alternativo con protones y devolverá el resultado junto con sus recomendaciones al centro de origen, donde se llevará a cabo la intercomparación y se elegirá la opción terapéutica más adecuada, independientemente de que el centro de protonterapia realice su propia comparación a efectos de investigación. Con este fin, el centro de protonterapia deberá disponer de las herramientas adecuadas para poder llevar a cabo comparaciones objetivas compatibles con los sistemas de planificación más ampliamente utilizados.

- El comité de expertos se reunirá con la periodicidad necesaria (semanal, mensual) para estudiar los casos nuevos y deliberar a cerca de lo adecuado de la indicación. Esta reunión debe ser presencial inicialmente y más adelante puede incorporarse otros profesionales mediante videoconferencia.

- El resultado de este debate será comunicado al Servicio de procedencia, así como la necesidad de información adicional en su caso.

- Los pacientes en los que se indique el tratamiento con protones, serán llamados para una primera evaluación y para el inicio en su caso del proceso de tratamiento.

- Durante la planificación y dosimetría, así como durante el tratamiento del paciente, el servicio de procedencia deberá estar puntualmente informado, a fin de asegurar la mejora global del conocimiento entre todos los profesionales y asegurar la continuidad asistencial.

- Una vez concluido el tratamiento el paciente recibirá el alta acompañada de un informe completo así como de la fecha de revisión la primera revisión pos tratamiento que se hará en el propio centro de protonterapia.

- Las revisiones sucesivas de seguimiento se realizarán preferentemente en el hospital origen del paciente. En ese caso se informará en cada evolución de la situación del paciente.

6.1 Evaluación de la implementación del programa.

1. El programa de intercomparación propuesto beneficiará, en primer lugar, a los pacientes, que serán seleccionados de acuerdo a criterios objetivos que redundarán en la mejora del resultado de los tratamientos, independientemente de su lugar de residencia. Al mismo tiempo, los centros de procedencia se enriquecerán de un asesoramiento experto en terapia con protones y, por su parte, la mayor cantidad de pacientes potenciales acelerará la curva de aprendizaje del centro de protonterapia, dando lugar a estudios clínicos relevantes en tiempos significativamente más cortos.

2. Con la periodicidad que se decida, desde la Unidad de Protonterapia, se elaborará un informe a cerca de la actividad de la misma que incluya además un análisis de las respuestas a los indicadores acordados en el Plan de Calidad.

3. Además se hará un informe que detalle los pacientes tratados y las especificaciones técnicas de los mismos, así como de la adherencia a los protocolos consensuados.

4. Evaluación económica. Los puntos anteriores serán dados a conocer y distribuidos entre los servicios de Radioterapia y centros interesados de la CCAA.

5. Con carácter anual (o bianual) se realizará un seminario de actualización sobre el tema, de acuerdo a las necesidades del momento.

El flujo de trabajo y la trazabilidad del paciente se presenta en la figura 6.1.

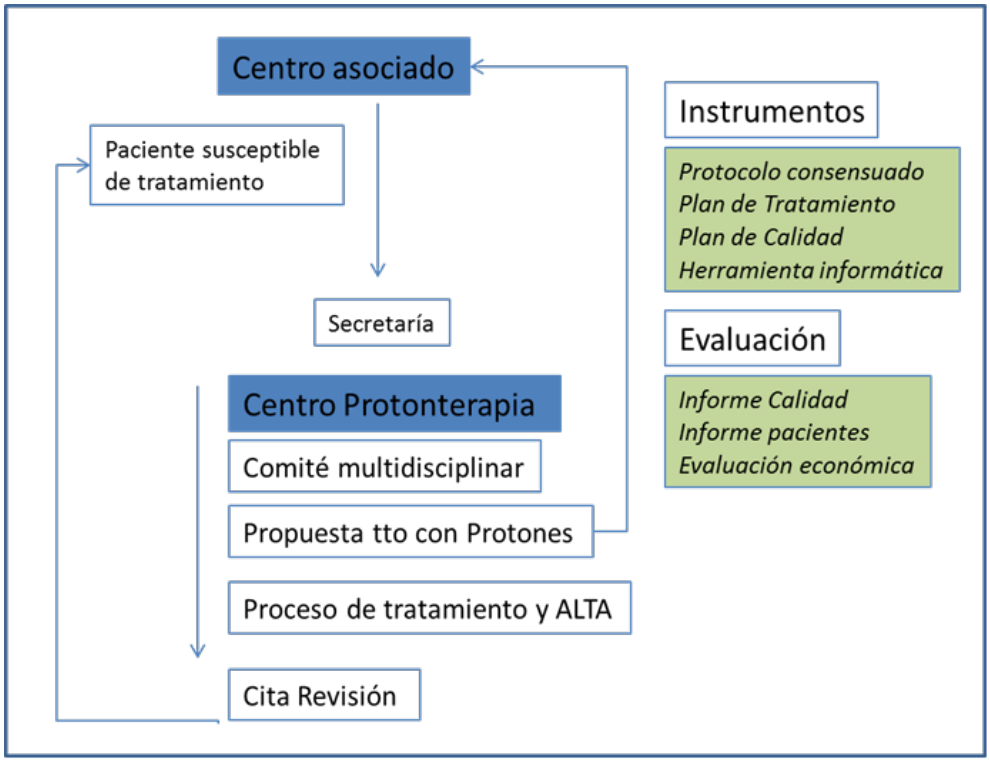

Figura 6.1. Flujo de trabajo y trazabilidad del paciente.

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

El centro mantendrá un gabinete de relaciones externas que contemplará: Coordinación con centros e instituciones. Para ello se establecerá una red de centros e instituciones colaboradores y remitentes, mediante acuerdos, que permitan realizar diversas actividades con agilidad y de forma coordinada. Ellos incluirán la atención a pacientes que requieran atención hospitalaria en centros públicos ó privados.

1. Atención científica: el centro contará con un Comité Científico que valorará las propuestas efectuadas por los diferentes centros clientes, evaluando cada caso, solicitando la información clínica necesaria, contactando con los profesionales remitentes si fuese necesario y emitiendo un informe de aceptación ó desestimación. Se llevará un registro de todos los casos evaluados.

2. En caso de aceptación por parte de PROSAS-CNA se activará el protocolo gestión global, para cerrar el acuerdo de derivación con el centro solicitante y se designará a un médico referente para cada caso. El protocolo incluirá los siguientes aspectos:

   a) Presupuesto del tratamiento con detalle de los procedimientos incluidos y duración del mismo.

   b) Cronograma de actividades con el paciente, fechas de 1ª Visita, preparación del tratamiento y fecha probable de inicio.

   c) Coordinación de Atención en Hospitalización ú Hospitales de día en los Centros Hospitalarios con acuerdo para ello, cuando la atención al paciente lo requiera.

   d) Coordinación de la atención por Especialistas según patología atendida.

3. Atención social: se ofrecerá ayuda mediante contacto de Asociaciones y ONG que puedan facilitar la estancia del paciente y su familia, cuando fuese necesario.

4. Atención a pacientes Nacionales: las solicitudes de centros del Sistema Nacional de Salud se canalizarán por la plataforma CIFCO en base a los acuerdos Interterritoriales.

5. Atención a pacientes Internacionales: El paciente aportará la autorización para el tratamiento de la autoridad sanitaria correspondiente de su país, necesaria para la facturación del tratamiento. Se facilitará servicio de traducción presencial ó Teletraducción. El centro no se ocupará de las autorizaciones necesarias de ciudadanos extranjeros no autorizados para estancia en nuestro país.

6. Prensa y relaciones con entidades: el centro contará con equipo de relaciones exteriores que canalizará las demandas de información, así como, llevará una estrategia de visibilidad y divulgación de actividades del centro. Así mismo, canalizarán las solicitudes de estancias formativas, que deben ser evaluadas por el Comité científico, llevando a cabo la preparación de los convenios que fuesen necesarios. Canalizará las donaciones y patrocinios de entidades y particulares, junto con el área de gestión económica.

7. Gestión económica: los presupuestos y facturación se llevarán en el área gerencial y de administración, que se ocupará de las gestiones económicas relacionadas con la atención a pacientes, estancias formativas, convenios con entidades.

8. El centro tendrá en su web información sobre la cartera de servicios, organigrama, profesionales del centro, área del paciente, área de profesionales, formación e investigación y datos de contacto y accesibilidad.

Capítulo 7

Investigación

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

El proyecto ProSAS-CNA se plantea con un objetivo claro de desarrollar una investigación clínica, científica y tecnológica, orientada siempre hacia la mejora a de los tratamientos para los pacientes.

7.1 Investigación clínica

El Centro implementará un programa de investigación que comenzará con una fase de actividad preparatoria para la investigación con pacientes.

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

  Posteriormente se solicitará al Comité Ético de Ensayos Clínicos (CEEC) la autorización para ensayos clínicos definidos por los protocolos de tratamiento con protones, en patologías objeto de experimentación, así como, en la mayoría de pacientes seleccionados por criterios establecidos para registro de los procedimientos y análisis de resultados.

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

- El Centro contará con un Comité Científico que analizará los protocolos que se llevarán a su aprobación por el CEEC.

- Igualmente se trabajará en cooperación con redes europeas que aglutinan información de todos los pacientes tratados con protones, con el fin de contar con grandes series que permitan análisis más robustos.

- Se valorarán los ensayos que propongan la Sociedad Internacional Oncología Pediátrica (SIOP) y otros grupos de trabajo dedicados a patologías tributarias de uso de protones. El Comité científico evaluará las propuestas nacionales e internacionales de participación en estudios y su presentación al CEEC.
- Para alcanzar estos objetivos el Centro contará con una estructura propia de apoyo a la investigación adecuada al número de estudios en marcha, apoyándose en las fundaciones FISEVI y FIUS.

7.2 Investigación científica y desarrollo tecnológico

Como ha quedado patente en las secciones anteriores, disponer de una instalación como proSAS daría lugar a un salto de calidad en la terapia oncológica en Andalucía y, por extensión, en España. No obstante, además de las evidentes ventajas para abordar el tratamiento de las patologías que se han señalado, un acelerador como éste permitiría plantearse una serie de posibles proyectos de investigación básica que complementaría la actividad asistencial, dotando al mismo de una más completa utilidad que justificaría, aún en mayor medida, la oportunidad de su puesta en marcha. En lo que sigue se describen algunas de esas posibles líneas de trabajo, indicándose ejemplos concretos de problemas relevantes - que podrían encajar en las posibilidades de esta instalación.

7.2.1 Eficiencia biológica relativa de haces de protones de uso clínico

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

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

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

Es pues evidente la necesidad de una profundización en el estudio de la RBE para la adecuada planificación de los tratamientos con protones. Un aspecto crítico en este tipo de análisis es la correcta determinación de la dosis impartida, lo que conlleva la necesidad de desarrollar

procedimientos dosimétricos fiables. Una opción que presenta, a priori, notables ventajas es el uso de película radiocrómica. Sin embargo, la respuesta de esta película a la irradiación con haces de protones está aún por determinar de manera definitiva, sobre todo en la región del pico de Bragg, donde la dosis impartida se incrementa notablemente. Los miembros de los grupos de Física Médica de las universidades de Sevilla y Granada, en colaboración con el Dr. Schardt (del GSI,- Alemania) están desarrollando protocolos para una correcta utilización de ese dosímetro en las condiciones usuales que se presentan en experimentos de radiobiología con protones [35].

Por otro lado, y desde hace unos años, los grupos de investigación antes mencionados, en colaboración con el grupo de Radiobiología de la universidad de Granada, vienen estudiando distintas estrategias de irradiación que permitan determinar cuáles son los "endpoints" más adecuados para llevar a cabo las medidas experimentales necesarias para establecer los valores de RBE para protones. Hasta ahora se ha utilizado el haz de baja energía que proporciona el tándem del CNA (Sevilla), pero la disponibilidad del acelerador de proSAS significaría un salto cualitativo ya que permitiría extender el rango energético de los haces analizados, incrementando las opciones de irradiación de los cultivos celulares in-vitro que se están considerando.

7.2.2 Monitorización del rango en protonterapia

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

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

Cualquier investigación en esta línea de trabajo redundaría en una mejora significativa en la aplicación de esta técnica de radioterapia. Hay que tener en cuenta que las necesidades para poder desarrollar este tipo de estudios son las que usualmente se utilizan en investigación básica en física nuclear (detectores de radiación y equipamiento electrónico, técnicas de simulación Monte Carlo, etc.) y que son varios los grupos experimentales de nuestro país (por ejemplo, CNA Sevilla, IFIC Valencia, IEM Madrid) que atesoran experiencia contrastada para poder abordar los experimentos requeridos con garantías de éxito. La instalación proSAS supondría por tanto una razón de peso para iniciar esta línea de investigación involucrando a investigadores de los grupos mencionados o de otros que puedan estar interesados.

7.2.3 Estudios de radiobiología con protones

Las roturas de la cadena de ADN constituyen la base molecular de la radioterapia y la quimioterapia, que pretenden producirlas en las células tumorales de forma tal que su reparación

sea difícil y puedan conducir a la muerte de las mismas. Por otro lado, las alteraciones en los procesos de reparación de esas roturas en tejidos sanos pueden facilitar la génesis y progresión de lesiones tumorales. Este doble papel de las roturas del ADN impone la necesidad un conocimiento exhaustivo de los mecanismos que controlan los procesos de reparación [37].

Desde el punto de vista terapéutico, los tratamientos de protonterapia son especialmente interesantes debido a la complejidad de las roturas de ADN que los protones son capaces de generar cuando interactúan con las células tumorales [38]. Cabe pensar que este efecto tóxico pueda ser potenciado por la acción de factores quimioterapéuticos. En este contexto, el grupo del Dr. Pablo Huertas (Cabimer, Sevilla) está interesado en investigar la acción de haces de protones sobre cultivos celulares de distintas líneas de cáncer de mama. En particular se abordaría el estudio del efecto combinado de la irradiación con protones y la utilización de diferentes compuestos químicos de interés farmacológico con el fin de encontrar posibles vías de terapia combinada que mejoraran los efectos globales de la protonterapia convencional.

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

Otros problemas de radiobiología básica podrían aborordarse con garantías sobre la base de una instalación como proSAS. Además del ya citado anteriormente de la determinación del RBE para haces de protones, cabe mencionar aquí el estudio de la aparición de la hipersensibilidad a baja dosis para este tipo de haces, un fenómeno observado en el caso de haces de fotones [39], que tiene notables implicaciones terapéuticas y en el que los grupos de Radiobiología y Física Médica de la universidad de Granada vienen colaborando en los últimos años [41].

7.2.4 Irradiación de componentes electrónicos

El 90 % de los rayos cósmicos que alcanzan la atmósfera terrestre son protones con una distribución de energías que presenta un amplio máximo entre 100 MeV y 1 GeV. A nivel del mar, el fondo de radiación cósmica para energías por debajo de los 100 MeV está dominado por neutrones. Las interacciones de los primeros con los componentes de los dispositivos electrónicos presentes en las naves espaciales, y de los segundos con los utilizados en la vida diaria, pueden provocar funcionamientos defectuosos de dichos dispositivos.

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

En el CNA (Sevilla) ya se realiza este tipo de estudios, con protones de más baja energía, utilizando para ello tanto el tándem de 3 MV como el ciclotrón de 18 MeV, con protones, y con fotones procedentes de un irradiador de ^{60}Co. Una instalación como proSAS sería especialmente adecuada ya que podría completar la investigación que se puede llevar a cabo en esta línea y

en la que la industria electrónica está especialmente interesada por motivos obvios.

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

Las aplicaciones descritas podrían ponerse en funcionamiento en proSAS y, dada su relación directa con intereses industriales, podría dar lugar a una fuente externa de financiación de la instalación.

7.2.5 Experimentos de Física nuclear

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

En los procesos inelásticos el núcleo blanco queda en un estado excitado tras la interacción debido a la transferencia de energía y momento que se produce. Las distribuciones de energía y momento de los protones emergentes permiten analizar el espectro de energía del núcleo blanco y las probabilidades de transición entre el estado fundamental y los distintos estados excitados del mismo. El carácter hadrónico de la sonda da lugar a excitaciones que involucran a los protones y a los neutrones del núcleo por lo que la información que puede obtenerse es complementaria de la que se extrae con sondas electromagnéticas.

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

Cabe indicar que la investigación de forntera que se realiza actualmente en física nuclear requiere habitualmente de aceleradores mucho más complejos que los que se utilizan para protonterapia. Por ejemplo, la investigación de núcleos radioactivos precisa instalaciones especiales en las que se aceleran núcleos de vida muy corta, como son, en Europa, el GSI (Gesellschaft für Schwerionenforschung, en Darmstadt, Alemania) o GANIL (Grand Accelerateur National d'Ions Lourds) [47] . No obstante, aceleradores de protones orientados hacia protonterapia, de

unos 200 MeV, pueden tener un papel muy relevante en investigación básica. Es muy relevante el ejemplo del IFJ Cyclotron Centre (Bronowice, Poland), en el que un ciclotrón idéntico al que aquí se plantea desarrolla un programa de investigación en física nuclear básica que contiene estudiso de dinámica de sistemas de pocos nucleones, medidas de excitaciones colectivas de núcleos, espectroscopía de rayos gamma de alta resolución, y tests de sistemas de detección que se utilizan en instalaciones radioactivas [48].

Bibliografía

[1] Wilson, R. R., 1946, "Radiological use of fast protons," Radiology 47: 487–491, 1946

[2] Particle Therapy Co-Operative Group. https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation

[3] ICRP, 1977. Recommendations of the ICRP. ICRP Publication 26. Ann. ICRP 1 (3)

[4] Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España. SEOR 2019

[5] ASTRO Proton Beam Therapy Model Policies. 2017

[6] Resolución de 30 de noviembre de 2020 de la Dirección General de cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDeServicios/ContenidoCS/docs/Resol_Protonterapia.pdf

[7] www.ciberesp.es

[8] Registro de Cáncer de Andalucía. Escuela Andaluza de Salud Pública.

[9] Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.

[10] GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Accesible en: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx).

[11] Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica 2020.

[12] GLOBOCAN 2018: http://gco.iarc.fr/

[13] Registro Español de tumores Infantiles RETI-SEHOP. www.uv.es/rnti/cifrasCancer.

[14] Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2019.Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2019.

[15] Patterns of proton therapy use in pediatric cancer management in 2016: An international survey. Journy, Neige et al. Radiotherapy and Oncology , Volume 132 , 155 – 161.

[16] Solans M, Almazán C, Espinàs JA. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. La protonterapia en el tratamiento del cáncer. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2014.

[17] Patel S, Kostaras X, Parliament M, Olivotto IA, Nordal R, Aronyk K, Hagen N. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada, Curr Oncol. 2014 Oct;21(5):251-62. doi: 10.3747/co.21.2207.

[18] Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline RT-002: Proton Beam Radiation Therapy. March 2013. www.albertahealthservices.ca

[19] Health Council of the Netherlands. Proton radiotherapy. Horizon scanning report. The Hague: Health Council of the Netherlands 2009; publication no. 2009/17E.

[20] National Proton Beam Therapy Service Development Programme – Strategic Outline Case.. Department of Health England, October 2012 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/213044/national-proton-beam-therapy-service-development-programme-strategic-outline-case-16102012.pdf

[21] "Radioterapia de alta precisión en el tratamiento del cáncer: Hadronterapia", Ignacio Petschen Verdaguer (académico de Número de la Real Academia de Medicina Comunitat Valenciana) 2007

[22] Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS). La protonthérapie. Note informative préparée par Jean-Marie R. Lance. AETMIS NI-2010-03:1-30.

[23] CI5Plus.Cancer Incidence in Five Continents. IARC. http://ci5.iarc.fr/CI5plus/Default.aspx

[24] Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN, van Vulpen M, Reitsma JB, van der Schaaf A, Schuit E. Clinical Trial Strategies to Compare Protons With Photons. Semin Radiat Oncol. 28(2):79-87, 2018. doi: 10.1016/j.semradonc.2017.11.008

[25] Tian, X., Liu, K., Hou, Y., Cheng, J., Zhang, J."The evolution of proton beam therapy: Current and future status (Review)". Molecular and Clinical Oncology 8, no. 1: 15-21, 2018. https://doi.org/10.3892/mco.2017.1499

[26] Duttenhaver, J.R. et al. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. Cancer 1983; 51(9): 1599-1604

[27] Johansson, S. et al. Hypofractionated Proton Boost Combined with External Beam Radiotherapy for Treatment of Localized Prostate Cancer. Prostate Cancer 2012; http://dx.doi.org/10.1155/2012/654861

[28] Slater, J.D. et al. Proton Therapy for prostate cancer: The initial Loma Linda University experience. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004; 59(2); 76-84

[29] Nihei, K. et al. High-dose proton boost therapy for stage I non-small-cell lung cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006; 65(1): 107-111

[30] Kim, T.H. et al. Effectiveness and Safety of Simultaneous Integrated Boost-Proton Beam Therapy for Localized Pancreatic Cancer. Thechnology in Cander Research and Treatment 2018; 17 https://doi.org/10.1177/1533033818783879

[31] Kagei, K. et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003; 55(5):1265-1271

[32] Yuan, J. et al. Hypofractionations regimens for stereotactic radiotherapy for large brain tumors. Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys. 2008; 72: 390-397

[33] Claire Alapetite et al, PTCOG 2016.

[34] H. Paganetti. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer. Phys. Med. Biol. 59 (2014) R419–R472

[35] M.C. Battaglia, et al. Dosimetric response of radiochromic films to protons of low energies in the Bragg peak región. Phys. Rev. Accel. Beams 19 (2016) 064701

[36] C. Richter, et al. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. Radiother. Oncol. 18 (2016) 232–237

[37] S.E. Polo, S.P. Jackson. Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications. Genes Dev. 25 (2011) 409-33

[38] D.T. Goodhead. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. Int. J. Radiat. Biol. 65 (1994) 7-17

[39] H. Tian, et al. DNA damage response - a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy. Cancer Lett. 358 (2015) 8-16

[40] B. Marples, S.J. Collis. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 70 (2008) 1310–1318

[41] D. Guirado, et al. Low-dose radiation hyper-radiosensitivity in multicellular tumour spheroids. Br. J. Radiol. 85 (2012) 1398–1342

[42] E.W. Blackmore. Operation of the TRIUMF (20-500 MeV) proton irradiation facility. IEEE Radiation Effect Dose Workshop. (IEEE, 2000)

[43] U. Schneider, E. Pedroni. Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy. Med. Phys. 22 (1995) 353-363

[44] N.S.P. King, et al. An 800-MeV proton radiography facility for dynamic experiments. Nucl. Instrum. Meth. Phys. Res. A 424 (1999) 84-91

[45] H.J. Ong, et al. Probing effect of tensor interactions in 16O via (p, d) reaction. Phys. Lett. B 725 (2013) 277-281

[46] G. Jacob, Th.A.J. Maris. Quasi-Free Scattering and Nuclear Structure. Rev. Mod. Phys. 38 (1966) 121-142; Quasi-Free Scattering and Nuclear Structure II. Rev. Mod. Phys. 45 (1973) 6-21

[47] T. Aumann, C.A. Bertulani, J. Ryckebusch. Quasifree (p,2p) and (p,pn) reactions with unstable nuclei. Phys. Rev. C 88 (2013) 064610

[48] Webpage dedicated to fundamental research at the new cyclotron that is being installed at the Bronowice Cyclotron Center (CCB) of the Institute of Nuclear Physics PAN in Krakow. https://experimentsccb.ifj.edu.pl/